



A korai emlőrák egyénre szabott kezelése

Ph.D. Tézis

Dr. Kelemen Gyöngyi

Témavezető:

Prof. Dr. Kahán Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged

2012

1. BEVEZETÉS

A korai emlőrák heterogén betegségcsoport. A hagyományos prognosztikus és prediktív faktorok mellett, fontos egyéb beteg- és tumorjellemzők vizsgálata és megismerése, amelyek segítségünkre lehetnek a betegség pontosabb jellemzéséhez. Az onkológiai utókezelés szempontjából kiemelkedően fontos a daganatok egyénre szabott kezelése, a terápia szükségességének individuális meghatározása. Az új prognosztikus faktorok megismerése mellett az alkalmazott kezelések hatékonyságának, tolerálhatóságának felmérése és a kezelésre adott válasz beteg- illetve tumor jellemzőkkel történő összehasonlítása további információkkal szolgálhat a kezelés pontosításához.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1 Az emlőrák detektálási módja, a mammográfiás megjelenési kép és az egyéb daganatjellemzők kapcsolatának prospektív vizsgálata a magyarországi mammográfiás szűrés bevezetését követően.

2.2 A multifokális és a tumorterhelés prognosztikus jelentőségének retrospektív vizsgálata operált emlőrákban.

2.3 A mammográfiás megjelenési kép túlélésre kifejtett hatásának retrospektív vizsgálata magas rizikójú, adjuváns dózis-denz szekvenciális ATC kemoterápiában részesült emlőrákos betegek esetén.

2.4 Kozmetikai és funkcionális eredmények retrospektív értékelése szisztémás terápia és sugárkezelés után primeren operált emlőrákos betegeknél.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 *A daganat felfedezési módja, a mammográfiás kép és egyéb tumorjellemzők közötti kapcsolat vizsgálata*

Prospektív adatgyűjtéssel az alábbi jellemzőket rögzítettük 2004. május 1. és 2007. január 1. között a Szegedi Onkoterápiás Klinikán megjelent I vagy II stádiumú, invazív emlőrákos betegeknél: életkor az emlőműtét időpontjában, az emlőműtét típusa (excízió, mastectomia), a nyirokcsomóműtét típusa (sentinel nyirokcsomó biopszia, axilláris blokkdisszekció (ABD)), a tumor patológiai mérete (pT), a szövettani típus, a grade, az ösztrogén-, progeszteron receptor (ER, PR) és a HER2 státusz és a nyirokérinvázió (LVI) jelenléte.

A daganat felfedezési módját a következő kategóriákba soroltuk: szűréssel felismert, tünet alapján felismert vagy intervallum rák (a daganat felfedezése két mammográfiás szűrővizsgálat között tünet alapján történik).

A mammográfiás megjelenési képet Tabár és mtsai. klasszifikációja alapján értékeltük. Vizsgálatunkban a különböző kategóriákat három csoportba osztottuk: spiculált tumorárnyék meszesedés nélkül, casting-típusú meszesedés tumorárnyékkal vagy anélkül és egyéb.

Statisztikai analízis

A kategorikus jellemzők vizsgálatához khi-négyzet próbát vagy Fisher tesztet, míg a folytonos változókhoz variancia analízist használtunk.

3.2 *A daganat többgócúsága, a tumorkiterjedés és az egyéb beteg- illetve tumorjellemzők közötti kapcsolat vizsgálata*

Prospektív adatgyűjtéssel rögzítettük a beteg életkorát az emlőműtét időpontjában, a daganat detektálási módját és mammográfiás megjelenési képét a 2004. május és 2010. augusztus között a Szegedi Onkoterápiás Klinikán megjelent, I vagy II stádiumú, invazív emlőrákos betegeknél. A mammográfiás megjelenési képet az alábbi kategóriák szerint csoportosítottuk: spiculált tumorárnyék casting-típusú meszesedés nélkül, casting-típusú meszesedés tumorárnyékkal vagy anélkül és egyéb. Az emlőműtét- és a nyirokcsomóműtét típusát, a pT-t, a szövettani típust, a grade-et, az LVI-t és nyirokcsomó érintettség típusát is prospektíven gyűjtöttük. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal meghatározott ER, PR, HER2, a Ki67 és topoizomeráz-II-alfa (Topo2alfa) fehérje expressziós szintjét is rögzítettük. Az ER és a PR esetén a cut-off érték $\geq 10\%$, míg a Topo2alfa és a Ki67 estén $>15\%$ volt.

A patológiai leletekből retrospektíven az alábbi tumorjellemzőket gyűjtöttük ki: többgócúság jelenléte, a különböző gócok mérete (az invazív és az *in situ* gócok esetén is) és az *in situ* góc grade-e. Csak azokat a patológiai leleteket vettük figyelembe, melyekben

egyértelmű utalást találtunk a többgócúság jelenlétére illetve hiányára vonatkozóan. Minden esetben nagy szövettani metszet (60 x 90 mm) vizsgálat történt. Többgócúnak tekintettük a tumort legalább kettő, nem malignus emlőszövettel elválasztott tumoros góc esetén. Több invazív tumor góc esetén a daganatot invazív multifokálisnak tekintettük. Tekintettel arra, hogy a patológiai leletek többsége nem tért ki a malignus emlőállomány kiterjedésére, a patológiai kiterjedést, a tumorterhelést az invazív és az *in situ* gócok összegével becsültük meg. Statisztikai elemzések során a tumorterhelés kapcsán cut-off értéknek a számított medián értéket (19 mm) tekintettük.

Túlélés

A relapszus-mentes túlélést (RFS) az emlőműtét és a betegség kiújulása (helyi, regionális, távoli relapszus, ellenoldali emlőrák) között eltelt idővel határoztuk meg. Az emlőrák-specifikus halálozást (BCSS) az emlőműtéttől az emlődaganat miatt bekövetkezett halálozásig eltelt idővel határoztuk meg. A túlélési analízisekben nem szerepeltek azok a betegek, akik műtété 2007 után történt.

Statisztikai analízis

A kategorikus változók esetén khi-négyzet próbát, a folyamatos változók esetén variancia analízist és Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. A különböző beteg- és tumorjellemzők és a betegség kimenetel közötti kapcsolatot Kaplan-Meier módszerrel elemeztük, míg daganatjellemzők kimenetelre kifejtett hatását Cox analízissel vizsgálatuk.

3.3 A mammográfiás megjelenési kép, mint prognosztikus faktor vizsgálata magas rizikójú emlőrákos betegek esetén

A vizsgálatban azok a magas rizikójú emlőrákos betegek vehettek részt, akik dózis-denz, szekvenciális adriamycin(A, 60 mg/m²)-paclitaxel(T, 200 mg/m²)-cyclophosphamid(C, 800 mg/m²) kemoterápiában részesültek. A klinikánkon 2000. június és 2003. július között a fenti kemoterápiában részesülő betegek adatait dolgoztuk fel. Rögzítettük a daganat mammográfiás megjelenési képét. A különböző formákat két csoportra osztottuk a casting-típusú meszesedés jelenléte vagy hiánya alapján. Kaplan-Meier analízissel elemeztük e csoportokban a relapszus-mentes- (RFS), a távoli áttét-mentes- (DDFS) és a teljes túlélést (OS).

3.4 Kozmetikai eredmény vizsgálata szisztémás terápia és sugárkezelés után primeren operált emlőrákos betegeknél

Azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akik egyoldali emlőmegtartó műtéten estek át, sentinel nyirokcsomó biopszia végzése mellett vagy anélkül és/vagy akiknél axilláris blokk

disszekciót végeztek. Minden beteg vizsgálata a konformális sugárkezelést követő 1-5 éven belül történt. Azok a betegek, akiknek korábban malignus betegsége volt, egyéb jelentős egészségügyi problémával küszködtek, vagy szteroid kezelésben részesültek, nem vehettek részt a vizsgálatban. A műtét 2004. május és 2008. december között történt. A betegeket az adjuváns kezelés szerint csoportosítottuk: taxán-alapú posztoperatív kemoterápia (n=23, 13,1%); adjuváns hormonterápia tamoxifennel (20 mg/nap) vagy aromatázgátlóval (anastrozol, 1 mg/nap vagy letrozol, 2,5 mg/nap) (n=49, 24,7% és n=48, 24,2%). A hormonterápia ≥ 2 héttel a sugárkezelés megkezdése előtt elindult). Azok a betegek, akik nem kaptak szisztémás kezelést szintén részt vehettek a vizsgálatban (n=75, 37,9%).

A sugárkezelés minden beteg esetén CT alapú, háromdimenziós tervezéssel és konformális sugárkezeléssel történt háton fekvő helyzetben. Adatbázisunkból az alábbi sugárterápiás paramétereket vettük figyelembe: besugarazott emlő térfogata (PTV), a boost besugárzás térfogata és dózisa.

A kozmetikai eredmények értékelését 6 havonta történt ellenőrzéseken végeztük. A betegeket megvizsgáltuk, és az alábbi kérdéseket tartalmazó kérdőíveket töltöttük illetve töltöttük ki: a beteg és az orvos elégedettsége a kozmetikai eredménnyel, emlő ödéma és fibrózis, teleangiektázia vagy hiperpigmentáció jelenléte, és minden tényezőt 4-pontos kategorikus skálán értékeltünk. Abban az esetben tekintettük a kozmetikai eredményt kiválónak, ha nem észleltük az emlők aszimmetriáját vagy bőrelváltozását. A beteg minden esetben nyilatkozott arról, hogy éreznek-e fájdalmat vagy érzékenységet a műtött oldali emlőben, tapasztaltak-e testképváltozást illetve hogy szükséges volt-e az öltözködési szokásaik megváltoztatása. Az emlőaszimmetriát az emlőbimbó-jugulum közötti távolság különbségével határoztuk meg. Megmértük továbbá a műtési heg vonal hosszát. A beteg dohányzási szokásait is rögzítettük.

Statisztikai analízis

A különböző beteg- és sugárterápiás jellemzők és a kozmetikai illetve funkcionális eredmények közötti kapcsolatot khi-négyzet teszttel, varianciaanalízissel és logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A beteg és orvos által megadott kozmetikai eredményekre vonatkozó értékelés közötti kapcsolatot Kappa-teszttel vizsgáltuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1 *A daganat felfedezési módja, a mammográfiás kép és egyéb tumorjellemzők közötti kapcsolat vizsgálata*

Összesen 565 beteg (569 tumor—4 esetben kétoldali, szinkron invazív emlődaganat) adatát rögzítettük. A betegek átlag(\pm SD) életkora 58,1(\pm 10,9) év volt. 258 (46%) esetben fedezték fel a tumort mammográfiás szűréssel, 263 (46%) esetben tünet alapján, míg 48 (8%) esetben fordult elő intervallum rák.

Összefüggés a daganat patológiai jellemzői és a detektálás módja között

A szűréssel felismert daganatokra szignifikánsan gyakrabban volt jellemző a grade 1, a pT<10 mm-es méret és a nyirokcsomó negativitás ($p<0,001$), míg a tünet alapján felismert tumoroknál és az intervallum rákok esetén gyakoribb volt a grade 3, a pT>20 mm-es méret ($p<0,001$) és az LVI ($p=0,001$).

Összefüggés a daganat felfedezési módja és a sebészi illetve onkológiai kezelés között

Emlőmegtartó műtetet illetve sentinel nyirokcsomó biopsziát szignifikánsan gyakrabban végeztek azon betegeknél, akik emlődaganatát szűrés során ismerték fel ($p<0,001$). Adjuváns kemoterápia adására szignifikánsan kevesebbszer került sor azon betegek esetén, akiknél szűrés során derült fény az emlődaganatra (36,8%) szemben a tünet alapján felismert tumorokkal (55,6%) és az intervallumrákokkal (66,7%) ($p<0,001$). A hormonterápia alkalmazása vonatkozásában nem találtuk szignifikáns különbséget.

Összefüggés a daganat patológiai jellemzői és a mammográfiás kép között

A mammográfiás képen látható casting-típusú meszesedés jelenléte esetén az emlődaganat szignifikánsan gyakrabban volt duktális karcinóma ($p=0,0043$, Fisher teszt), grade 3 tumor ($p<0,001$), ER és PR negatív ($p<0,001$) és HER2 pozitív ($p<0,001$). A tumorméret, a nyirokcsomó státusz és az LVI illetve a mammográfiás megjelenési kép között nem találtunk összefüggést.

4.2 *A daganat többgócúsága, a tumorkiterjedés és az egyéb beteg- illetve tumorjellemzők közötti kapcsolat vizsgálata*

Az adatbázisunkban szereplő 1234 emlőrákos eset közül 1071 felelt meg a vizsgálat kritériumainak. A betegek átlag \pm SD életkora 58,6 \pm 12,0 (24,5-88,6) év volt. Egygócúság 796 (74,3%) esetben, többgócúság 275 (25,7%) esetben fordult elő. Invazív multifokalitást 101 betegnél írtak le, míg 174 esetben egy invazív góc *in situ* tumoros góccal párosult.

Összefüggés a daganat többgócúsága és a különböző beteg- illetve tumorjellemzők között

Az egygócú tumorokhoz képest a többgócú daganatokat gyakrabban fedezték fel mammográfiás szűréseken, a mammogrammon gyakoribb volt a casting-típusú meszesedés és gyakrabban lehetett megfigyelni HER2 pozitivitást. Invazív multifokális esetben gyakrabban végeztek mastectomiát (44% vs. 28%, $p<0,01$), gyakoribb volt a nyirokcsomó pozitivitás (47 vs. 35%, $p=0,03$) és a HER2 pozitivitás (17 vs. 9%, $p=0,02$).

A tumorterhelés és a különböző beteg- illetve tumorjellemzők közötti összefüggések

Az átlag \pm SE tumorterhelés egygócú daganatok esetén $19,5\pm 0,4$ mm volt, míg többgócúság esetén $31,2\pm 0,9$ ($p<0,001$). Nagyobb tumorterhelés esetén szignifikánsan gyakrabban fordult elő nyirokcsomó pozitivitás ($p<0,001$) vagy LVI ($p<0,001$). Az átlag \pm SE tumorterhelés $21,7\pm 0,4$ vs. $28,9\pm 1,4$ mm volt invazív duktális vs. lobuláris karcinómák esetén ($p<0,01$). Mind a nagyobb invazív tumorméret mind a nagyobb tumorterhelés esetén gyakrabban fordult elő ER, PR negativitás ($p<0,001$) és HER2 pozitivitás ($p<0,001$). Többváltozós elemzés során azonban csak a nagyobb tumorterhelés és az ER, PR negativitás és HER2 pozitivitás közötti összefüggés maradt szignifikáns ($p<0,001$). Nagyobb tumorterhelés gyakrabban fordult elő Ki67 pozitivitás ($p=0,02$). A medián érték feletti tumorterhelés esetén gyakrabban fordult elő többgócúság ($p<0,001$). Amennyiben a mammográfiás képen casting-típusú meszesedés volt látható, az átlag \pm SE tumorterhelés $32,6\pm 0,2$ mm volt, míg spiculált tumorárnyék esetén $20,9\pm 0,6$ mm ($p<0,001$).

Túlélési elemzések

A túlélési elemzésekben résztvevő 584 beteg medián utánkövetési ideje 5,0 (0,3-7,3) év volt. A populációban 65 relapszus (12,7%) és 30 haláleset (5,8%) fordult elő. A relapszus és a halálozás száma a többgócú illetve az egygócú daganatok esetén 17/275 és 48/796, illetve 7/275 és 23/796 volt. A hagyományos tumorjellemzők közül a nagyobb invazív tumorméret, az LVI jelenléte, a nyirokcsomó pozitivitás, a HER2 pozitivitás és a triple negativitás társult kedvezőtlenebb RFS-el és OS-el. Az invazív tumor grade-e nem mutatott összefüggést az RFS-el. A daganat mammográfiás szűréssel történt felfedezése kedvezőbb RFS-el és OS-el társult. A mammográfiás megjelenési kép és a túlélési adatok között nem tudtunk szignifikáns kapcsolatot kimutatni. Amennyiben a tumorterhelés >19 mm vagy >40 mm (extenzív tumor), a RFS és OS rövidebb volt. Sem a többgócúság, sem az invazív multifokális nem társult rövidebb RFS-el vagy OS-el. Cox analízis során a legnagyobb invazív tumor mérete, a nyirokcsomó státusz, a tripla negativitás és a HER2 pozitivitás bizonyult független befolyásoló tényezőnek a relapszussal illetve a halálozással kapcsolatban.

4.3 *A mammográfiás megjelenési kép, mint prognosztikus faktor vizsgálata magas rizikójú emlőrákos betegek esetén*

Medián 78,5 (64,3–100,0) hónap utánkövetés után 29 beteg (52,7%) volt relapszusmentes, 34 beteg (61,8%) távoli áttétmentes, míg 36 (65,5%) beteg élt. Száz hónap medián utánkövetés után a teljes populáció esetében nem értük el a medián RFS-t, DDFS-t és a OS-t. Két betegnél fordult elő helyi kiújulás, 3 esetben ellenoldali emlőrák, 21 esetben távoli áttét: 3 tüdő, 3 csont, 2 máj, 1 agyi és 1 pleurális metasztázis. Casting-típusú meszesedés 12 esetben (22%) volt látható a mammográfiás képen.

Összefüggés a mammográfiás megjelenési kép és a túlélés között

Casting-típusú meszesedés jelenléte esetén mind az RFS ($p<0,001$), mind a DDFS ($p<0,001$), mind az OS ($p=0,04$) szignifikánsan rövidebb volt, mint azoknál a tumoroknál, amelyeknél nem lehetett ezt a típusú meszesedést megfigyelni. Míg a casting-típusú meszesedést adó csoportban az RFS és a DDFS 11,5 hónap, az OS 29,6 hónap volt, a többi esetben mindegyik túlélési paraméter meghaladta a 100 hónapot.

4.4 *Kozmetikai eredmény vizsgálata szisztémás terápia és sugárkezelés után primeren operált emlőrákos betegeknél*

Összesen 198 beteg adatait összesítettük. A betegek átlag \pm SD életkora 62,0 \pm 10,6 (25-89) év volt. A median utánkövetés 2,4 (1,2-5,9) év volt. Teljes emlő sugárkezelésben 167 (84,3%) beteg részesült, 31 esetben (15,7%) emlő és régiós besugárzásra is sor került. 20 (10,1%) beteg részesült kemoterápiás kezelésben. Az utókezelés 49 (24,7%) betegnél aromatázgátlóval, 48 betegnél tamoxifennel történt. Hat esetben (3,0%) kemoterápia és hormonkezelés is történt, míg 75 beteg (37,9%) nem részesült gyógyszeres kezelésben.

A kozmetikai eredmények szubjektív értékelése

A betegek 76,3%-a, az orvosok 53%-a ítélte a kozmetikai eredményt kiválónak vagy jónak. A két vélemény gyengén egyezett ($\kappa=0,09$, $p<0,05$). A kozmetikai eredmény az orvos véleménye alapján, szignifikánsan kedvezőtlenebb volt nagyobb tumor méret és szisztémás terápia alkalmazása esetén ($p<0,05$).

A kozmetikai eredmények és a beteg-illetve tumorjellemzők közötti kapcsolat

Emlőfájdalom 31 betegnél (19,7%), érzékenység 81 betegnél (40,9%) jelentkezett. Hiperpigmentációt 71 esetben (35,9%), míg emlő ödémát 25 betegnél (11,6%) észleltünk. Emlő érzékenység fiatalabb, míg hiperpigmentáció 50 évnél idősebb betegekben fordult elő gyakrabban ($p<0,05$). A hiperpigmentáció a sugárkezelés óta eltelt idővel csökkent ($p=0,02$), de növekedett nagyobb tumorméret esetén ($p<0,05$). Az emlő ödéma gyakrabban fordult elő

nagyobb tumorméret ($p<0,05$) és ABD végzése ($p=0,01$) esetén. Összesen 33 beteg (16,7%) jelezte, hogy öltözködésén változtatnia kellett, mely gyakoribb volt posztmenopauzás betegek ($p<0,05$) és szisztémás terápia adása ($p<0,05$) esetén. Testképváltozás 44 esetben (22,3%) jelentkezett, fiatalabb korban gyakrabban ($p<0,005$). Negyvenkilenc beteg (24,7%) dohányzott a sugárkezelés előtt, míg 24 (12,1%) a sugárkezelés alatt. Az emlő bőrének hiperpigmentációja és a teleangiectázia szignifikánsan gyakrabban fordult elő a dohányzó betegek körében ($p<0,05$).

A sugárterápia hatása a kozmetikai eredményekre

Az átlagos \pm SD besugárzott emlő volumen $1113,8\pm 479,8\text{ cm}^3$, míg az átlagos \pm SD boost térfogat $79,4\pm 45,3\text{ cm}^3$ volt. Nagyobb PTV és boost volumen esetén nagyobb fokú emlő ödéma, fibrózis fordult elő ($p<0,05$). Az emlő ödéma és fibrózis gyakrabban fordult elő foton boost alkalmazása esetén ($p<0,005$). A PTV 100 cm^3 -es növekedésével az emlő ödéma kockázata 23%-al, míg a fibrózis 7%-al növekedett. A boost térfogat 10 cm^3 -es növekedésével az emlő ödéma kockázata 21%-al, a fibrózis 12%-al nőtt.

5. MEGBESZÉLÉS

Az emlődaganat felfedezésének módja, a mammográfiás megjelenési kép és a többgócúság, mint a korai emlőrák új prognosztikus faktora

Eredményeink alátámasztják azokat a vizsgálatokat, amelyekben a szűréssel felismert tumorok az intervallumrákokhoz és a tünet alapján felismert daganatokhoz képest kedvezőbb prognosztikai tényezőkkel társulnak. Számos tanulmányban kimutatták, hogy a szűréssel felfedezett emlőrák kisebb méretűek, nagyobb valószínűséggel nyirokcsomó negatívak és jobban differenciáltak. Ezen daganatok esetén a tumor korai stádiuma miatt kevésbé radikális sebészeti beavatkozásra van szükség és ritkábban kerül sor kemoterápiás kezelésre. A klasszikus prognosztikai faktorok (tumorméret, nyirokcsomó státusz, grade, LVI jelenléte, hormon receptor és HER2 státusz) mellett szükség van további olyan jellemzőkre, amelyek segíthetik a magas rizikócsoporthoz tartozó betegek kiválasztását. Számos vizsgálat felveti a daganat mammográfiás megjelenési képének prognosztikai jelentőségét, a relapszus és a mortalitás kockázata magasabb, amennyiben a mammográfiás képen casting-típusú meszesedés van jelen, és a prognózis kiváló, amennyiben kisméretű, csillag alakú tumorárnyékot mutató tumorról van szó.

A többgócúság és a tumor kiterjedésének prognosztikus jelentőségét számos szerző tanulmányozta már, azonban az eredmények a módszertani különbségek miatt

ellentmondásosak. Számos vizsgálat felveti, hogy a nagy tumor kiterjedés és a többgócúság kedvezőtlenebb tumorjellemzőkkel és kimenetellel társul. Korai operált emlődaganatos betegeket magába foglaló adatbázisunk felhasználásával azt találtuk, hogy a többgócú (sokszor szűrőssel detektált) daganatok gyakran ugyan kisebbek, mint az egygócúak, az összesített tumorméret, így a tumorterhelés nagyobb, ami fokozott áttétképződési hajlammal társul. Az invazív többgócú daganatok esetén gyakoribb volt a nyirokcsomó pozitivitás, ami agresszívebb viselkedésre és előrehaladottabb stádiumra utal. Habár eredményeink nem támasztják alá a többgócúság független prognosztikai jelentőségét, arra hívják fel a figyelmet, hogy a teljes tumortömeg helyett csupán a legnagyobb invazív góc figyelembevétele téves terápiás döntéshez vezethet.

Az UICC/AJC TNM rendszer alapján meghatározott TNM stádium hosszú időn keresztül a terápiás döntés alapjául szolgált. Többgócú tumorok esetén azonban a pT stádium csak a legnagyobb invazív tumoros góc méretét jelöli, és figyelmen kívül hagyja a tumorterhelést, ami ezekben az esetekben fontos lehet. Vizsgálatunk eredményei alátámasztják azt a véleményt, amely szerint a TNM rendszer a jelenleg alkalmazott formában alkalmatlan többgócú emlőrákrok jellemzésére. A tumorterhelés becslésére különböző módszereket találhatunk az irodalomban. Vizsgálatunkban a tumor kiterjedésének becslésére a tumorterhelést a különböző gócok méretének összegével határoztuk meg. Ez csupán durva közelítést ad: csak a tumor teljes kiterjedésének ismerete, a teljes daganatos emlőállomány méretének meghatározása adhat pontos eredményt. Nem találtunk különbséget a túlélési adatokban az egygócú és a többgócú tumorok között, de a tumorméret, a nyirokcsomó státusz, a HER2 pozitivitás és a tripla negativitás a túlélés függetlenül prediktorának bizonyult. Abban, hogy a többgócúság nem bizonyult független prognosztikus tényezőnek, az események viszonylag kis száma és a rövid utánkövetési idő játszhatott szerepet.

Magyarországon 2001-ben vezették be a nemzeti mammográfiás emlőszűrési programot. A szűrés minőségi jellemzői megfelelnek az európai útmutatásoknak, azonban a részvételi arány igen alacsony, körülbelül 40%-os. Az érintett korcsoport átszűrtsége valamivel jobb, mintegy 60%. Úgy gondoljuk, a napi gyakorlatban ellátott vegyes emlőrákos beteg csoport egyénre szabott ellátását segítheti a detektálás módjának, a mammográfiás megjelenési képnek és a többgócúságnak a figyelembevétele.

Kozmetikai eredmény szisztémás terápia és sugárkezelés után primeren operált emlőrákos betegeknél

Az emlőrákos beteg életminőségében fontos szerepet játszanak a sebészeti és onkoradiológiai kezelést követő a kozmetikai és funkcionális eredmények. Ezek a tényezők számos beteg- és terápiás jellemzőtől függnék. Az életkor, a menopauzális státusz, a testsúly, a beteg általános egészségi állapota, a tumor stádiuma és a sebészi beavatkozás is befolyásolják az eredményeket. Az emlő radiogén elváltozásai a sugárkezelés minőségétől és az egyéni sugárérzékenységtől függnék. Egyes adatok szerint az adjuváns kemoterápia és tamoxifen kezelés rontják a kozmetikai eredményt.

Betegeink több mint háromnegyede tartotta kiválónak vagy jónak a kozmetikai eredményt, ami megegyezik az egyéb vizsgálatok adataival. Ezzel szemben az orvosok véleménye szerint csupán az esetek fele tartozott ebbe a kategóriába. A tumor elhelyezkedése és stádiuma is befolyásolja a kozmetikai eredményt. A rendelkezésre álló adatok nem egybehangzóak arra vonatkozóan, hogy van-e kapcsolat a fiatal kor és a kozmetikai- illetve funkcionális eredmények között. A legtöbb vizsgálatban fiatalabb korban kedvezőbb eredményt lehetett megfigyelni, bár ennek ellenkezőjét is kimutatták. Vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot az életkor és a kozmetikai eredmény között. Ugyanakkor a funkcionális eredmények összefüggést mutattak az életkorral. Az 50 évnél fiatalabb betegek körében jelentkező emlő érzékenység vagy fájdalom a hormonális hatásokkal állhat összefüggésben, a testkép változás pedig feltehetőleg pszichológiai és mentális tényezők függvénye.

Számos vizsgálat eredménye alapján a szisztémás kezelés kedvezőtlenül befolyásolja a kozmetikai- illetve funkcionális eredményeket. Legtöbb esetben CMF vagy valamilyen antraciklin tartalmú kemoterápiát vizsgáltak, sugárkezelést párhuzamosan vagy szekvenciálisan alkalmazva. A taxán-tartalmú kemoterápiás kezelések elterjedté váltak az adjuváns terápiában, azonban ennek kozmetikai eredményre kifejtett hatását idáig nem vizsgálták. A kemoterápia kedvezőtlen hatását nem igazoltuk, talán a betegek alacsony száma miatt. Vizsgálatunkban az aromatazgatló kezelés sem befolyásolta a vizsgált paramétereket. Több vizsgálat szerint a sugárkezeléssel párhuzamosan alkalmazott tamoxifen kezelés növeli a szubkután fibrózis kockázatát. Vizsgálatunkban a tamoxifen kezelés ugyan összefüggésben állt a testkép változással, de ennek hátterében a kezeléssel gyakran társuló testsúlynövekedés állhatott.

A beteg- és tumorjellemzők jelentősen befolyásolják a kozmetikai eredményt. A terápiához kapcsolódó tényezők szintén módosíthatják az emlő megjelenését és befolyással lehetnek a

beteg közérzetére. Habár a legtöbb beteg elégedett a kozmetikai eredménnyel, az optimális eredmény érdekében nagy szüksége van az egyénre-szabott onkoradiológiai kezelésre.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1 Eredményeink szerint a szűréssel felismert daganatok kedvezőbb prognózissal társulnak, és enyhébb onkológiai utókezelést igényelnek, mint a szűrésen kívül felismert tumorok. Az emlődaganat mammográfiás megjelenése a tumor biológiai viselkedésére utal, így a terápiás döntés során figyelembevételét ajánljuk.

6.2 Az emlődaganat megfelelő kezelésében fontos a tumor kiterjedésének ismerete; a többgócú tumorok előrehaladottabb stádiumot képviselnek, mint azt a legnagyobb tumoros góc alapján gondolnánk.

6.3 Vizsgálatunk alátámasztja a casting-típusú meszesedést mutató tumorok kedvezőtlen prognózisát, és felhívja a figyelmet a mammográfiás kép jelentőségére.

6.4 A kozmetikai eredményt emlőmegtartó műtét után elsősorban a betegség stádium és a sugárkezelés paraméterei határozzák meg. A sugárkezelés indikációját a modern módszerekkel elérhető kedvező hatékonyság és mellékhatás profil ellenére minden esetben egyénileg szükséges elbírálni a terápia előnyeinek és kockázatának mérlegelésével.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki elsősorban témavezetőmnek, Professzor Kahán Zsuzsannának az SZTE ÁOK Onkoterápiás Klinika tanszékvezetőjének, szakmai tanácsaiért és személyes támogatásáért, amellyel mindvégig segítette tudományos munkámat.

Köszönöm Thurzó László professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika volt igazgatójának, hogy az intézetben lehetővé tette, hogy kiváló szakmai körülmények között végezhessem munkámat.

Köszönet illeti a szegedi emlőteam minden tagját: Professzor Lázár György, Paszt Attila, Simonka Zsolt, Ormándi Katalin, Hoffmann Csilla, Hamar Sándor, Kaizer László, Vörös András, Csörgő Erika, Lázár Máté, akik nélkül ez a disszertáció nem jöhetett volna létre.

Köszönöm továbbá Nyári Tibornak, Eller Józsefnek és Varga Zoltánnak a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom az Onkoterápiás Klinika minden dolgozójának, az orvosoknak, a fizikusoknak és az asszisztenseknek segítségükért.

Hálás vagyok családomnak és barátaimnak, hogy szeretetükkel, türelmükkel szilárd hátteret biztosítottak számomra.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I.** Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, Lázár G, Nyári T, Thurzó L, Kahán Z
Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers
Pathology & Oncology Research 14:(2) pp. 161-167. (2008)
IF: 1.260
- II.** Kelemen G, Farkas V, Debrah J, Ormándi K, Vörös A, Kaizer L, Varga Z, Lázár G, Kahán Z.
The relation of multifocality and tumour burden with various tumour characteristics and survival in early breast cancer
Neoplasma – közlés alatt
- III.** Kelemen G, Uhercsak G, Ormandi K, Eller J, Thurzo L, Kahan Z
Long-term efficiency and toxicity of adjuvant dose-dense sequential adriamycin-paclitaxel-cyclophosphamide chemotherapy in high-risk breast cancer
Oncology 78:(3-4) pp. 271-273. (2010)
IF: 2.538
- IV.** Kelemen Gy, Varga Z, Lázár Gy, Thurzó L, Kahán Z
Cosmetic outcome 1-5 years after breast conservative surgery, irradiation and systemic therapy
Pathology & Oncology Research – Elektronikus formában megjelent: 2011. okt. 8.
IF: 1.483

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I.** Cserni G, Francz M, Kalman E, Kelemen G, Komjathy DC, Kovacs I, Kulka J, Sarkadi L, Udvarhelyi N, Vass L, Voros A
Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive breast carcinomas-How frequent are they?
Pathology & Oncology Research 17(3):663-8. (2011)
IF: 1.483

- II.** Dobi A, Kelemen G, Kaizer L, Weiczner R, Thurzo L, Kahan Z
Breast cancer under 40 years of age: Increasing number and worse prognosis
Pathology & Oncology Research 17:(2) pp. 425-428. (2011)
IF: 1.483

- III.** Varga Z, Cserhati A, Kelemen G, Boda K, Thurzo L, Kahan Z
The role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients
International Journal of Radiation Oncology Physics 80:(4) pp. 1109-1116. (2011)
IF: 4.503

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK LISTÁJA

- I.** Kelemen G, Lazar Gy, Ormandi K, Palka I, Thurzó L, Kahan Z
Szűréssel és szűrésen kívül felismert korai emlőrákok jellemzői
Orvostovábbképző Szemle 15: p. 31. (2008)

- II.** Kelemen Gy, Varga Z, Lázár Gy, Thurzó L, Kahan Zs
Kozmetikai eredmények emlőmegtartó műtét, sugárterápia és szisztémás terápia után 1-5 évvel
Magyar Onkológia 55: p.138 (2011)