

dc_271_11

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**TÖREKVÉSEK AZ EMLŐRÁK INDIVIDUÁLIS ÉS SZELEKTÍV
KEZELÉSÉRE**



Kahán Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged, 2011

1. KÖZLEMÉNYEK

1.1. A disszertációt megalapozó *in extenso* közlemények

1. Tot T, Kahán Z. A new approach to early breast cancer. In: Breast cancer, a heterogeneous disease entity. The very early stages. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2011. Szerk. Kahán Z, Tot T. pp. 1-22.
2. Kahán Z, Hideghéty K, Varga Z. A The risks of breast radiotherapy, and how to avoid them. In: Breast cancer, a heterogeneous disease entity. The very early stages. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2011. Szerk. Kahán Z, Tot T. pp. 241-268.
3. Kahán Z. Systemic therapy: Selection of patients. Endocrine therapy. In: Breast cancer, a heterogeneous disease entity. The very early stages. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2011. Szerk. Kahán Z, Tot T. pp. 283-304.
4. Kahán Z, Arencibia JM, Csernus JV, Groot K, Kineman RD, Robinson WR, Schally AV. Expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) mRNA and the presence of biologically active GHRH in human breast, endometrial and ovarian cancers. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:582-589.
5. Kahán Z, Varga JL, Schally AV, Rekasi Z, Armatis P, Chatzistamou L, Czompoly T, Halmos G. Antagonists of growth hormone-releasing hormone arrest the growth of MDA-MB-468 estrogen-independent human breast cancers in nude mice. Breast Cancer Res Treat 2000; 60:71-79.
6. Kahán Z, Sun B, Schally AV, Arencibia JM, Cai R-Z, Groot K, Halmos G. Inhibition of growth of MDA-MB-468 estrogen-independent human breast carcinoma by

bombesin/gastrin-releasing peptide antagonists RC-3095 and RC-3940-II. *Cancer* 2000; 88:1384-1392.

7. Nagy A, Schally AV, Halmos G, Armatis P, Cai R-Z, Csernus V, Kovács M, Koppán M, Szepesházi K, Kahán Z. Synthesis and biological evaluation of cytotoxic analogs of somatostatin containing doxorubicin or its intensely potent derivative, 2-pyrrolinodoxorubicin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:1794-1799.

8. Kahán Z, Nagy A, Schally AV, Hébert F, Sun B, Groot K, Halmos G. Inhibition of MX-1, MCF-7 MIII and MDA-MB-231 human breast cancers after administration of targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238. *Int J Cancer* 1999; 82:592-598.

9. Kahán Z, Nagy A, Schally AV, Halmos G, Arencibia JM, Groot K. Administration of a targeted cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone inhibits growth of estrogen-independent MDA-MB-231 human breast cancers in nude mice. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59:255-262.

10. Kahán Z, Nagy A, Schally AV, Halmos G, Arencibia JM, Groot K. Complete regression of MX-1 human breast carcinoma xenografts after targeted chemotherapy with cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone, AN-207. *Cancer* 1999; 85:2608-2615.

11. Kahán Z, Uhercsák G, Hajnal-Papp R, Boda K, Thurzó L. Dose-dense sequential adriamycin-Paclitaxel-cyclophosphamide chemotherapy is well tolerated and safe in high-risk early breast cancer. *Oncology* 2005; 68:446-453.

12. Kelemen G, Uhercsák G, Ormándi K, Eller J, Thurzó L, Kahán Z. Long-term efficiency and toxicity of adjuvant dose-dense sequential adriamycin-Paclitaxel-cyclophosphamide chemotherapy in high-risk breast cancer. *Oncology*. 2010;78:271-273.

13. Kahán Z, Spanik S, Wagnerova M, Skacel T, Planko B, Fitzthum E, Lindner E, Soldatenkova V, Zielinski CC, Brodowicz T. Feasibility of two dose-dense FEC

regimens with growth factor support for adjuvant therapy in patients with early breast cancer: results from a randomised study of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:557-563.

14. Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, Lázár G, Nyári T, Thurzó L, Kahán Z. Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. *Pathol Oncol Res* 2008; 14:161-167.

15. Pálka I, Ormándi K, Gaál S, Boda K, Kahán Z. Casting-type calcifications on the mammogram suggest a higher probability of early relapse and death among high-risk breast cancer patients. *Acta Oncol* 2007; 46:1178-1183.

16. Nikolényi A, Uhercsák G, Csenki M, Hamar S, Csörgő E, Tánczos E, Thurzó L, Brodowicz T, Wagnerova M, Kahán Z. Tumor topoisomerase II alpha protein expression and outcome after adjuvant dose-dense anthracycline-based chemotherapy. *Pathol Oncol Res*

17. Kahán Zs, Nikolényi A, Uhercsák G, Thurzó L. Neoadjuváns szisztémás terápia emlőrákban. *Orv Hetil* 2009; 150:65-71.

18. 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* 2011; 80: 269-277.

19. Kahán Z, Varga Z, Csenki M, Szabó J, Szil E, Fekete G, Hideghéty K, Boda K, Thurzó L. Törekvés a sugártherápia individualizálására emlőrákban: egyéni rizikóbecslés és egyénileg alkalmazott technikák. *Orv Hetil* 2007; 148:833-841.

20. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhádi A, Balogh A, Gyulai Z, Mándi Y, Boda K, Thurzó L. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:673-681.

21. Varga Z, Cserhádi A, Kelemen G, Boda K, Thurzó L, Kahán Z. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80:1109-1016.

22. Varga Z, Hideghéty K, Mező T, Nikolényi A, Thurzó L, Kahán Z. Individual positioning: A comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:94-100.

23. Kahán Z, Varga K, Dudas R, Nyari T, Thurzó L. Collaborative/active participation per se does not decrease anxiety in breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2006; 12:93-101.

1.2. A kandidátusi fokozat megszerzését követő egyéb *in extenso* közlemények

1. Halmos G, Schally AV, Kahán Z. Down-regulation and change in subcellular distribution of receptors for luteinizing hormone-releasing hormone in OV-1063 human epithelial ovarian cancers during therapy with LH-RH antagonist cetorelix. *Int J Oncol* 2000; 17:367-373.

2. Balogh Á, Kahán Zs, Maráz A, Mikó T, Nagy F, Palkó A, Thurzó L, Tiszlavicz L. A colorectalis rák multidiscplináris kezelése (ellátási protokoll - Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szeged, 2000). *Orv Hetil* 2001; 142:547-555.

3. Kahán Zs. A HER2 status klinika jelentősége emlőrákban. *LAM* 2001; 11:138-144.

4. Kahán Zs. Taxotere-Herceptin kombináció az emlőrák kezelésében. *Pathol Oncol Res* 2002; S3:25-28.

5. Lázár Gy, Ormándi K, Hajnal-Papp R, Zöllei I, Szentpáli K, Paszt A, Kallai Á, Kahán Zs. Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése. *Orv Hetil* 2002; 143:77-81.

6. Lázár Gy, Ormándi K, Hajnal-Papp R, Zöllei I, Szentpáli K, Paszt A, Kallai Á, Kahán Zs. Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése. *Orv Hetil* 2002; 143:77-81.
7. Höhn J, Varga L, Baradnay G, Simonka Zs, Géczi T, Nagy F, Molnár T, Maráz A, Kahán Zs, Balogh Á. A lokális recidíva okai a végbélrák radikális műtétei után. *Magyar Onkológia* 2003; 47:355-360.
8. Kahán Zs, Thurzó L. Áttörés az emlőrák gyógyszeres prevenciója terén. *Orv Hetil* 2003; 144: 597-603.
9. Kahán Zs. Törekvések az emlőrák adjuváns szisztémás kezelésének individualizálására. *Magyar Onkológia* 2004; 48: 268-269.
10. Kahán Zs, Thurzó L. Hormonrezisztencia emlőrákban – a befolyásolás lehetőségei. *Orv Hetil* 2005; 146:731-737.
11. Zielinski C, Beslija S, Mrcic-Krmpotic Z, Welnicka-Jaskiewicz M, Wiltschke C, Kahán Z, Grgic M, Tzekova V, Inbar M, Cervek J, Chernozemsky I, Szanto J, Spanik S, Wagnerova M, Ghilezan N, Pawlega J, Vrbanec D, Khamtsov D, Soldatenkova V, Brodowicz T. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:1401-1408.
12. Uhercsák G, Kahán Zs. Biszfoszfonáttérápia emlőrákban. *Pathol Oncol Res* 2005; S1:10-14.
13. Kahán Z, Gardi J, Nyari T, Foldesi I, Hajnal-Papp R, Ormándi K, Lázár G, Thurzó L, Schally AV. Elevated levels of circulating insulin-like growth factor-I, IGF-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Int J Oncol* 2006; 29:193-200.

14. Kahán Zs, Lázár G, Lázár M, Ormándi K, Pálka I, Thurzó L. Emlőcentrum – virtuális klinika az emlőbetegek multidiszciplináris ellátására. *Orv Hetil* 2006; 147:401-406.
15. Bogáts GB, Piros G, Tiszlavicz L, Ivanyi B, Sasi V, Sasi V, Simon J, Babik B, Csillik A, Kardos L, Palko A, Matin K, Hanzely Z, Koranyi K, Nyary I, Vegh M, Kolozsvari L, Kahán Z, Bajcsay A, Toth A, Balazs G, Simor T, Pavics L, Palotas A. Erdheim-Chester's Disease of the Heart: A diagnostic conundrum and collision with the same mass in the orbit. *Heart Surg Forum* 2006; 9:E549-E554.
16. Takács T, Szentpáli K, Paszt A, Ormándi K, Lázár M, Pálka I, Kahán Zs, Lázár G. Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőcarcinoma sebészi kezelésében. *Magyar Onkológia* 2006; 50:247-251.
17. Kahán Zs. Emlőrák az onkológiai gyakorlatban. *LAM* 2006; 16:739-746.
18. Tordai L, Kahán Zs. A docetaxel helye a korai emlőrák adjuváns kemoterápiájában. *Pathol Oncol Res* 2007; S2: 15-23.
19. Kahán Zs. Emlőműtétől a HER2-státuszig, avagy a sebész szerepe a molekulárisan célzott terápiában *Magy Seb* 2007; 60:506-509.
20. Polgár C, Kahán Z, Orosz Z, Gábor G, Hadijev J, Cserni G, Kulka J, Jani N, Sulyok Z, Lázár G, Boross G, Diczházi C, Szabó E, László Z, Péntek Z, Major T, Fodor J. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008; 14:179-192.
21. Kahán Zs. Kiterjesztett adjuváns hormonterápia: Miért? Kinek? Mit? Meddig? *Magyar Onkológia* 2008; 52:225-226.
22. Polgár C, Orosz Z, Kahán Z, Gábor G, Jani N, Cserni G, Hadijev J, Kulka J, Sulyok Z, Boross G, Lázár G, László Z, Diczházi C, Udvarhelyi N, Szabó E, Péntek Z, Major T, Fodor J. In situ duktális emlőkarcinóma kombinált sebészi – és sugárkezelése: a

magyarországi multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat korai eredményei. Magyar Onkológia 2008; 52:269-277.

23. Kahán Z, Szabó Á, Cserhádi A. Ocular abnormality as the first sign of metastatic breast cancer: the presentation of two cases. MEMO 2008; 3:153-155.

24. Kahán Zs, Szabó Á, Cserhádi A. Szemészeti eltérés az áttétes emlőrákbetegség első jeleként. LAM 2008;18:790.

25. Takács T, Paszt A, Szentpáli K, Ormándi K, Lázár M, Pálka I, Kahán Z, Lázár G. Importance of sentinel lymph node biopsy in surgical therapy of in situ breast cancer. Pathol Oncol Res 2009; 15:329-333.

26. Kahán Zs. Lokális kontroll emlőrákban: változatlan jelentőség, változó sugárterápiás gyakorlat. Orv Hetil 2010; 151:17-23.

27. Láng I, Kahán Zs, Pintér T, Dank M, Boér K, Pajkos G, Faluhelyi Zs, Pikó B, Eckhardt S, Horváth Zs. Az emlőrák belgyógyászati onkológiai (gyógyszeres) kezelése. Magyar Onkológia 2010; 54:237-254.

28. Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, Mauriac L, Cardoso F, Chang J, Panasci L, Ianuli C, Kahan Z, Fukase K, Lindemann JP, Macpherson MP, Neven P. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). Breast Cancer Res Treat 2010; 123:453-461.

29. Steger GG, Abrahámová J, Bacanu F, Brincat S, Brize A, Cesas A, Cufer T, Dank M, Duchnowska R, Eniu A, Jassem J, Kahán Z, Matos E, Padrik P, Plāte S, Pokker H, Purkalne G, Timcheva C, Tzekova V, Vyzula R, Zielinski CC. Current standards in the treatment of metastatic breast cancer with focus on Lapatinib: a review by a Central European Consensus Panel. Wien Klin Wochenschr 2010; 122:368-379.

30. Csenki M, Kahán Zs. Fulvesztrantterápia eredményezte teljes remisszió kiterjedt, tünetet adó áttétes emlőrák esetén. LAM 2010; 20:597-598.

31. Dobi A, Kelemen G, Kaizer L, Weiczner R, Thurzó L, Kahán Z. Breast Cancer under 40 Years of Age: Increasing Number and Worse Prognosis. *Pathol Oncol Res* 2011 ; 17:425-428.

32. Maráz A, Furák J, Pálföldi R, Eller J, Szántó E, Kahán Z, Thurzó L, Molnár J, Tiszlavicz L, Hideghéty K. Roles of BCL-2 and MDR1 expression in the efficacy of paclitaxel-based lung cancer chemoradiation. *Anticancer Res.* 2011; 31:1431-1436.

2. SCIENTOMETRIAI ADATOK

Összesített impakt faktor: 240,6

Folyóirat cikkek (in extenso) impakt faktora: 98,65

Összes idézettség: 486 (ebből önidézés: 236)

3. BEVEZETÉS

Az emlőrák biológiai viselkedése, prognózisa, és terápiás érzékenysége szempontjából heterogén csoport. A legkedvezőbb kezelési eredmény érdekében egyénre szabott, és kevésbé megterhelő eljárást kell alkalmazni.

A gyógyszeres kezelés új és hatékony irányzata a daganatok kialakulásáért, fennmaradásáért felelős, és azokban nagy számban kifejeződő molekulák célzott támadása, mely tumor gátlást eredményez. A Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) a hypophysis GH elválasztásra gyakorolt hatásán (hypophysis GH – máj IGF-I tengely) túl számos extrahypothalamikus egészséges szövetben is biológiai szerepet játszik, és jelenlétét egyes daganatokban is kimutatták. Autokrin/parakrin módon kifejtett sejt proliferációt stimuláló hatását a daganatokban is megtalálható, a GHRH receptorhoz hasonló „splice variant” (SV1) receptoron fejt ki, mely specifikus antagonistákkal blokkolható.

A Bombesin (BN) és emlősökben kimutatható megfelelője a Gastrin-Releasing Peptide (GRP) illetve a Neuromedin B (NMB) ugyancsak a normális és daganatos szövetek fontos szerepet játszó növekedési tényezője, hatásukat specifikus receptorokon fejtik ki. Új törekvés a molekuláris célponthoz kapcsolódó citosztatikummal vagy sugárzó izotóppal összekapcsolt specifikus vivőmolekula alkalmazása, mely szelektív daganatgátlást eredményezhet, és mellékhatásai a szokványos kemoterápiáénál enyhébbek.

Az adjuváns kemoterápia eredményességét fokozhatja a szokványosnál rövidebb idő alatt kiszolgáltatót, úgynevezett dózis-sűrített („dose-dense”) adagolás. A terápia haszna tovább nő, ha azt a prognosztikus és prediktív tényezőkhöz igazítjuk. Új lehetőség az emlőrák mammográfiás megjelenésének, a detektálási módnak és a

topoisomerase II alpha (TOP2A) enzim gén, RNS vagy fehérje termék expresszió vizsgálata.

A posztoperatív sugárterápia a lokális kiújulás kivédésével hozzájárul az emlőrák-specifikus túlélés javulásához, ám életminőséget rontó, és akár életet veszélyeztető késői mellékhatásokat is okozhat, kivédésük alapvető fontosságú. Az emlőrákos betegek tájékoztatási igényének és a terapiás döntésben való szerepvállalási készségének figyelembe vétele tovább javíthatja a személyre szabott ellátást.

4. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásom célja az volt, hogy az emlőrák betegség viselkedésében szerepet játszó folyamatokat tanulmányozzam, és a kezelés folyamán a legeredményesebb és legkevésbé megterhelő módszereket vezessem be.

4.1. Kísérletes vizsgálatok

4.1.1. A Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) patofiziológiai jelentőségének vizsgálata humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban és xenograftokban: GHRH mRNS és peptid expresszió, és biológiai aktivitás mérés

4.1.2. GHRH antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben

4.1.3. Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben

4.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal különféle humán emlőrák xenograft modellekben

4.2. Klinikai vizsgálatok

4.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata

4.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére

4.2.2.1. A mammográfiás kép és a felismerés módjának jelentősége operált emlőrákban

4.2.2.2. A tumor topoizomeráz-II alfa (TOP2A) statusának vizsgálata az antraciklin-bázisú kemoterápia hatékonyságának előrejelzésére

4.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben

4.2.3.1. A radiogen tüdőkárosodás kockázati tényezői (betegjellemzők, dozimetriai jellemzők, a szisztémás terápia hatása)

4.2.3.2. Optimális beteg pozicionálás a radiogen tüdő- és szívkárosodás elkerülésére

4.2.4. Korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája a terápia folyamán: az egyéni ellátás hatása

5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Valamennyi kísérletes és klinikai vizsgálatban a nemzetközi és helyi intézményi előírásokban szereplő elveknek és gyakorlatnak megfelelően jártunk el.

5.1. Kísérletes vizsgálatok

Humán daganat szövet vizsgálatainkat műtéti anyagon illetve thymus-hiányos meztelen egerekben növesztett xenograftokon végeztük. A GHRH mRNS expressziót RT-PCR és Southern blot módszerrel, az immunoreaktív GHRH jelenlétét RIA módszerrel, a GHRH bioaktivitást patkány hypophysis diszperziós szuperfúzióban vizsgáltuk.

A Laboratóriumban szintetizált MZ-5-156 és JV-1-36 GHRH, és RC-3095 és RC-3940-II BN/GRP antagonistá analógok daganatgátló hatását MDA-MB-468 xenografton vizsgáltuk. A citotoxikus AN-238 AN-207 konjugátumok a Laboratóriumban készültek, és hatásukat MDA-MB-231, MCF-7-MIII és MX-1 xenograftot viselő állatokban tanulmányoztuk.

5.2. Klinikai vizsgálatok

A dózis-sűrített adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia elviselhetőségét két fázis II klinikai vizsgálatban tanulmányoztuk magas rizikójú emlőrákos betegekben adriamycin, paclitaxel és cyclophosphamid (ATC vizsgálat, 55 beteg), illetve 5-fluorouracil, epirubicin és cyclophosphamid (CECOG vizsgálat, 51 beteg) kombinációjával.

A klinikánkon 2004-2007 között emlőrák műtét után jelentkezett betegek hagyományos adatain kívül prospektíve gyűjtöttük a mammográfiás elváltozás típusát és a felfedezés módját. Hasonlóan megvizsgáltuk retrospektíve a mammográfiás kép prognosztikus jelentőségét az ATC klinikai vizsgálatban, 39,1 hónapos medián után követés után.

A primer tumor immunhisztokémiai módszerrel detektált TOP2A fehérje expresszió prognosztikus és prediktív szerepét antraciklin-bázisú kemoterápia mellett 3 adjuváns dózis-sűrített kemoterápiás vizsgálatunkban, és 43 neoadjuvánsan kezelt beteg (45 tumor) esetében vizsgáltuk retrospektíve, „tissue microarray (TMA)” blokk alkalmazásával. A sugárkárosodással kapcsolatos elemzéseket CT alapú 3 dimenziós besugárzástervezést és konformális sugárterápiát alkalmazva, az egyéb adatokat is prospektíve gyűjtve végeztük. A mellékhatásokat a CTC AE rendszer szerint elemeztük. További betegeknél a hason fekvő pozícióban végzett emlőbesugárzást, a dozimetriai adatokat, a kezelés kivitelezhetőségét és a repozicionálás pontosságát tanulmányoztuk.

A klinikánkon 2002-2004-ben emlőrák miatt konzultációra jelentkezett korai és áttétes emlőrákos beteg esetében kérdőívvel és megbeszéléssel vizsgáltuk a beteg preferenciáit az informálódás és a terápiás döntésben való részvétel tekintetében, illetve szorongásvizsgálat is történt.

6. EREDMÉNYEK

6.1. Kísérletes vizsgálatok

A vizsgált endometrium, ovarium és emlőrákok többségében detektáltuk a GHRH gén transzkriptet. Southern blot a transzkript genuin voltát igazolta, a peptid jelenlétét RIA vizsgálat is alátámasztotta; a tumor savas extraktuma patkány hypophysis sejtek szintetikus GHRH-(1-29) készítménnyel ekvivalens stimulációját okozta. A vizsgált GHRH és BN/GRP antagonisták kifejezett tumor-gátlást eredményeztek.

Az AN-238 és AN-207 tesztelése során valamennyi tumor modellben erőteljes tumor-gátló hatást észleltünk. Az AN-201 okozta mellékhatások jelentősebbek voltak, mint citotoxikus konjugátummal kezelt állatokban és a kontroll csoportban. Valamennyi tumor mintában igazoltuk magas affinitású kötőhelyek jelenlétét.

6.2. Klinikai vizsgálatok

A tanulmányozott dózis-sűrített adjuváns kemoterápiás kezelést a betegek 86-96%-a megkapta, és a korai, illetve késői mellékhatások aránya és típusa nem volt jelentősebb a szokványosnál. Az ATC vizsgálatban a betegek 13%-a nem szorult GCSF támogatásra.

Klinikai beteganyagunkban az operált korai emlőrákok csaknem fele volt szűrésen felfedezett, csaknem fele tünet alapján detektált, és 8%-uk volt intervallum rák. A

szűrően felfedezett daganatok prognosztikai paraméterei kedvezőbbek voltak, és ezek kevésbé radikális sebészi és onkológiai kezelést igényeltek.

Az ATC adjuváns klinikai vizsgálat magas kockázatú emlőrákos betegek között 10-nél észleltünk vonalas meszesedést a mammogramon. Ezek közül 7-nél jelentkezett relapsus, és 5 beteg meghalt, míg a vonalas meszesedést nem mutató esetek közül 11-ben alakult ki relapsus, és 7 beteg halt meg. Az összes halálestet 42%-a a vonalas meszesedést mutató esetben történt.

Az antraciklin bázisú adjuváns kemoterápiás kezelést követően a túlélést kedvezőbbnek találtuk az ER és/vagy PgR negatív csoportban a TOP2A pozitív, mint a TOP2A negatív esetekben. A tumor magas TOP2A expressziója kedvezett a neoadjuváns antraciklin-bázisú kemoterápia hatásának, a pCR esélye a TOP2A expresszió minden 10%-os emelkedésével másfélszeresére emelkedett.

A sugárkárosodás vizsgálata során összefüggés mutatkozott a korai illetve késői tüdőelváltozások és a betegek életkora, a dózis, a szisztémás terápia között. Jó lehetőségnek találtuk a szövődmények kivédésére a hason fekvő pozícióban végzett emlőbesugárzást.

A korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája egyéni különbségeket mutatott, és az individuális ellátás szorongáscsökkenést eredményezett.

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

A megállapítások emlőrákra értendők, hacsak másként nem jeleztük.

7.1. Számos humán rák mutat GHRH expressziót, és tartalmaz immunológiailag és biológiailag aktív GHRH-t, mely daganatbiológiai hatását *in situ*, autokrin-parakrin módon fejti ki.

7.2. A GHRH antagonisták jelentős tumorgátló hatása endokrin hatással és a lokálisan képződött GHRH gátlásával valósul meg.

7.3. Ígéretes molekuláris célzott terápiás lehetőség a BN/GRP antagonisták alkalmazása; dóziszfüggő tumorgátló hatásuk az autokrin-parakrin EGF-EGF receptor rendszer befolyásolásával áll összefüggésben.

7.4. A peptid hormon receptor-célzott citosztatikus hybrid molekulákkal végzett kezelés állatmodellben hatékonyabb és kevésbé toxikus, mint a konjugátlan citosztatikum terápia.

7.5. A receptor-célzott kemoterápia folyamán a daganat receptor „down-reguláció-t” majd reexpressziót mutat, melynek jelentősége van a ciklikus kemoterápia gyakorlata szempontjából.

7.6. A dózis-sűrített adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia megfelelő szupportációval jól elviselhető terápiás lehetőség.

7.7. A korai emlőrák ellátása során új prognosztikus tényezőként tekintetbe kell venni a mammográfiás megjelenést; a vonalas meszesedés jelenléte a mammogramon a relapsus és halálozási rizikót jelentősen növeli.

7.8. A magyarországi emlőszűrés bevezetése kapcsán felismert emlőrákok kedvezőbb prognosztikus jellemzőket mutatnak, mint a tünet alapján felismert eseteké; kezelésük radikalitása csökkenthető.

7.9. A TOP2A fehérje expresszió vizsgálata új prediktív tényezőként ajánlható a neoadjuváns és adjuváns szisztémás terápia megválasztásához.

7.10. A tüdő korai és késői sugárkárosodásának legfőbb rizikófaktora az életkor, a tüdő dózisterhelése, és a gyógyszeres terápia.

7.11. A tüdő denzitás változás mérésére fejlesztett módszer alkalmas a tüdő elváltozások követésére.

7.12. A jelentősen kedvezőbb tüdőterhelés miatt előnyös hason fekvő helyzetben történő emlő besugárzás megfelelő gyakorlatszerzés után könnyen és megbízhatóan alkalmazható a mindennapi gyakorlatban.

7.13. A betegek információigénye és terápiás döntést illető attitűdje egyéni; az individualizált konzultáció szorongás csökkentő hatású.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori mű létrejöttéért, támogatásukért és együttműködésükért köszönettel és hálával tartozom

Eckhardt Sándor akadémikus úrnak: személyisége, lelkesedése, tudása és tudásvágya, a tudomány tisztelete meghatározója volt onkológusi pályafutásomnak;

néhai Liszka György professzor úrnak: a betegellátás és a tudomány szeretete példaként állt előttem;

Szűcs Mária professzor asszonynak, aki megismertette velem a laboratóriumi munka alapjait, lehetővé tette a szegedi kísérletes munkák elvégzését, és kutató munkám során végig értékes tanácsokat adott;

Andrew V. Schally Nobel díjas professzornak: New Orleans-i intézetében a Tulane Egyetemen kísérletes munkámhoz kivételes szellemi közeg és munkafeltételek álltak rendelkezésemre;

Tabár László professzor úrnak: tudományos munkássága és szakmai tanácsai felbecsülhetetlen segítséget adtak;

Thurzó László professzor úrnak, aki az Onkoterápiás Klinikán biztosított jó szakmai feltételeket és lehetőséget a klinikai kutatás végzésére.

A klinikai kutatásban közvetlen segítséget adtak Boda Krisztina tanárnő, Lázár György professzor, Ormándi Katalin főorvosnő, és közvetlen kollégáim Dr. Varga Zoltán, Dr. Kelemen Gyöngyi, Dr. Uhercsák Gabriella, Dr. Hideghéty Katalin, Dr. Szil Elemér, Dr. Nikolényi Alíz, Hegedűs Zsuzsanna, Miklóssyné Márti, Harkai Julianna asszisztensek, és a SZTE Onkoterápiás Klinika és Emlő-team valamennyi munkatársa.