



Új lehetőségek az emlődaganatos betegek individuális kezelésében

Ph.D. Tézis

Dr Nikolényi Aliz

Témavezető:

Prof. Dr. Kahán Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged

2011

1. BEVEZETÉS

Az onkológiai kezelések, a neoadjuváns és adjuváns szisztémás terápiák, valamint a posztoperatív besugárzás hozzájárulnak az emlőrák mortalitás csökkenéséhez. Napjainkban a betegre szabott individuális terápia megválasztása kiemelt jelentőségű, mely magába foglalja a tervezett terápia hatékonyságának és a hosszú távú mellékhatások ésszerű mérlegelését. Az adjuváns szisztémás kezelések 30-50%-kal csökkentik a relapszus rizikóját. Bár az antraciklin tartalmú kemoterápiák egyértelműen hatékonyabbak, mint a nem antraciklin tartalmú kezelések, nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy késői mellékhatásként növekszik a szívelégtelenség és a myeloproliferatív betegségek kialakulásának kockázata. Mindezek miatt szükségessé vált olyan prediktív faktorok azonosítása, melyek a terápia hatékonyságát előre jelezhetik. Számos adat támasztja alá, hogy a daganat topoisomerase II alpha (TOP2A) expresszió mértéke szerepet játszhat az antraciklin érzékenységben. Az antraciklinek célzottan gátolják a TOP2A enzimet, mely kulcs fontosságú a DNS replikáció és a sejt proliferáció szempontjából. A TOP2A gén a 17 kromoszóma q12-q21 régiójában található, közvetlenül a HER2 gén mellett. A TOP2A gén aberrációja (amplifikáció vagy deléció) gyakori, bár nem kizárólagos HER2 pozitív emlő daganatok esetében. A HER2 pozitív daganatok egyharmada, míg az összes emlő daganat kb. 10%-a mutat TOP2A gén amplifikációt és 4-13%-uk deléciót. A TOP2A fehérje expresszió nem függ szorosan a TOP2A gén aberráció jelenlététől, inkább az RNS expresszióval mutat párhuzamot. Összefüggést találtak a TOP2A gén eltérés illetve magas TOP2A fehérje expresszió, és a fokozott antraciklin érzékenység között.

Az adjuváns sugárkezelés emlőmegtartó műtetet követően standard terápiának számít, bizonyos esetekben emlő ablációt követően is szükséges. A modern CT-alapú, 3D besugárzás tervezésnek köszönhetően csökkenthető a rizikószervek dózisterhelése, és növelhető a céltérfogaton belüli dózis homogenitás. Emlő besugárzás esetén a tüdő és a szív, mint védendő szervek dózis terhelése csökkenthető hason fekvő pozícióban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1 Emlőrák TOP2A gén státusz, valamint TOP2A fehérje expresszió és antraciklin tartalmú neoadjuváns kemoterápiák hatékonysága közötti összefüggés retrospektív vizsgálata.

2.2. Dózis-denz antraciklin tartalmú adjuváns kemoterápia hatékonyságának retrospektív vizsgálata. A tumor TOP2A expresszió és más patológiai jellemzőinek elemzése a betegség kimenetelének tükrében.

2.3. Prospektív vizsgálat hason fekvő pozícióban végzett emlőbesugárzás módszerének kifejlesztésére; a dozimetriai paraméterek, a tolerálhatóság és a reprodukálhatóság vizsgálata a konvencionális háton fekvő pozícióban végzett sugárkezeléssel összevetve.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. *A tumor TOP2A státusza és az antraciklin bázisú neoadjuváns kemoterápiára adott válasz vizsgálata*

3.1.1. *Betegek*

Beválasztási kritériumok: 3 cm-nél nagyobb illetve T3-4 és/vagy N1-2, M0 emlődaganatok (klinikailag nyirokcsomó pozitív esetekben a T1 tumor méret is lehet).

3.1.2 *Módszerek*

Kemoterápia

Minden beteg 6 ciklus ED kemoterápiát-75 mg/m² epirubicin és 75 mg/m² docetaxel - kapott 3 hetente, illetve T1-T3 daganatok esetén (függetlenül a nyirokcsomó státusztól) ezt kiegészítettük 2x1000 mg/m² capecitabine-nal az 1.-14 napon (EDC).

Tissue micro array (TMA)

A műtéti anyagból a legsejtdúsabb régiót kiválasztva 2 mm átmérőjű hengerekből TMA blokk készült. Ezekből a blokkokból készült metszeteken TOP2A FISH és IHC vizsgálat történt.

Fluorescent in situ hibridization (FISH)

A TMA szeleteken szimultán történt a TOP2A, a HER2 gének és a 17 kromoszóma kópia szám (CEP17) meghatározása ZEISS Axioimager Z2 fluoreszcens mikroszkóppal. A jelek értékelése 20 sejten történt. A zöld jelek száma a TOP2A, a narancssárga jelek száma a HER2 gének számát jelentette, melyet osztottak a CEP17 kópia számmal. Ha a TOP2A/CEP17 és a HER2/CEP17 arány több volt, mint 2.2, akkor gén amplifikációról, ha kevesebb, mint 0.8,

akkor gén delécióról beszélünk. Poliszómiáról akkor beszélünk, ha a CEP17 kópia szám 5 vagy annál több.

Immunhisztokémiai meghatározások (IHC)

Az IHC vizsgálatok a core biopsziából és műtéti mintából egyaránt megtörtént (amennyiben nem jött létre patológiai komplett remisszió). Az ER, PgR, HER2 és Ki-67 IHC vizsgálatok kivitelezése peroxidase-streptavidin-biotin, automatikus festési technikával, a TOP2A IHC vizsgálat Topoisomerase II alpha Ki-s1 monoclonális antitesttel történt. A TOP2A expressziót 2 független patológus határozta meg, random módon kiválasztott, legalább 50 sejt értékelésével, és azt a festődő sejtek százalékos arányában fejezték ki.

Tumor válasz, relapszus mentes túlélés(RFS) és teljes túlélés (OS)

A kezelésre adott választ, a tumor regresszió mértékét semiquantitatív pontozási rendszer szerint értékeltük Sinn és mtsai. módszere alapján. Patológiai komplett remissziót abban az esetben állapítottunk meg, amennyiben sem az emlőben, sem a hónaljban nem volt kimutatható invazív vagy in situ carcinoma. A tumor választ, a RFS-t és az OS-t a következő tumor jellemzők függvényében értékeltük: szövettani típus, patológiai stádium, grade, ER, PgR, HER2, Ki-67 és TOP2A expresszió és gén amplifikáció.

Statisztikai analízis

Egyváltozós ANOVA illetve t-tesztet alkalmaztunk a folytonos és a kategórikus változók esetében. A mennyiségi adatok közötti kapcsolatot khi-négyzet próbával elemeztük. A neoadjuváns kemoterápia előtti és a kemoterápiát követő folytonos és kategórikus változók összevetésére páros t-próbát és McNemar tesztet végeztünk. A tumor jellemzők és a RFS, OS közötti kapcsolatot lineáris regressziós modell segítségével elemeztük.

3.2. A tumor TOP2A expresszió és az antraciklin bázisú adjuváns kemoterápia hatékonysága közötti összefüggés

3.2.1. Betegek

Három fázis II klinikai vizsgálatban kezelt, antraciklin tartalmú dózis-denz adjuváns kemoterápiában részesülő emlő daganatos betegek adatait értékeltük. Az ATC csoportban 55 beteget kezeltünk dózis-denz adriamycin(A)-paclitaxel(T)-cyclophosphamid(C) kemoterápiával. Az ADC csoportban 34 beteg kapott szekvenciálisan dózis-denz adriamycin(A)-docetaxel(D)-cyclophosphamid(C) kezelést. A vizsgálatba bevont 34 beteg közül egyetlen beteg progresszió miatt nem kapta meg a tervezett 12 ciklus kemoterápiát. A dózis-denz FEC vizsgálatba (CECOG csoport) ugyan 51 beteg bevonása történt meg, azonban csak a 43 magyar és szlovák beteg daganat mintája és klinikai adata állt rendelkezésünkre.

3.2.2. Módszerek

Kemoterápia

Az ATC csoportban a betegek 60mg/m² A-t kaptak 4 ciklusban, majd 200mg/m² T-t 4 ciklusban, végül 800 mg/m² C-t szintén 4 ciklusban, 2 hetente, GCSF szupportáció mellett. Az ADC csoportban 60mg/m² A-t, 75mg/m² D-t, majd 800mg/m² C-t kaptak 4-4 ciklusban, 2 hetente, GCSF szupportációval. A CECOG klinikai vizsgálatban a betegek 2 kezelési karra voltak randomizálva: 6 ciklus FEC75 vagy 6 ciklus FEC90 (fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m² vagy 90 mg/m², cyclophosphamid 500 mg/m²) kemoterápiát kaptak pegfilgrastim szupportációval.

Tumor jellemzők, RFS és OS

Értékeljük az egyes tumor patológiai tumor jellemzők és a RFS és OS közötti összefüggést.

3.3. A betegpozicionálás hatása a rizikószervek sugárterhelésére

3.3.1 Betegek

A vizsgálatba emlőmegtartó műtét utáni posztoperatív sugárkezelést igénylő korai emlődaganatos beteget vontunk be, a kezelendő emlő méretétől és alakjától függetlenül. A vizsgálat első fázisában (20 beteg) ugyan minden beteget háton fekvé kezeltünk, de besugárzási tervet mindkét fektetési pozícióban készítettünk. A második fázisban (41 beteg) a betegeket randomizáltan hason vagy háton fekvé kezeltük. A hason fekvő emlőbesugárzásra legalkalmasabb betegcsoport meghatározása céljából különböző betegjellemzőket rögzítettünk. (életkor, súly, magasság, testtömeg-index, csípő-, derék-és mellbőség).

3.3.2. Módszerek

Sugárterápia

A betegek hason és háton történő pozicionálását AIO („All In One”) Solution™ (ORFIT, Belgium) betegrögzítő rendszer segítségével végeztük az intézeti protokoll szerint. Háton fekvé 5 pontos termoplasztikus maszkrögzítést alkalmaztunk, míg hason fekvé nem használtunk maszkrögzítést. Az ellenoldali emlő kímélete céljából mindkét testhelyzetben különös gondot fordítottunk az emlő sugármezőből történő kizárására. A céltérfogatok, rizikószervek kontúrozását illetve a besugárzás tervezését a 3.1.3 szerint végeztük. A dózis homogenitást a céltérfogatokban a 47,5-53,5 Gy dózis közé eső térfogat (V_{95%-107%}) százalékos arányával jellemeztük. A rizikószervek sugárterhelésének méréséhez a tüdő V_{20Gy} és MLD mellett a szív V_{25Gy} és V_{30Gy}, az ellenoldali emlő átlagdózis, és az ellenoldali emlő V_{50Gy} paramétereket rögzítettük mindkét pozícióban. A beteg anatómiai sajátosságait az

emlőtérfigattal, a centrális tüdőtvolsággal (CLD), valamint a tangenciális mezők tengelyeinek belépési pontja közötti tvolsággal (BS) jellemeztük.

A repozícionálás pontosságának mérése

A vizsgálat második fázisában a cél az volt, hogy összehasonlítsuk a betegbeállítás pontosságát és a mellékhatásokat a két pozícióban. Először az izocenter helyét ellenőriztük a CT szimulátorban a sugárkezelést megelőzően. A szükséges elmozdítás koordinátáiból 3 dimenziós vektort számítottunk. A repozícionálás pontosságát a sugárkezelés alatt heti 3 alkalommal ellenőriztük elektronikus port készítő eszközzel (BeamviewTM vs. 2.2, Siemens), a bőrön lévő sugárelnyelő markerek segítségével. A tangenciális mezőkkel készített port felvételeket összevetettük a tervezőrendszerben, az adott mezőhöz tartozó digitálisan rekonstruált felvétellel. A port képek elemzésénél a bőrön lévő markerek tvolsága mellett a CLD mérését, a sugármezőbe eső tüdővolumen nagyságát, valamint a mező széle és az emlő felszíne közötti tvolságot mértük. A szükséges korrekciókat a kezelés előtt elvégeztük és 2 dimenziós vektori eredőjüket rögzítettük. A betegcsoportra vonatkozó szisztematikus és véletlen hiba, valamint az egyéni beállítási pontatlanság számítását a szimuláláskor képzett 3D vektor és a kezelés alatt mért 2D vektor alapján a hagyományos képletek szerint végeztük. A kezelés végén észlelt bőrreakciót (CTC AE vs. 3.0 alapján osztályozva) a fektetési mód szerint elemeztük.

Statisztikai analízis

A besugárzási tervek adatait és a repozícionálási pontosságát a betegjellemzők függvényében Student-féle párosított és kétmintás t-próba, khi-négyzet próba, regresszió analízis, ANOVA teszt illetve logisztikus regresszió segítségével elemeztük. A statisztikai analízishez SPSS 11.0 for Windows programot használtunk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. *A tumor TOP2A státusz és az antraciklin bázisú neoadjuváns kemoterápiára adott válasz*
 2003. december és 2010. augusztus között 43 beteg (45 tumor) antraciklin bázisú neoadjuváns kemoterápiás kezelését végeztük. 12 beteg ED (1 beteg esetében bilaterális emlő tumor) és 31 beteg EDC (1 beteg esetében szintén bilaterális emlő tumor) kemoterápiát kapott. A betegek átlag életkora (\pm SD) 47.2 (\pm 12.8) év volt. 42 beteg kapta meg a tervezett 6 ciklust, 1 beteg kezelését az 5. ciklust követően le kellett állítunk progresszió miatt. Képpalkotó eljárással komplett remisszió igazolódott 15 (33.3%), parciális remisszió 26 esetben (57.8%). Három esetben (6.7%) nem észleltünk szignifikáns változást (stabil betegség), míg 1 beteg esetében (2.2%) progresszió igazolódott. A kemoterápiát követően a betegek 62.2%-nál mastectomia, 97.8%-nál hónaljhi blokks disszekció történt. Ha a kezelés előtti és a kezelést követő tumor stádiumot vetjük össze, megállapíthatjuk, hogy a kemoterápia eredményeképpen „down-sizing” és „down-staging” jött létre. Az ER, PgR és HER2 státusz a kezelés hatására nem változott, azonban a Ki-67-pozitív tumor sejtek százalékos aránya szignifikánsan csökkent (56.1 ± 23.6 vs $19.0\pm 27.7\%$, $p=0.004$). A műtétek követő patológiai feldolgozás során a primer tumor tekintetében komplett regresszió (TRG4) igazolódott 12 esetben. Közülük 3 esetben a hónaljban áttétes nyirokcsomókat mutattak ki, így patológiai komplett remissziót 9 esetben (20%) sikerült elérnünk. A kemoterápiás sémák különbözősége és a tumorválasz között nem volt szignifikáns összefüggés.

TOP2A FISH/IHC

A TOP2A FISH és IHC vizsgálatokat technikai okokból 25 illetve 38 esetben tudtuk elvégezni. FISH vizsgálattal 2 esetben (8%) igazolódott gén amplifikáció. Mindkét eset HER2 pozitív volt IHC és FISH vizsgálattal egyaránt. Irodalmi adatok alapján a TOP2A protein expresszió pozitivitás határértékét 15%-nál határoztuk meg. Ennek megfelelően 32 tumor (84.2%) bizonyult TOP2A pozitívnak és 6 (15.8%) negatívnak IHC vizsgálattal a core biopsziából. Nem igazolódott szignifikáns összefüggés a TOP2A IHC és FISH vizsgálat eredménye között ($p=0.52$). Az átlagos (\pm SD) TOP2A pozitív sejt arány a kemoterápia után szignifikánsan csökkent az értékelhető mintákban ($41.0\pm 27.9\%$ vs. $12.7\pm 24.8\%$, $p<0.001$). A TOP2A és Ki-67 expresszió között erős korreláció mutatkozott ($R=0.743$, $p<0.001$), míg negatív összefüggést találtuk a TOP2A és ER ($R=0.404$, $p=0.012$) és a PgR ($R=0.430$, $p=0.007$) között. Vizsgálatunk szerint a TOP2A expresszió függetlennek bizonyult a HER2 státusztól, a grade 3 daganatok esetében magasabb TOP2A és Ki-67 expresszió igazolódott.

Összefüggés a tumor válasz és a tumor jellemzők között

Szignifikánsan magasabb volt a patológiai komplett remissziók száma a grade 3 ($p=0.054$) és az ER negatív ($p=0.023$) daganatok esetében. Azoknál a tumoroknál, amelyek esetében pCR jött létre, a core biopsziából meghatározott TOP2A expresszió átlag (\pm SD) értéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint azoknál, amelyeknél pCR nem következett be (66.9 ± 26.3 vs. 41.8 ± 26.6 , $p=0.037$). Eredményeink szerint a Ki-67 nem, azonban a TOP2A expresszió a pCR független prediktív faktora (OR=1.460, minden 10% emelkedésre, 95% CI: 1.016-2.096, $p=0.041$)

Bár az alacsony eset szám miatt szignifikáns összefüggést nem találtunk a TOP2A gén amplifikáció és a tumor válasz között, a 2 TOP2A gén amplifikált eset közül az egyik esetben pCR jött létre, a másik eset pedig kiválóan reagált a kezelésre: a kiindulási 70 mm-es átmérőjű tumor mérete a szövettani feldolgozás szerint 10 mm-re csökkent.

Túlélés

Medián 31 hónap után követési idő alatt 14 betegnek alakult ki helyi vagy távoli relapszusa, 3 beteg pedig meghalt. A medián RFS és OS 23.7 és 31.0 hónap volt. A RFS rövidebbnek bizonyult a PgR negatív esetekben ($p=0.018$), az OS-t nem befolyásolták a tumor jellemzők. A RFS illetve az OS és a tumor válasz, valamint a TOP2A expresszió között nem találtunk összefüggést.

4.2. A tumor TOP2A expresszió és az antraciklin bázisú adjuváns hatékonysága közötti összefüggés

A teljes vizsgálati populációra vonatkoztatott 64.5 hónapos medián után követési idő alatt (ATC csoportban 103 hónap, ADC csoportban 44.5 hónap, CECOG csoportban 60 hónap) összesen 31 beteg esetében alakult ki relapszus, és 23 beteg halt meg. Az OS szignifikánsan különbözött a 3 beteg csoportban: a legrosszabb az ATC csoportban, a legjobb az ADC csoportban volt ($p<0.01$). A standard prognosztikai tényezők közül a patológiai tumor méret (pT) és a pozitív nyirokcsomók száma mutatott összefüggést a RFS-sel ($p<0.05$), míg az ADC csoportban a lymphovascularis invázió jelenléte is.

TOP2A IHC

Technikai okokból a TOP2A fehérje expressziót 106 mintában sikerült meghatározni. A teljes populációban az átlag és medián TOP2A fehérje expresszió 21% és 10% volt. A TOP2A pozitívítás határértékét 15% -nál határoztuk meg, így a daganatok 48%-a bizonyult pozitívnak. Vizsgálatunkban a legtöbb TOP2A pozitív tumor rosszul differenciált, grade 3 volt. A TOP2A expresszió szignifikánsan korrelált a Ki-67 értékkel ($R=0.532$, $p<0.001$), de

nem mutatott összefüggést az ER és PgR értékkel. Az ER és/vagy PgR pozitív daganatok nagyobb arányban mutattak TOP2A pozitívítást, mint az ER és PgR negatív daganatok ($p=0.021$ és $p=0.002$). Az összes hormon receptor negatív daganat grade 2 vagy 3 volt. Grade 3 és TOP2A pozitív daganatok nagyobb arányban fordultak elő az ER és PgR negatív esetekben. A hormon receptor pozitív csoportban nem mutattunk ki összefüggést a TOP2A expresszió és a grade között. A TOP2A expresszió nem korrelált tumor mérettel, a pozitív nyirokcsomók számával és a HER2 státusszal.

Összefüggés a tumor TOP2A státusz és a betegség kimenetele között

A teljes populációt figyelembe véve, a RFS és az OS hosszabbnak bizonyult a TOP2A negatív daganatok esetén, de a különbség nem volt szignifikáns. A RFS és az OS szignifikánsan jobb volt az ER vagy PgR negatív és TOP2A pozitív esetekben, mint a TOP2A negatív tumorok esetén. Az ER és PgR pozitív alcsoportban ilyen összefüggést nem találtunk.

4.3 A betegpozícionálás hatása a rizikószervek sugárterhelésére

4.3.1. Egyszerű analízis

A vizsgálat első fázisában 20, míg a második fázisban 41 beteg adatait elemeztük. Az átlagos életkor (\pm SD) a teljes betegcsoportban 56.0 ± 9.6 év, míg a második fázisban 56.6 ± 9.9 év volt. Huszonhét beteg jobb oldali, míg 34 beteg bal oldali emlőbesugárzást kapott. A kor, a súly, a magasság, a csípő körfogat és a BS nem különbözött a hason illetve háton fekvő csoportban. A tumor ágy besugárzás és a szisztémás kezelés is hasonló volt.

4.3.2. Besugárzási tervek összevetése a betegpozícionálás szerint

Először a sugárterápiás terveket elemeztük a teljes populációban. Az átlagos (\pm SD) $V_{95-107\%}$ $85.1\pm 4.2\%$ illetve $89.2\pm 2.2\%$ volt a hason illetve a háton készült tervek esetében. ($p<0.001$). A dózis homogenitás nem függött a PTV térfogatától vagy a BS-től. Az azonos oldali tüdő V_{20Gy} ($3.3\pm 2.5\%$ és $14.3\pm 5.4\%$, $p<0.001$) illetve az MLD (2.02 ± 1.23 Gy és 7.45 ± 2.62 , $p<0.001$) drámaian alacsonyabb volt a hason fekvő pozícióban, mint háton fekvő. A baloldali besugárzást kapott betegeket vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a szív átlag dózisában illetve a szív V_{20Gy} és V_{30Gy} értékekben a pozícionálás szerint. Az első 20 beteg terveit elemezve az ellenoldali emlőben jelentősen magasabb dózisterhelést találtunk hason, mint háton fekvő. A második fázisban kezelt 41 betegnél az ellenoldali emlő pozícionálására alkalmazott ékpárnának köszönhetően szignifikáns különbség nem mutatkozott. A betegek anatómiai jellemzőit vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy csak a CLD van szignifikáns hatással az átlagos tüdő dóziszra ($r=0.843$, $p<0.001$) és a V_{20Gy} -re ($r=0.733$, $p<0.001$).

4.3.3. A hason fekvő emlőbesugárzás kivitelezhetősége

A vizsgálat második szakaszában az eljárás tűrhetőségét, a repozicionálási pontosságot és a bőrreakciót elemeztük. A hason fekvő kezelést 1 kivétellel (radiodermatitis miatt 1 hét szünet) minden beteg jól tolerálta. Az ellenőrzött beteg beállítások 20.3%-ában (61/301) illetve 20.3%-ában (62/306) volt szükség korrekcióra a hason illetve a háton kezelt betegeknél. A rögzített eltolás vektorok átlagos hossza 8.06 ± 4.66 mm (3.00-22.56 mm) és 6.60 ± 3.05 mm (3.00-21.19 mm) szignifikánsan különbözött hason illetve háton ($p=0.021$). A teljes populációra vonatkozó véletlen hiba 3.89 mm és 2.97 mm volt, míg a szisztematikus hiba 0.86 mm és 0.82 mm volt hason illetve háton. A vizsgálat teljes időtartamát figyelembe véve a beállítási pontosság kedvezőbb volt a háton fektetés esetében ($p=0.061$). A repozicionálási pontosságot időben elemezve a hason kezelt betegek esetében az egyénre vonatkozó véletlen hiba csökkenő tendenciát mutatott. A háton fekvő betegeknél ilyen tendencia nem volt kimutatható. A beállítási pontosság hason fekvő nem függött egy beteg jellemzőitől sem, míg háton fekvő szignifikánsan jobb volt alacsonyabb testsúly ($p=0.01$), kisebb testtömeg index ($p=0.011$), kisebb derékbőség ($p=0.039$), kisebb emlő térfogat ($p=0.007$), valamint kisebb BS ($p=0.001$) esetén. A betegek 55%-ánál illetve 38.1%-ánál jelentkezett grade I, míg 35%-ánál illetve 19.5%-ánál grade II radiodermatitis, hason illetve háton ($p=0.025$). Az akut bőrreakció kialakulása nem mutatott összefüggést a dózis homogenitással a PTV-ben vagy a repozicionálási bizonytalansággal.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 A tumor TOP2A státusz és az antraciklin bázisú neoadjuváns kemoterápiára adott válasz

A TOP2A gén amplifikáció ritka, egyes irodalmi adatok szerint csak a HER2 pozitív tumoroknál jelentkezik. Még ritkább a gén deléciója, melynek az antraciklin érzékenységgel mutatott összefüggése kérdéses. A TOP2A gén amplifikáció és az antraciklin tartalmú kemoterápia hatékonysága közötti összefüggést számos tanulmány igazolta. Egy retrospektív vizsgálat eredményei szerint a pCR esélye háromszor magasabb a TOP2A gén amplifikált esetekben. Egy másik tanulmány szerint a pCR esélye több mint négyszeres azokban az esetekben, ahol a TOP2A gén amplifikáció vagy 17 kromoszóma poliszómia mellett a daganat HER2 pozitív és ER, PgR negatív. Saját vizsgálatunkban mindkét TOP2A gén amplifikált eset HER2 pozitív volt, magas TOP2A fehérje expresszióval és kiváló terápiás válasszal. Az emelkedett TOP2A fehérje expresszió és a kezelés hatékonysága közötti összefüggést is számos tanulmány taglalja. Egyes eredmények szerint magasabb TOP2A expresszió esetén

jobb az antraciklin tartalmú kemoterápiára adott válasz, és értéke a kezelést követően szignifikánsan csökken.

Számos vizsgálat foglalkozik a TOP2A gén eltérés és a TOP2A fehérje expresszió közötti kapcsolat kérdésével. Bár gén amplifikáció esetén a fehérje expresszió is emelkedett, az enzim jelenléte független a gén eltérés meglététől vagy hiányától. Vizsgálták a gén amplifikáció, a TOP2A RNS és a TOP2A fehérje expresszió közötti összefüggést is, és szignifikáns korrelációt csak a TOP2A mRNS és TOP2A fehérje expresszió között találtak. Vizsgálatunkban a TOP2A fehérje expressziót a pCR független prediktív markerének találtuk a docetaxel és epirubicint tartalmazó neoadjuváns kemoterápiákat követően: a pCR valószínűsége csaknem 50%-kal emelkedik minden 10%-os TOP2A fehérje expresszió emelkedéssel. Nem igazolódott összefüggés a TOP2A expresszió és a betegség kimenetele között, mely minden bizonnyal az alacsony betegszám miatt és a rövid után követési időnek tudható be.

5.2. A tumor TOP2A expresszió és az antraciklin bázisú adjuváns kemoterápiát követő kimenetel közötti összefüggés

Számos tanulmány vizsgálta a TOP2A fehérje expresszió prognosztikus és prediktív értékét. A legtöbb vizsgáló egyetért abban, hogy a HER2 és TOP2A gén koamplifikáció növeli az antraciklin érzékenységet. Az ER/PgR negatív tumorok antraciklin érzékenysége szintén magasabb, mint az ER vagy PgR pozitív daganatoké. Vizsgálatok igazolták, hogy a túlélés szignifikánsan rosszabb a TOP2A negatív betegek esetében.

Vizsgálatunkban a TOP2A pozitívitas gyakoribb volt az ER/PgR negatív daganatok esetén. Az ER/PgR negatív esetek közül a TOP2A pozitív és grade 3 tumorok esetében az OS és RFS magasabbnak bizonyult, mely a fokozott antraciklin érzékenység miatti jobb terápiás hatásra utal.

5.3 A beteg pozicionálás hatása a rizikószervek sugárterhelésére

A hason és háton fekvő végzett emlőbesugárzást dozimetriai és kivitelezhetőségi szempontból elemeztük. Eredményeink azt mutatják, hogy a hason fekvő pozícióban végzett besugárzás elsődleges előnye az azonos oldali tüdő dózisterhelésének radikális csökkenése, míg a szív és az ellenoldali emlő sugárterhelése hasonló a hagyományos, háton végzett besugárzáshoz. A dózis homogenitás szempontjából a hason fekvő testhelyzet előnyét nem tudtuk igazolni. Betegeink jól tolerálhatónak találták a hason fekvő pozíciót. Véleményünk szerint a repositionálási pontosság kulcskérdés a sugárterápiában, különösen a modern, precíz

technikák alkalmazásakor. Új eredmény, hogy a beállítási pontosság háton fekvő rosszabb túlsúlyos betegeknél. Meggyőződésünk, hogy a jó repositionálási pontosság feltétele a mindkét pozícióban alkalmazott kényelmes fektető rendszer és a háton fekvő testhelyzetben alkalmazott maszkrogzítés. A beállítási pontosság hason fekvő idővel javult, ez a tapasztalatszerzéssel magyarázható. Ez volt az első randomizált klinikai vizsgálat, amely összehasonlította a két különböző pozícióban végzett emlőbesugárzást. Olyan paramétert kerestünk, mely jelzi a magas tüdőterhelés veszélyét a háton történő sugárkezelés során. A különféle anatómiai jellemzők közül csak a CLD mutatott szignifikáns összefüggést a tüdőterheléssel, ezért javasoljuk ennek figyelését a hason fekvő pozícióban történő besugárzásra történő kiválasztáshoz.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1 Az antraciklin tartalmú neoadjuváns kemoterápiák esetén a TOP2A pozitívítás a pCR független prediktív markere; a TOP2A fehérje expresszió minden 10%-os emelkedése a pCR valószínűségének 46%-os emelkedését valószínűsíti.

6.2 Az antraciklin tartalmú adjuváns kemoterápiás sémákból a grade 3, hormon receptor negatív, TOP2A pozitív esetek profitálnak a legtöbbet, ezért ajánljuk a hagyományos patológiai jellemzők mellett a TOP2A új prediktív faktorként történő meghatározását az adjuváns kezelés megválasztásához.

6.3 A tüdőterhelés csökkentésének hatékony módja az emlőbesugárzás hason fekvő helyzetben történő kivitelezése. Különösen nagyobb CLD esetén javasoljuk. Nagy figyelmet kell fordítani a betegbeállítás pontosságára; megfelelő tapasztalatszerzés után ajánljuk mindennapi gyakorlati alkalmazását.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt végtelenül hálás vagyok témavezetőmnek, Kahán Zsuzsanna professzor asszonynak, felbecsülhetetlen szakmai támogatásáért és ösztönzéséért, amely nélkülözhetetlen volt a tudományos munkám kivitelezésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetet mondok Thurzó László professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika igazgatójának, aki lehetővé tette, hogy az intézetben kiváló szakmai körülmények között végeztem munkámat.

Kifejezem nagyrabecsülésemet kollégáimnak, Dr. Cserháti Adrienn radiológusnak, Dr. Uhercsák Gabriella klinikai onkológusnak, Dr. Varga Zoltán fizikusnak és a Pathológiai Intézet dolgozóinak, akik magas szintű szakmai munkájukkal hozzájárultak a klinikán végzett tudományos vizsgálatok lefolytatásához.

Külön köszönet jár Dr. Boda Krisztina, egyetemi docensnek és Tánczos Ervinnek a biostatistika területén végzett pótolhatatlan oktató és tudományos munkájáért.

Megköszönöm az SZTE Onkoterápiás Klinikája minden dolgozójának (orvosoknak, asszisztenseknek, fizikusoknak), hogy magas színvonalú munkájukkal, támogatásukkal és önzetlen segítségükkel a disszertáció, és az alapját képező tudományos eredmények létrejöttek.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. **Nikolényi A.**, Sükösd F., Kaizer L., Csörgő E., Vörös A., Uhercsák G., Ormándi K., Lázár G., Thurzó L., Brodowicz T., Kahán Z.
Tumor topoisomerase II alpha status and response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.
Oncology – közlésre elfogadva
IF: 2.390
- II. **Nikolényi A.**, Uhercsák G., Csenki M., Hamar S., Csörgő E., Tánzos E., Thurzó L., Brodowicz T., Wagnerova M., Kahán Z.
Tumor topoisomerase II alpha protein expression and outcome after adjuvant dose-dense anthracycline-based chemotherapy.
Pathology and Oncology Research – közlésre elküldve
IF:1.152
- III. Varga Z., Hideghéty K., Mező T., **Nikolényi A.**, Thurzó L., Kahán Zs.
Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone vs. the supine position.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2009; 75:94-100.
IF: 4.639
- IV. Kahán Z, **Nikolényi A**, Uhercsák G, Thurzó L.
Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer.
Orv Hetil. 2009; 150:65-71.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. Varga L, Baradnay G, Hohn J, Simonka Z, Hideghéthy K, Maráz A, **Nikolényi A**, Veréb B, Tizslavicz L, Németh I, Mán E, Lázár G.
Klinikai és hisztopatológiai eredmények előrehaladott rectum tumorok neoadjuváns kezelése után.
Magy Onkol. 2010; 54:129-135.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK LISTÁJA

- I. **Nikolényi A**, Varga Z, Mező T, Hideghéty K, Kahán Zs, Thurzó L
Emlő besugárzás alatti pozíció ellenőrzés
Magyar Onkológia 2007; 51:27.
- II. Varga Z., Kahán Zs., Hideghéty K., Mező T., **Nikolényi A.**, Thurzó L.
Accuracy of patient repositioning during adjuvant breast radiotherapy in prone position
Radiother. Oncol. 2008; 88:S192, abstr 584.
- III. **Nikolényi A.**, Uhercsák G., Ormándi K, Vörös A, Lázár Gy, Thurzó L, Kahán Zs
Tapasztalataink primer szisztémás hormonterápiával (PSHT) emlőrákban
Orvostovábbk. Szemle 2008 november különszám; 11. oldal
- IV. Varga Z., Hideghéty K., Mező T., **Nikolényi A.**, Thurzó L., Kahán Zs.
Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position
Cancer Res. 2009; 69:S295, abstr 4125.