



**Az emlődaganatok diagnosztikus és prognosztikus
jellegzetességeinek vizsgálata**

Ph. D. Tézis

DR. SEJBEN ANITA

Témavezetők:

Dr. Cserni Gábor, Ph.D., D.Sc.

Dr. Zombori Tamás, Ph.D.

Pathológiai Intézet

Szegedi Tudományegyetem

Szeged, Magyarország

2021

A PHD TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

I. **Anita Sejben**, András Vörös, Arbel Golan, Tamás Zombori, Gábor Cserni. The added value of SOX10 immunohistochemistry to other breast markers in identifying cytokeratin 5 positive triple negative breast cancers as of mammary origin. *Pathobiology*. E-Pub ahead of print 2021 Feb 10;1-6. doi: 10.1159/000512006

IF (2019/2020): 1,985

II. **Anita Sejben**, Tibor Nyári, Tamás Zombori, Gábor Cserni: Comparison of Nottingham Prognostic Index, PREDICT and PrognosTILs in triple negative breast cancer – a retrospective cohort study. *Pathol Oncol Res*. 2020;26:2443-2450. doi: 10.1007/s12253-020-00846-8

IF (2019/2020): 2,826

III. **Anita Sejben**, Renáta Kószó, Zsuzsanna Kahán, Gábor Cserni, Tamás Zombori: Examination of tumor regression grading systems in breast cancer patients who received neoadjuvant therapy. *Pathol Oncol Res*. 2020;26:2747-2754. doi: 10.1007/s12253-020-00867-3

IF (2019/2020): 2,826

1. BEVEZETÉS

Az emlőrák a nők leggyakoribb daganata és a daganatspecifikus halálozási listán is az elsők között áll. Az elmúlt évtizedekben a szervezett szűrőprogramokkal, a molekuláris szubtypusok és genetikai eltérések felismerésével, valamint a neoadjuváns terápia (NAT) megjelenésével jelentős előrelépés történt mind a diagnosztikus, mind a terápiás lehetőségek terén.

Ugyanakkor ezen területeken továbbra is számos aktuális és megválaszolendő kérdés maradt. Kutatásainkban a tripla negatív emlőrákok (TNBC) immunhisztokémiai (IHC) jellemzőinek vizsgálatát (1), a TNBC-k prognosztikai rendszereinek összehasonlítását (2), valamint NAT-tal kezelt emlőrákos betegek esetében a tumor regressziós grádus rendszerek összevetését tűztük ki célul.

Az emlőrákok megközelítőleg 15%-át az ún. TNBC-k teszik ki, melyek jellegzetessége, hogy ösztrogén- (ER), progeszteron- (PR) és HER2 receptorokat nem expresszálnak. A hormonreceptor negativitás mellett ezen daganatok a klasszikus, emlődaganatokra specifikus markereket (GATA3, MG, GCDFP-15 és NY-BR-1) sem feltétlen expresszálják, így áttétek esetén az emlőeredet megerősítése kihívást jelenthet. Korábbi munkánkban a GATA3 bizonyult a legjobb emlőeredetre utaló markernek, amelynek MG-vel és GCDFP-15-tel való kiegészítése még kedvezőbb eredményt hozhat, míg az NY-BR-1 nem sokat adott hozzá az eredet bizonyításához. Elismerve, hogy ezen markerek nem teljes mértékben specifikusak, megállapítottuk, hogy az emlőeredet a cytokeratin 5 (CK5) pozitív TNBC-k csupán felében bizonyítható be segítségével, tehát a hétköznapi gyakorlatban hasznos, új alternatív marker azonosítása jelentőséggel bír.

A prognózis megjóslása továbbra is kulcsfontosságú a klinikai döntéshozatal szempontjából, ugyanis segíti a betegek rizikó alapú elkülönítését, továbbá az egyéni terápiás tervek elkészítését.

A Nottingham Prognosztikai Index (NPI) az emlődaganatok prognózisát több tényező alapján, a daganat méretét, a nyirokcsomó stádiumot, valamint a hisztológiai grádust figyelembe véve ítéli meg. Az egyenlete alapján kapott NPI értékek szerint a betegeket eredetileg 3 prognosztikai csoportba sorolták, azonban később további kategóriákat is definiáltak: kiváló (VGPG), jó (GPG), közepes 1 (MPG-1), közepes 2 (MPG-2), rossz (PPG), illetve igen rossz

(VPPG) prognózisú csoport. Az NPI az emlődaganatok kezelése és rizikóbecslése szempontjából valid prognosztikus eszköznek bizonyult.

Az NPI-nél komplexebb prognosztikus modellt, a PREDICT-et Wishart és munkatársai fejlesztették ki és publikálták 2010-ben. Minden korábban független prognosztikus változóként azonosított faktort integrálva olyan modellt alkottak, mely az esetleges in situ carcinoma (DCIS vagy LCIS) jelenlétét, a beteg életkorát, a menopausalis státuszt, az ER, a PR, a HER2 és a Ki-67 státuszt, az invazív tumorméretet, a tumor grádusát, a daganat detektálásának módját, a pozitív nyirokcsomók számát, valamint a nyirokcsomó esetleges mikrometasztatikusságát vette figyelembe. Az online kalkulátor teljes (OS) és betegségmentes túlélési (DFS) becsléseket állapít meg 5, 10 és 15 évre vonatkozólag.

A tumort infiltráló lymphocytáknak (TIL) bizonyított prognosztikus szerepe van TNBC-k esetében. Magasabb arányú jelenlétük jobb végkimenetellel korrelál, továbbá az immunrendszer kiemelt szerepét is bizonyítja ezen daganatokban. Egy korábbi, több mint kétezer beteg adatait feldolgozó kutatás a következő független prognosztikus változókat azonosította primer TNBC-k esetében: a stromalis TIL aránya, az életkor, a daganat mérete, az esetleges pozitív nyirokcsomók száma, a hisztológiai grádus és a terápia típusa. Az eredmények alapján egy egyenletet és online kalkulátort (PrognosTILs) hoztak létre, mellyel korai stádiumban lévő TNBC-os betegek várható túlélését lehet megbecsülni. Az alkalmazással az 5 és a 10 éves OS és DFS becslések adhatók meg.

A lokálisan előrehaladott emlőrákok kezelése régóta az emlő onkológia egyik legnagyobb kihívását jelenti. A NAT megjelenése alapjaiban változtatta meg ezen daganatok kezelését, ugyanis a daganatméret csökkenését, vagy akár a primer tumor és a metasztázisok komplett patológiai regresszióját (pCR) idézheti elő. A tumor regresszió révén downstaging valósulhat meg, így azon betegek is emlőmegtartó műtétben részesülhetnek, akiknél korábban csak mastectomia jöhetett szóba sebészi kezelésként.

A regresszió értékelése, a definíciókról alkotott nemzetközi konszenzus hiánya miatt, az egyes országokban eltérő. A NAT-ot követő szövettani kiértékeléskor a látott szövettani kép spektruma pCR-től a daganat növekedéséig és progressziójáig terjedhet. A regresszió minősítése összetett, sokoldalú feladat, melyet a jelenleg létező számos regressziós grádus rendszer jelenléte tovább nehezít. Az első ilyen grádusrendszert, a National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B18-protokoll szerinti értékelést, később a Chevallier, a Sataloff, a Miller-Payne, a Denkert-Sinn, a Residual Cancer Burden (RCB), a TR/NR (Tumor

regression/ Nodal regression) és a Residual disease in breast and nodes (RDBN) rendszerek követték. Az RCB algoritmust Symmans és munkatársai fejlesztették ki, és a residualis daganat két legnagyobb méretét, a tumor cellularitást, az esetleges DCIS arányát, a pozitív metastaticus nyirokcsomók számát, valamint a legnagyobb metastaticus depozitum méretét veszi figyelembe. Az RCB kiszámítását egy online kalkulátor segíti. Habár a fent említett grádus rendszerek mindegyike a korábbi kutatások során prognosztikusnak bizonyult, nincs nemzetközi állásfoglalás a használatukról.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A SOX10 (SRY-related HMG-box 10) IHC emlőeredetet bizonyító szerepének vizsgálata ismert GATA3, MG, GCDFP-15 és NY-BR-1 státuszú CK5 pozitív, primer TNBC-s eseteken;
2. Többváltozós analízis alapján kifejlesztett prognosztikai rendszerek, az NPI, a PREDICT és a PrognosTILs prognosztikus értékének összehasonlítása TNBC-s eseteken;
3. Tumor regressziós grádusrendszerek (TR/NR, Chevallier, Sataloff, Denkert-Sinn, Miller-Payne, NSABP-B18, RDBN és RCB) prognosztikus szerepének összehasonlítása NAT-ban részesült, emlőrákos betegek anyagán.

3. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

3.1. A TNBC-K IHC VIZSGÁLATA

Egy korábban már GATA3, MG, GCDFP-15 és NY-BR-1A IHC-val kiértékelt, CK5 pozitív, TNBC sorozatot SOX10 IHC-vel újraértékeltünk. Tissue microarrays (TMA) technikát alkalmaztunk, mellyel olyan paraffinba ágyazott blokkok készültek, melyek egyenként 20 tumoros szövethengert tartalmaztak. Ezekből 3-4-mikrométer vastagságú metszetek készültek, melyekből monoklonális egér antitesttel SOX10 IHC készült. A TMA metszeteken scannelést követően, a pozitív sejtek arányát a szerzők egymástól függetlenül értékelték, az esetleges diszkrepanás eseteket konszenzus alapján sorolták be.

3.2. AZ NPI, A PREDICT ÉS A PROGNOSTILS VIZSGÁLATA TNBC-KBEN

A Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház Sebészeti Osztályán 2005 és 2016 között kezelt, szövettanilag verifikált, TNBC-s betegek adatait elemeztük konszekutív, retrospektív vizsgálatunk során. Az utánkövetési adatok gyűjtése a rendelkezésre álló betegdokumentációból történt. Az OS és a DFS megállapítása a sebészeti beavatkozás időpontjától a relapszusig vagy a daganatspecifikus halálozásig történt. Azokat a betegeket, akiknél az utolsó utánkövetési alkalom során sem észleltek relapszust, illetve nem a daganatos betegségük következtében hunytak el, cenzoráltuk.

Az NPI kiszámítása a következőképpen történt: daganat méret (cm) x 0,2 + nyirokcsomó score (pN0: 1, pN1: 2, pN2 vagy pN3: 3) + hisztológiai grádus számértékben kifejezve. Az NPI csoportok besorolása a következőképpen történt: VGPG: $\leq 2,4$; GPG: 2,41-3,4; MPG-1: 3,41-4,4; MPG-2: 4,41-5,4; PPG: 5,41-6,4 és VPPG: $\geq 6,41$.

A PrognosTILs által felállított OS és DFS becslések online kalkulátor segítségével kerültek megállapításra (<https://cesp-proxy2.vjf.inserm.fr/shiny/prognosTILs/>). A TIL mennyiségi értékelése minden esetben az International TILs Working Group ajánlásai és szabályai alapján történt.

A PREDICT által megbecsült OS értékek regisztrálása szintén online kalkulátor segítségével történt (https://breast.predict.nhs.uk/predict_v2.0.html).

A relapszus, valamint a daganatspecifikus halálozás közötti összefüggést Wilcoxon-féle rangösszegteszttel vizsgáltuk a túlélési adatok függvényében: PrognosTILs esetében az OS és a DFS, PREDICT esetében az OS adatok alapján. Az NPI vizsgálata Kaplan-Meier analízissel történt, továbbá a csoportok összehasonlítására log-rank tesztet alkalmaztunk. Egyváltozós vizsgálatainkhoz Cox-regressziót végeztünk. A független prognosztikus változók megítélésére a szingifikánsnak ítélt egyváltozós tényezőket többváltozós Cox-regresszióban elemeztük. A vizsgált prognosztikai eszközök összehasonlítása ROC (receiver operating characteristic) görbék segítségével történt.

3.3. TUMOR REGRESSZIÓS GRÁDUSOK VIZSGÁLATA NAT-BAN RÉSZESÜLT EMLŐDAGANATOS BETEGEK ESETÉBEN

Retrospektív, konszekutív vizsgálatunkba NAT-tal kezelt, a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján, valamint a Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház Sebészeti Osztályán 1999 és 2019 között invazív emlődaganat miatt operált betegek kerültek. Az utánkövetési adatok gyűjtése a rendelkezésre álló betegdokumentációból történt.

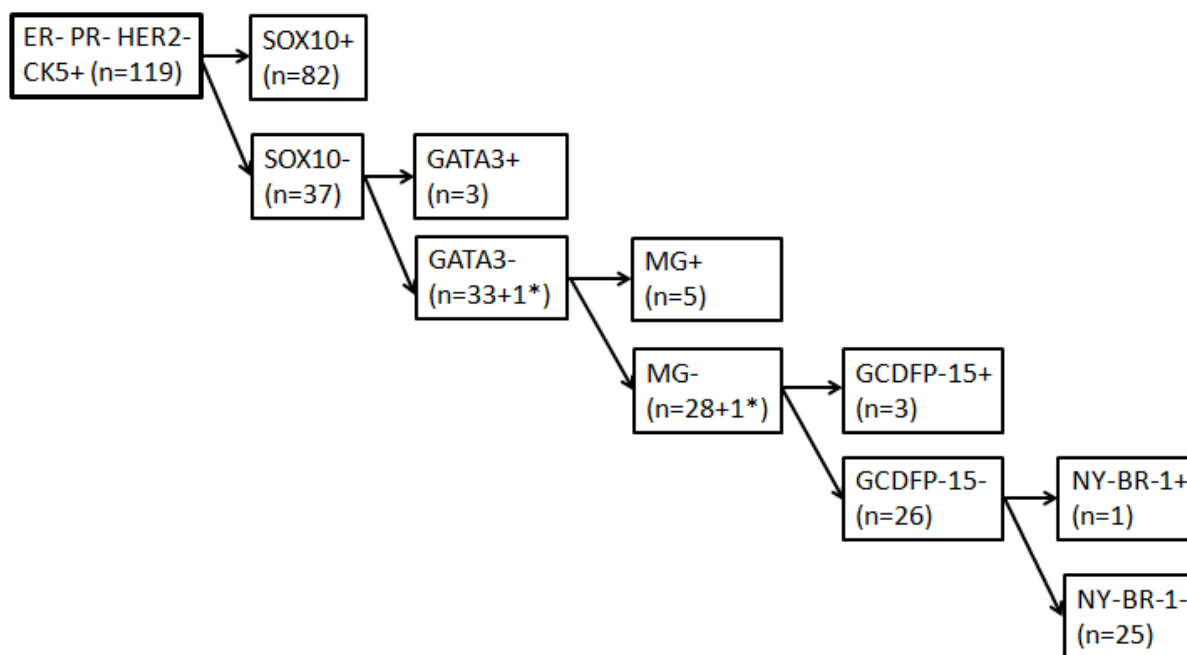
A különböző regressziós grádusok (NSABP-B18, TR/NR, Chevallier, Sataloff, Denkert-Sinn, Miller-Payne, és RCB), valamint morfológiai változók prognosztikus értékelését Kaplan-Meier elemzés segítségével végeztük el OS és DFS adatokkal. A betegek követése a NAT megkezdésétől az esetleges relapszusig vagy daganatspecifikus halálozásig történt. Azok a betegek, akiknél az utolsó utánkövetési alkalom során sem észleltek relapszust, illetve nem a daganatos betegségük következtében hunytak el, cenzorálásra kerültek. A páronkénti összehasonlításra log-rank tesztet használtunk. A szignifikanciaszint $p < 0,05$ volt. Az egyváltozós vizsgálatokban szignifikáns tényezőket, a független prognosztikus változók megítélésére, többváltozós Cox regressziós vizsgálatnak vetettük alá.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A TNBC-K IHC VIZSGÁLATA

A 120 TNBC-s TMA hengerből 119 esetében lehetett a SOX10 IHC-t értékelni. A SOX10 elsősorban nuclearis festődést mutatott, melyet a daganatsejtek $< 1\%$ -tól 100% -ig expresszáltak, így két különböző cut-off értéket állapítottunk meg: $> 1\%$ -os festődés esetén 93, $\geq 10\%$ -os jelölődésnél 82 esetben észleltünk pozitívítást. Mivel az $1-10\%$ festődést mutató esetek aránya alacsony volt, a továbbiakban a magasabb határértékkel dolgoztunk.

A GATA3-mal 94 negatív esetből 61 bizonyult pozitívnak SOX10-zel, továbbá 104 MG negatív esetből 74, 109 GCDFP-15 negatív esetből 76 és 117 NY-BR-1 negatív esetből 82-ben észleltünk SOX10 pozitívítást. Korábbi kutatásunk során 78 esetben tapasztaltunk a vizsgált emlőmarkerekkel negativitást, de ezek közül 53 SOX10 pozitívnak bizonyult. Ugyanakkor 25 esetben (21%) egyik emlőmarker sem expresszáldott. Eredményeinket a következő algoritmus foglalja össze:



*1 eset értékelhetetlen GATA3 és MG ellenanyagokkal

4. 2. AZ NPI, A PREDICT ÉS A PROGNOSTILS VIZSGÁLATA TNBC-KBEN

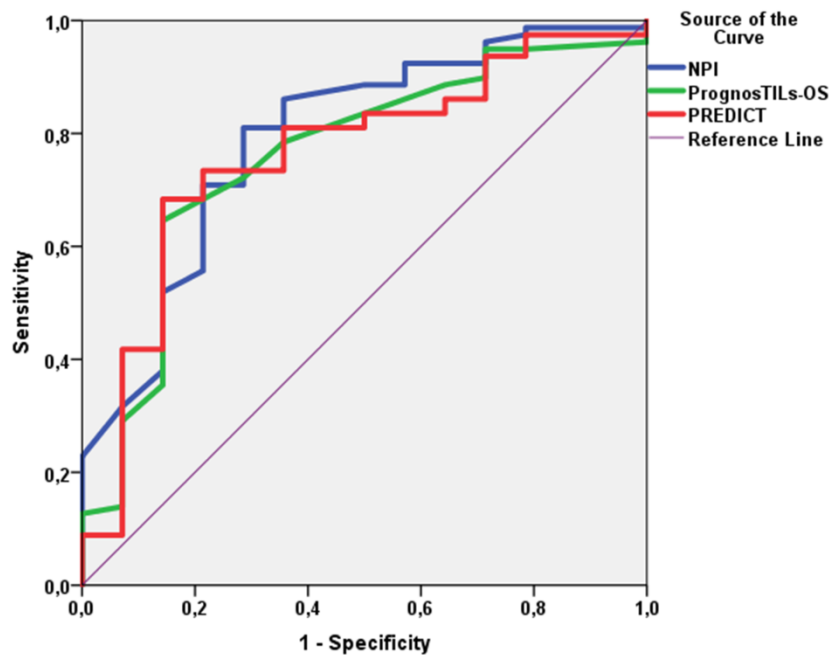
Összesen 136, sebészi resection átesett beteget tudtunk vizsgálatunkba bevonni. Tíz beteg (7,4%) nem tumor specifikus halálozás miatt cenzorálásra került. Daganatspecifikus halálozást 23 esetben (16,9%) észleltünk, míg 103 beteg (75,7%) az utolsó utánkövetéskor is életben volt. Hús páciensnél (14,7%) jelentkezett relapszus. Az OS átlaga 66,8 hónapnak, a DFS átlaga 59,9 hónapnak bizonyult (OS terjedelem: 7-170 hónap; DFS terjedelem: 2-170 hónap). Lokális vagy regionális recidíva 11 esetben, távoli metasztázis 23 esetben, lokális és regionális recidíva együttesen 2 esetben fordult elő. A relapszusig eltelt idő mediánja 41 hónap (terjedelem: 2-170 hónap), az utánkövetés mediánja 56 hónap volt (terjedelem: 7-170 hónap).

A PrognosTILs, a PREDICT és az NPI pontszámok 93, 126 és 125 esetben álltak rendelkezésre. A PrognosTILs vizsgálata során összefüggést észleltünk a túlélési becslések és a betegség kimenetele között, ugyanis a megjósolt OS eredmények szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak daganatos halálozás esetén az életben maradt betegek eredményeihez képest ($p=0,015$). Hasonlóan a becsült DFS értékek relapszust mutató betegeknél szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a recidívamentes betegekéihez képest ($p<0,001$). PREDICT-nél a statisztikai vizsgálat szintén megerősítette, hogy a daganatban

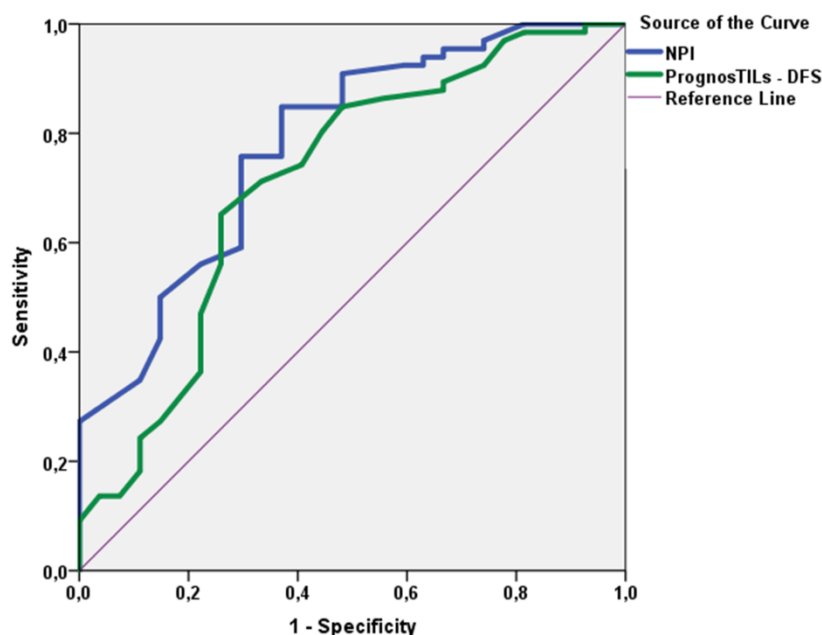
elhunyt betegek becslt OS értékei szignifikánsan alacsonyabbak, mint az életben maradtak túlélési becslései ($p=0,02$).

Szignifikáns különbséget észleltünk egyes NPI prognosztikai csoportok OS és DFS becslései között. Egyváltozós Cox-regresszióval szignifikáns prognosztikus változónak bizonyult a műtét típusa ($p_{DFS}=0,017$), a pT ($p_{DFS}=0,009$) és a pN kategóriák ($p_{DFS}<0,001$), a stádium ($p_{DFS}<0,001$), az adjuváns terápia ($p_{DFS}=0,003$), valamint az NPI ($p_{OS}=0,022$; $p_{DFS}<0,001$). A többváltozós Cox-regresszió rávilágított arra, hogy az egyváltozós vizsgálattal szignifikánsnak észlelt változók közül egyedül az NPI volt független prognosztikus változó ($p_{OS}=0,006$; HR: 1,66, 95% CI: 1,16-2,37; $p_{DFS}<0,001$; HR: 1,92, 95% CI: 1,46-2,53).

Az ROC analízis során az 5 éves OS becslések AUC (area under the curve) értéke a PrognosTILs, a PREDICT, valamint az NPI esetén 0,759, 0,762, illetve 0,792 volt:



A DFS alapján az AUC érték a PrognosTILs esetén 0,713-nak, míg az NPI esetében 0,781-nek bizonyult:

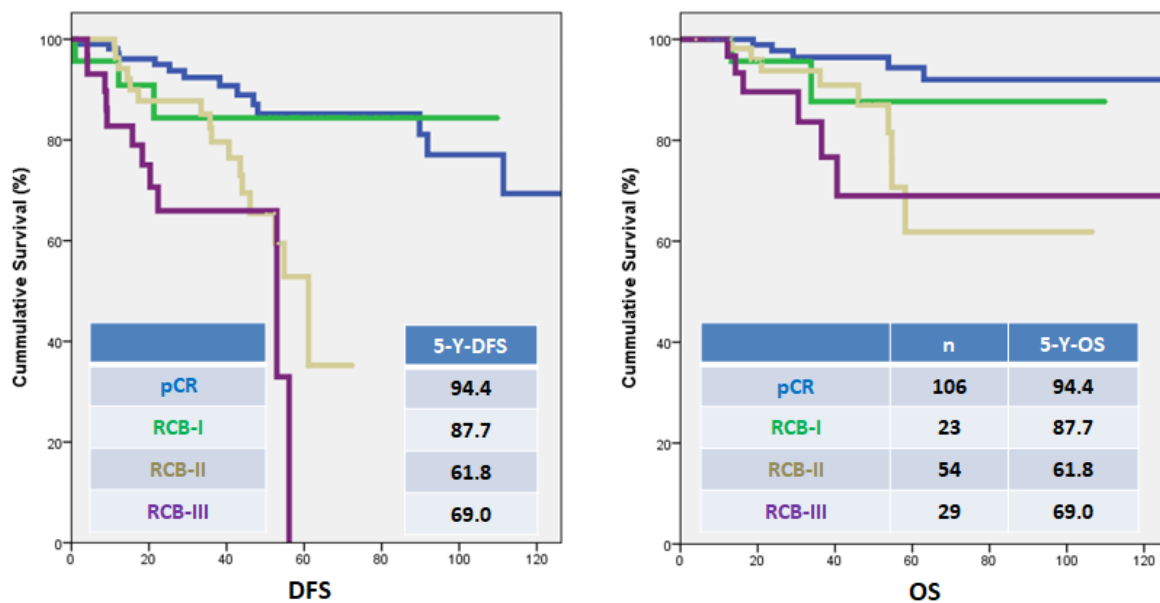


4.3. TUMOR REGRESSZIÓS GRÁDUSOK VIZSGÁLATA NAT-BAN RÉSZESÜLT EMLŐDAGANATOS BETEGEK ESETÉBEN

Vizsgálatunkba 746 NAT-tal kezelt és sebészi resection átesett beteg került. A betegek (2 férfi kivételével mind nők) átlagéletkora 55 év (terjedelem: 26-91) volt. A betegek többsége primer kemoterápiás kezelésben részesült, míg primer endokrin terápiát a páciensek 16,4%-a kapott. A primer szisztémás kemoterápia tekintetében a betegek többsége harmadik generációs, taxán tartalmú kombinációt kapott. Az esetek 11%-ában történt második generációs, antraciklin alapú kemoterápiás kezelés. Azon betegek, akik platina származék és ciklofoszfamid kombinációban részesültek, az egyéb kategóriába kerültek. Anti-HER2 kezelést alapvetően HER2 pozitív daganatok esetében alkalmaztak, kemoterápiával kombinációban. A primer endokrin terápiát illetően leggyakrabban aromatáz-inhibitorokat használtak, a hormonterápia medián időtartalma 1 év volt.

A szövettani leletek alapján az egyes regressziós grádusok esetszámai a következők: NSABP-18: 746, Chevallier: 717, Sataloff (T): 494, Miller-Payne: 386, TR: 392, Denkert-Sinn: 348, RDBN: 405 és RCB: 212. Az OS és DFS becslések pCR (ypT0) és residualis in situ carcinoma (ypTis) esetében együttesen szignifikánsan eltérő túlélési eredményeket adtak a regressziót csak mérsékelten, vagy egyáltalán nem mutató esetekkel szemben minden grádus rendszer esetén ($p < 0,001$). Nem észleltünk különbséget az ypT0 és ypTis kategóriák OS, illetve DFS becslései között. A parciális vagy hiányzó terápiás választ mutató esetek túlélési

eredményeiben különbséget csak az RCB-I vs III és II vs III kategóriák DFS értékei között találtunk:



Mivel valamennyi vizsgált regressziós grádusrendszer egyváltozós Cox-regresszióval szignifikáns változónak bizonyult, így mindet többváltozós Cox-regressziós analízisnek vetettük alá. Eredményeink alapján az RCB ($p=0,019$) bizonyult független prognosztikus változónak DFS vonatkozásában, míg az ystage ($p=0,011$) és a nyirokcsomó státusz ($p=0,045$) OS esetén.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A TNBC-K IHC VIZSGÁLATA

Azzal, hogy korábbi vizsgálatunk emlőpaneléhez a SOX10 IHC-t hozzáadtuk, a CK5 pozitív TNBC-k esetében az emlőeredet igazolásában előrelépést értünk el, így a korábbi algoritmust jelentős mértékben át kellett alakítani. A 10%-os festődési határérték használatával az esetek 68,9%-ában (95% CI: 59,8-77,1%) észleltünk pozitivitást SOX10-zel, továbbá 9,3%-ban csak a korábban vizsgált markerekkel mutatkozott pozitivitás, ami a GATA3, a MG, a GCDFP-15 és az NYBR1 additív szerepét támasztja alá. Ugyanakkor az esetek 21%-ában továbbra sem expresszáldott egyetlen marker sem, így megállapítható, hogy a negativitás nem zárja ki egyértelműen az emlőeredetet. A korábbi irodalmi adatokkal összhangban, eredményeink alapján a SOX10 valószínűsíthetően a jelenlegi legkiválóbb emlőeredetre utaló marker TNBC-k esetén, melyet a GATA3 követ. Ugyanakkor az MG vagy a GCDFP-15 pozitív esetek aránya eltérő eloszlást mutathat más kutatások eredményeihez képest, mivel eseteink

CK5 pozitív (és többnyire basalis típusú) TNBC-kre korlátozódtak, míg mások apocrin carcinomákat is vizsgáltak, melyek a GCDFP-15 apocrin marker volta miatt azzal is pozitív festődést mutattak. Mivel a SOX10 IHC az esetek 41%-ában fokalisan festődést mutatott, a TMA technika használata mindenképpen kutatásunk korlátozó tényezője lehet.

5.2. AZ NPI, A PREDICT ÉS A PROGNOSTILS VIZSGÁLATA TNBC-KBEN

Az NPI jelentőségét TNBC-k esetében először Albergaria és munkatársai vizsgálták biztató eredményekkel 2011-ben. Mivel a TNBC-k gyakran high grade és nagy méretű tumorok, az NPI eredmények jól korreláltak az igazi túlélési adatokkal. A PREDICT-et, jelen tudásunk szerint kifejezetten TNBC-kre még nem vizsgálták korábban, és a PrognosTILs egy annyira új eszköz, hogy egyelőre összehasonlító vizsgálati eredmények nem születtek vele kapcsolatban.

Az NPI-t illetően szignifikáns különbségeket tudtunk kimutatni az egyes prognosztikus csoportok között OS és DFS tekintetében. Egyváltozós Cox-regresszióval a műtét típusa, a pT és pN kategóriák, a stádium, az NPI, valamint az adjuváns terápia bizonyultak szignifikáns prognosztikus változónak. A többváltozós Cox-regresszió megerősítette, hogy az NPI független prediktora az OS-nek és a DFS-nek TNBC-k esetén. A PREDICT és a PrognosTILs nem vizsgálható többváltozós Cox-regresszióval, ugyanakkor azon betegek esetében, akiknél relapszust, vagy daganatspecifikus halálozást regisztráltunk, a becsült túlélési eredmények (OS és DFS egyaránt) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak azokénál, akiknél ilyen események nem következtek be.

A vizsgált prognosztikai eszközök direkt összehasonlítása ROC analízissel történt. Mindhárom eszköz esetén az AUC érték 0,7 és 0,8 közé került. Ezen eszközök szenzitivitása és specificitása hasonló, ugyanakkor NPI esetében a valamivel magasabb AUC értékeket észleltünk. Megállapítható, hogy a három vizsgált, többváltozós prognosztikai eszköz alkalmas TNBC-k esetében a kimenetel megjóslására, és egyikük sem alsóbbrendű a másiknál.

Eredményeink híven tükrözik a TNBC-k kórlefolyásának heterogén voltát. A vizsgált esetek közül egy sem került VGPG csoportba, továbbá mindössze 3 esetet soroltunk GPG kategóriába. Ennek háttérében az állhat, hogy csupán 2 daganat hisztológiai grádusa volt 2, míg az összes többi eset high grade-nek bizonyult, ami miatt az NPI érték ezen eseteknél legalább 4 volt.

Kutatásunk korlátjának tartható, hogy nem minden esetben állt rendelkezésre az összes prognosztikai rendszer becslése, továbbá az is, hogy vizsgálatainkat egy intézet betegadatai és limitált esetszám alapján végeztük. Limitáció továbbá az is, hogy statisztikai okokból a PrognosTILs és a PREDICT által megjósolt túlélési becslések többváltozós Cox-regresszióval nem vizsgálhatók, így ilyen tekintetben az NPI-vel nem voltak összehasonlíthatók. Ugyanakkor ezt a hátrányt a ROC analízis elvégzése kompenzálta. Jelen tudásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely a PREDICT szerepét kifejezetten TNBC-ken vizsgálja, továbbá ezen három többváltozós prognosztikai eszköz korábban egy kutatásban sem került összehasonlításra.

5.3. TUMOR REGRESSZIÓS GRÁDUSOK VIZSGÁLATA NAT-BAN RÉSZESÜLT EMLŐDAGANATOS BETEGEK ESETÉBEN

A lokálisan előrehaladott emlőrákok esetén egyre gyakrabban alkalmazott NAT miatt egyre több, a hatékonyságát vizsgáló kutatást publikálnak. A residuais tumor vizsgálata, valamint a regresszió gradálása a patológus feladata. Számos regressziós grádus rendszer létezik, melyek olyan prognosztikus tényezőkön alapulnak, mint a daganat mérete (egy vagy több dimenzióban), cellularitás változása, esetleges DCIS jelenléte, regressziós jelek, nyirokcsomóáttétek jelenléte, száma, mérete.

Azon grádusrendszerek eredményei, melyek a nyirokcsomóstátuszt is tartalmazzák (RCB, Sataloff, TR-NR, RDBN) jobban korrelálnak a hosszú távú túlélési adatokkal, mint azok, amelyek pusztán a tumor méretét és a cellularitást veszik figyelembe. A korábbi vizsgálatok eredményeivel összhangban az ypN kategória szignifikáns prognosztikus változónak bizonyult az OS tekintetében. Nyirokcsomó-metasztázis jelenléte összességében rossz prognózissal társul, függetlenül attól, hogy vannak-e nodalis regressziós jelek vagy sem. Corben és munkatársai eredményei alapján az RDBN bizonyult a legjobbnak az 5 általuk vizsgált grádusrendszer közül. Ezzel szemben, anyagunkban nem észleltünk szignifikáns különbséget Cox-regresszióval OS és DFS tekintetében az egyes RDBN csoportok között. A különбözőség háttérében a betegek és a kohorsz mérete közötti eltérés (62 vs 746) állhat, továbbá az, hogy a primer endokrin terápiát kapott betegek bekerültek a vizsgálatunkba.

Kutatásunk limitációit illetően meg kell említenünk, hogy nem minden esetben volt minden grádusrendszer megállapítható. Számos beteg esett át lymphadenectomián a NAT megkezdése előtt, ami mindenképpen befolyásolhatta egy-egy adott grádusrendszer értékelhetőségét. Továbbá számos esetben a core biopsziát máshol vették, mint ahol a

sebészeti beavatkozást végeztek, így a minták összehasonlítása sem minden esetben volt lehetséges. Másrésről viszont kutatásunk erőssége, hogy nagy kohorsszal dolgoztunk, amelyben a betegek primer endokrin vagy kemoterápiában részesültek, továbbá általánosságban elmondható, hogy viszonylag hosszú utánkövetési adatokkal rendelkezünk. Kutatásunk két olyan hazai intézmény eredményein alapul, ahol a sebészeti preparatumok feldolgozása, valamint a hisztopatológiai leletek megszövegezése hasonló módon történt, akkoriban a III. Kecskeméti Konszenzus Konferencia alapelveit és ajánlásait követve. Habár nem minden grádusrendszer eredménye volt minden esetben elérhető, a legkisebb csoport is legalább 200 elemszámot tartalmazott, ezért statisztikai vizsgálatra alkalmasnak bizonyult.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Eredményeink alapján a SOX10 bizonyult a legszenzitívebb emlőmarkernek CK5 pozitív, TNBC-k esetében. Ezen daganatok az IHC klasszifikáció alapján lényegében a basalis típusú TNBC-knek felelnek meg. A GATA3, a MG, a GCDFP-15 és az NY-BR-1 additív szerepének köszönhetően a vizsgált 119 eset 3/4-ében sikerült az emlőeredetet bizonyítani. A SOX10, a GATA3, a MG és a GCDFP-15 együttes használatával 78,2%-os (95% CI: 69,7-82,2) szenzitivitást értünk el. Mindezek alapján javasoljuk a SOX10 első körben történő használatát TNBC-k identifikálása esetén, GATA3, MG és GCDFP-15 hozzáadásával.

2. További vizsgálataink eredményei a TNBC-k változatos természetét tükrözik, és rávilágítanak a betegség kimenetelének megjóslási nehézségeire. Habár az NPI valamivel magasabb AUC értékeket produkált, a PREDICT-tel és PrognosTILs-szel való direkt összehasonlításakor, egyik többváltozós prognosztikai rendszer sem alsóbbrendű a másiknál.

3. Retrospektív kutatásunkban, mely során 746 NAT-tal kezelt beteg adatait dolgoztunk fel, a terápia hatására kialakult válasz értékelésére szolgáló grádusrendszereket értékeltük, továbbá az OS és a DFS tekintetében vizsgáltuk ezek prognosztikus szerepét. Eredményeink alapján az RCB bizonyult a legjobb prognosztikus faktornak, így javasoljuk a továbbiakban a napi rutin hisztopatológiai leletekben való feltüntetését.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Nagyon hálás vagyok témavezetőimnek, Prof. Dr. Cserni Gábornak a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetéből és a Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház Patológia Osztályáról, valamint Dr. Zombori Tamásnak a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai

Intézetéből folyamatos segítségükért, útmutatásukért és türelmükért, melyet munkám során tanúsítottak.

Hálás vagyok továbbá társszerzőinknek, akikkel volt szerencsém együtt dolgozni: Dr. Vörös Andrásnak, Arbel Golannak, Prof. Dr. Nyári Tibornak, Prof. Dr. Kahán Zsuzsannának és Dr. Kószó Renátának.

Szeretnék köszönetet mondani intézetvezetőimnek, Prof. Dr. Iványi Bélának és Prof. Dr. Tizslavicz Lászlónak munkám során mutatott támogatásukért.

Szeretném továbbá megköszönni azoknak a Szegedi Tudományegyetemen működő multidiszciplináris emlő oncoteam tagoknak, akiket korábban még nem említettem: Dr. Kaizer Lászlónak, Dr. Hamar Sándornak, Dr. Oláh-Németh Orsolyának, Prof. Dr. Lázár Györgynek, Dr. Paszt Attilának, Dr. Simonka Zsoltnak, Dr. Horváth Zoltánnak, Dr. Ormándi Kalatinnak, Dr. Nikolényi Alíznak, Dr. Dobi Ágnesnek, valamint Dr. Sántha Dórának, akik segítettek az emlőpatológiában való ismereteim megszerzésében.

Különösen köszönöm a Pathologiai Intézet összes munkatársának munkáját. Hálás vagyok orvos kollégáimnak, mert segítenek szakmám elsajátításában, továbbá az intézet összes asszisztensének, akik magas színvonalú munkája nélkül kutatásaink nem valósulhatnának meg. Köszönettel tartozom továbbá a betegeket kezelő klinikus kollégáknak, akik lehetővé tették a betegadatok gyűjtését és elemzését. Természetesen a vizsgált betegeknek is hálával tartozom; az adataikat vizsgálva szerzett eredményekből származó tudás más betegek számára előnyt jelenthet a jövőben.

Szeretnék köszönetet mondani továbbá Dr. Kővári Bencének, aki a patológia minden területén kihívások elé állít.

Hálás vagyok továbbá TDK hallgatóimnak, Hegedűs Fanninak, Szelestei Veronikának és Arbel Golannak kíváncsiságukért, érdeklődésükért és kutatásainkban nyújtott segítségükért.

Köszönöm Dezső Mihály intézeti fotós segítségét, mellyel magas színvonalú és jó minőségű fényképek és ábrák készülhettek el.

Köszönök mindent családomnak és barátaimnak, akik nélkül mindez nem jöhetett volna létre.