

dc_271_11

MTA DOKTORI TÉZISEK

Törekvések az emlőrák individuális és szelektív kezelésére

Kahán Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged, 2011

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	7
2. Célkitűzések	11
2.1. Kísérletes vizsgálatok.....	11
2.2. Klinikai vizsgálatok	12
3. Anyag és módszer	13
3.1. Kísérletes vizsgálatok.....	13
3.1.1. Biológiai és immunológiai aktív GHRH expressziója humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban illetve xenograftokban.....	13
3.1.2. GHRH antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben	14
3.1.3. Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben	14
3.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal	15
3.2. Klinikai vizsgálatok	17
3.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített („dose-dense”) adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata	17
3.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére	18
3.2.2.1. A mammográfiás kép és a felismerés módjának jelentősége operált emlőrákban	18
3.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben	20
3.2.3.1. A radiogen tüdőkárosodás kockázati tényezői (betegjellemzők, dozimetriai jellemzők, a szisztémás terápia hatása).....	21
3.2.3.2. Optimális beteg pozicionálás a radiogen tüdő- és szívkárosodás elkerülésére	21
3.2.4. Korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája a terápia folyamán: az egyéni ellátás hatása.....	22

4. Eredmények	24
4.1. Kísérletes vizsgálatok	24
4.1.1. Biológiai és immunológiai aktív GHRH expressziója humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban és xenograftokban.....	24
4.1.2. GHRH antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben	26
4.1.3. Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben.....	27
4.2. Klinikai vizsgálatok	34
4.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített („dose-dense”, dd) adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata.....	34
4.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére	37
4.2.2.1. A mammográfiás kép és a felismerés módjának jelentősége operált emlőrákban	37
4.2.2.2. A tumor topoizomeráz-II alfa (TOP2A) statusának vizsgálata az antraciklin-bázisú kemoterápia hatékonyságának előrejelzésére	39
4.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben	44
4.2.3.1. A radiogen tüdőkárosodás kockázati tényezői (betegjellemzők, dozimetriai jellemzők, a szisztémás terápia hatása)	44
4.2.3.2. Optimális beteg pozicionálás a radiogen tüdő- és szívkárosodás elkerülésére	48
4.2.4. Korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája a terápia folyamán: az egyéni ellátás hatása	51
5. Megbeszélés	52
5.1. Kísérletes vizsgálatok	52
5.1.1-2. Biológiai és immunológiai aktív GHRH expressziója humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban és xenograftokban, és GHRH-antagonisták tumorgátló hatása.....	52
5.1.3. Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben.....	54
5.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal MX-1, MCF-7-	

MIII és MDA-MB-231, illetve MDA-MB-231 és MX-1 humán emlőrák xenograft modellben	54
5.2. Klinikai vizsgálatok	57
5.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített („dose-dense”, dd) adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata	57
5.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére	58
5.2.2.1. A mammográfiás kép és a felismerés módjának jelentősége operált emlőrákban	58
5.2.2.2. A tumor topoizomeráz-II alfa (TOP2A) statusának vizsgálata az antraciklin-bázisú kemoterápia hatékonyságának előrejelzésére	59
5.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben	60
5.2.3.1. A radiogen tüdőkárosodás kockázati tényezői (betegjellemzők, dozimetriai jellemzők, a szisztémás terápia hatása)	60
5.2.3.2. Optimális beteg pozícionálás a radiogen tüdő- és szívkárosodás elkerülésére	61
5.2.4. Korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája a terápia folyamán: az egyéni ellátás hatása	62
6. Új eredmények	63
6.1. Nemzetközi jelentőségű eredmények	63
6.2. Hazai jelentőségű eredmények	65
6.3. Gyakorlati alkalmazás	66
7. Köszönetnyilvánítás	68
A disszertációt megalapozó közlemények	69
Egyéb közlemények	74
Idézhető absztraktok	83
Könyv és könyvfejezet	92

Rövidítések jegyzéke

A	Adriamycin
ATC	Adriamycin-Taxol-Cyclophosphamide
ADC	Adriamycin-Docetaxel-Cyclophosphamide
BN	Bombesin
BRS-3 és 4	Bombesin Receptor subtype 3 és 4
BS	Breast separation
C	Cyclophosphamide
CI	Confidence Interval
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
CEF	Cyclophosphamide-Epirubicin-5-Fluorouracil
CEP17	Centromere 17
CLD	Central Lung Distance
CT	Computer Tomográf
CTC AE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D	Docetaxel
DMSO	Dimetil-szulfoxid
EF	ejekciós frakció
ED	Epirubicin-Docetaxel
EDC	Epirubicin-Docetaxel-Capecitabine
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Facor Receptor
ER	Estrogen Receptor
FISH	Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization
GCSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor

GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone-Releasing Hormone
GRP	Gastrin-Releasing Peptide
GRPR	Gastrin-Releasing Peptide Receptor
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-2
HR	Hazard Ratio
IGF-I	Insulin-like Growth Factor-I
IGF-II	Insulin-like Growth Factor-II
IHC	Immunhisztokémia
LHRH	Luteinising Hormone-Releasing Hormone
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MLD	Mean Lung dose
mRNS	Messenger Ribonukleinsav
NMB	Neuromedin B
NMBR	Neuromedin B Receptor
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival, teljes túlélés
pCR	Patológiai Complett Remisszió
PgR	Progesterone Receptor
PTV	Planning Target Volume
RIA	Radio-Immune Assay
RNS	ribonukleinsav
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RFS	Relapse-Free Survival, relapsusmentes túlélés
SE	Standard Error

SD	Standard Deviation
SMS	Somatostatin
sst	somatostatin receptor
SV1	GHRH receptor, splice variant
T	paclitaxel (Taxol)
TMA	Tissue MicroArray
TOP2A	Topoisomerase-II alpha
V _{20Gy}	A ≥ 20 Gy dózissal ellátott térfogat

1. Bevezetés

Az emlőrák biológiai viselkedése és prognózisa, illetve terápia érzékenysége szempontjából heterogén csoport. A beteg ellátása során a legkedvezőbb kezelési eredmény érdekében a prognosztikus és prediktív jellemzőket figyelembe véve kidolgozott egyénre szabott, és legkevésbé megterhelő eljárást kell alkalmazni, törekedve a késői mellékhatások megelőzésére (1-3).

A gyógyszeres kezelés új és hatékony irányzata a daganatok kialakulásáért, fennmaradásáért felelős, és azokban nagy számban kifejeződő molekulák célzott támadása. E molekulák hatásának kiiktatása, modulálása 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 (4). Csak az utóbbi években tisztázódott, hogy a GHRH nem endokrin, hanem 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 GHRH stimuláció a MAPK szignál transzdukciós útvonalat aktiválva valósul meg, és intracelluláris cAMP akkumulációhoz vezet. A receptor aktiváció ligandtól független módon is végbe mehet. A GHRH tehát a daganatok fejlődését irányító növekedési tényező, mely GHRH antagonistákkal blokkolható. A GHRH antagonista analógjainak tumorgátló hatása számos experimentális humán tumor (tüdő-, prosztata, osteosarcoma, vese-, pancreas rák és glioma) modellben megmutatkozott (5).

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 (6). A sejtproliferációt okozó hatás specifikus receptorokon (a BN-t és GRP-t preferáló GRPR, a NMB-t preferáló NMBR, és a kevésbé jelentős BRS-3, BRS-4) valósul meg, és szinergista módon befolyásolja az EGF-EGFR interakciót. A BN/GRP antagonisták analógjai mind *in vitro*, mind *in vivo* állatkísérletben tumor gátló hatást mutattak ösztrogén-független és ösztrogén-szenzitív emlőrák modellekben, és klinikai alkalmazásukat is vizsgálták.

Egy másik törekvés a molekuláris célponthoz kapcsolódó citosztatikummal vagy sugárzó izotóppal összekapcsolt specifikus vivőmolekula alkalmazása, mely a daganatban nagy koncentrációban jelenlévő specifikus molekulát felismerve szelektíven ahhoz szállítja a toxikus anyagot (7). Az így megvalósuló molekulárisan célzott kemoterápia a citosztatikum intratumorális akkumulációja révén fokozott daganat gátlást okoz, illetve a citosztatikum rezisztencia kiküszöbölését eredményezi. A módszer szelektivitása miatt a mellékhatások a szokványos kemoterápiáénál enyhébbek. A molekulárisan célzott terápiák feltétele a molekuláris célpont megfelelő koncentrációja a tumorban. Számos, a megfelelő receptort nagy számban expresszáló daganatban bizonyult hatékonynak *in vitro* és *in vivo* állatkísérletes körülmények között a doxorubicint vagy annak szuperaktív derivátumát hordozó SMS (7, 8) vagy LHRH analóg (9, 10) alkalmazása. Humán emlőrák minták nagy százalékában igazolták a SMS receptorainak (sst) jelenlétét, csakúgy, mint LHRH kötőhelyekét.

A kemoterápia eredményességének fokozására alkalmazott másik módszer a szokványosnál nagyobb dózisban, vagy a szokványosnál rövidebb idő intervallum alatt kiszolgáltatott, úgynevezett dózis-sűrített („dose-dense”) adagolás (11-13). Különösen adjuváns alkalmazása tűnik ésszerűnek, elviselését a szekvenciális alkalmazás és/vagy a hemopoetikus citokin szupportáció segíthetik.

A kemoterápia vagy más szisztémás terápia abszolút haszna nő, ha a gyógyszeres terápiát a prognosztikus és prediktív tényezőkhez igazítjuk (1, 14). Új prognosztikus tényezők azonosítására elsősorban az igen korai stádiumú emlőrák esetében van szükség, hogy elkerüljük ezek túlkezelését; új prediktív tényezők alkalmazása a szisztémás terápia megválasztását segíti. Bízható, de a klinikai gyakorlatban még csak szórványosan alkalmazott új prognosztikus tényezők az emlőrák mammográfiás megjelenése és a korai emlőrák detektálásának módja (1, 14, 15). A mammogramon úgynevezett vonalas („casting”) mikrokalcifikációt mutató emlőrákok prognózisa még korai stádium esetén is rendkívül kedvezőtlen. A mammográfiás emlőszűrés alkalmával felismert emlőrák kimenetele a hasonló stádiumú, de tünetet adó daganatokhoz képest kedvezőbb (1, 14).

A prediktív tényezők vizsgálatának gyors és direkt módja a neoadjuváns alkalmazás: a kemoterápia hatékonysága néhány hónapos gyógyszeres kezelés után lemérhető, és párhuzamba állítható a daganatjellemzőkkel. A topoisomerase II alpha (TOP2A) enzimet gátló antraciklinek emlőrák kezelésben történő alkalmazása általános, de számos kockázatot jelent a beteg számára (16-18). A TOP2A gén aberrációja és az RNS vagy a fehérje termék expresszió nem mutat korrelációt. Kimutatásuk segíthet a daganat antraciklin érzékenységeinek megítélésében.

A posztoperatív sugárterápia a lokális kiújulás kivédésével kismértékben hozzájárul az emlőrák-specifikus túlélés javulásához, ám életminőséget rontó, és akár életet veszélyeztető késői mellékhatásokat is okozhat. Ezért alapvető törekvés a sugárkárosodás megelőzése, illetve a posztoperatív besugárzás haszon-kockázat elemzése. A besugárzás adta előny a tumor sajátosságoktól függ. A radiogen mellékhatások a sugárterápia szelektivitásának fokozásával csökkenthetők, a rizikó a kiegészítő gyógyszeres terápia és a betegsajátosságok vizsgálatával becsülhető (19-22).

Ellentmondásos adatok találhatók az emlőrákos betegek kezelése során a tájékoztatási igényt és a terápiás döntésben való szerepvállalási készséget illetően (23). Míg egyesek sürgetik a betegek teljes informálását és aktív bevonását, mások ilyen szempontból is személyre szabott ellátást javasolnak. Mivel a tájékoztatási igény függ a kulturális sajátosságoktól és hagyományoktól, érdemesnek láttuk a magyarországi jellemzőket is megvizsgálni.

Összegezve, az emlőrákok betegek ellátása során számos vonatkozásában szükségszerű törekvés a biológiai jellemzők szerint megalapozott, kifinomult és egyénre szabott módszerek bevezetése.

2. 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 (1-3).

2.1. Kísérletes vizsgálatok

2.1.1. 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, 5)

2.1.2. GHRH antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben (5)

2.1.3. Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) antagonisták alkalmazása ösztrogén-független MDA-MB-468 humán emlőrák xenograft modellben (6)

2.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal különféle humán emlőrák xenograft modellekben (7-10)

2.2. Klinikai vizsgálatok

2.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata (11-13)

2.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére

2.2.2.1. A mammográfiás kép és a felismerés módjának jelentősége operált emlőrákban (14, 15)

2.2.2.2. A tumor topoizomeráz-II alfa (TOP2A) statusának vizsgálata az antraciklin-bázisú kemoterápia hatékonyságának előrejelzésére (16-18)

2.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben

2.2.3.1. A radiogen tüdőkárosodás kockázati tényezői (betegjellemzők, dozimetriai jellemzők, a szisztémás terápia hatása) (19-21)

2.2.3.2. Optimális beteg pozicionálás a radiogen tüdő- és szívkárosodás elkerülésére (22)

2.2.4. Korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája a terápia folyamán: az egyéni ellátás hatása (23)

3. Anyag és módszer

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

3.1. Kísérletes vizsgálatok

Az MX-1 humán xenograftot donor állatban fenntartva passzáltuk, míg a többi humán xenograft növesztésére a megfelelő daganatos sejtvonalból készített szuszpenziót 6 hetes nőstény thymus-hiányos NCR/C (nu/nu) meztelen egerekbe oltva daganatot növesztettünk, melyet ugyanilyen kísérleti állatokba ültettünk tovább (4-10). A különféle peptid hormon analógok hatásának vizsgálatára az állatokat kísérleti csoportokba soroltuk, és a tumor növekedését hetenként mikrokaliperrel mérve tumor tömeg számítással követtük, illetve mértük a testsúlyt. Az állatkísérletek végén az állatokat dekapitálva szérumot gyűjtöttünk, vizsgáltuk a tumor súlyát, és mintát vettünk belőle további vizsgálatokra; vizsgáltuk az állat bel szerveit is.

3.1.1. *Biológiailag és immunológiailag aktív GHRH expressziója humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban illetve xenograftokban*

A vizsgálatra humán endometrium és ovarium rák műtéti anyagot, továbbá meztelen egérben növesztett ösztrogén-független MDA-MB-231, MDA-MB-468, MX-1, ösztrogén-dependens ZR-75-1, T-47-D, MCF-7-MIII humán emlőrák, HEC-1-A humán endometrium és OV-1063 humán ovarium xenograftot alkalmaztunk (4). RNS extrakció történt, majd RT-PCR és Southern blot módszerrel tanulmányoztuk a GHRH mRNS expressziót pozitív és negatív kontroll mellett. Immunoreaktív GHRH jelenlétét ZR-75-

1, MX-1 és MCF-7-MIII xenograftban, és 3 endometrium rák specimenben savas extrakció után vizsgáltuk RIA módszerrel. A GHRH bioaktivitás vizsgálatára ZR-75-1 xenograftból készített savas extraktumot vizsgáltunk patkány hypophysis diszperziós szuperfúzióban.

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

A Laboratóriumban (Endocrine, Polypeptide, and Cancer Institute, VA Medical Center, New Orleans, Louisiana, USA) szintetizált MZ-5-156 és JV-1-36 GHRH antagonistákat dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldva, napi 20 µg dózisban alkalmaztuk 5 héten át. A kontroll csoport csak vivőanyagot kapott (5). A kísérlet végén nyert tumormintákból RT-PCR eljárással, humán és egér specifikus primert alkalmazva IGF-I mRNS meghatározást végeztünk, továbbá RIA módszerrel szérumban IGF-I szintet mértünk.

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

Az eredetileg a Laboratóriumban szintetizált RC-3095 és RC-3940-II BN/GRP antagonistákat az ASTA Medica (Frankfurt am Main, Németország) biztosította (6). Az első kísérletben az MDA-MB-468 xenograftot hordozó meztelen egereket három csoportba osztottuk: a kontroll csoport mellett az egyik kezelt csoport napi 20, a másik napi 40 µg RC-3940-II kezelést kapott subcutan. A második kísérletben az RC-3095 és az RC-3940-II napi 20 µg dózisát alkalmaztuk a kísérleti csoportok hasonló elrendezése mellett. Öt kezeletlen (kontroll csoport) állat leölése után a tumorból származó

membrán készítményen ligand-kötő esszét végeztünk [125 I-Tyr 4]BN-nel és [125 I]-EGF-fel. A kezelt illetve kezeletlen tumorokból RNS-t preparálva RT-PCR-al vizsgáltuk a NMB receptor, a bombesin receptor 3 altípus („bombesin receptor subtype 3”, BRS-3), a GRP receptor és az EGF receptor mRNA expressziót, és szérumból a keringő gasztrin illetve EGF szinteket. Újabb kísérletben tumor xenograft-mentes meztelen egerek 3 napon át subcutan 20 illetve 40 μ g RC-3940 kezelést kaptak 3-3 napig, majd az utolsó injekció után 20 és 90 perccel, 3, 6, majd 24 órával vérvétel történt szérum gasztrin és EGF RIA meghatározás céljából.

3.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal

Az állatok kezelésére alkalmazott anyagok (AN-201 doxorubicin-derivátum, RC-121 SMS analóg, és ezek citotoxikus konjugátuma az AN-238) a Laboratóriumban készültek (1. ábra) (7-10).

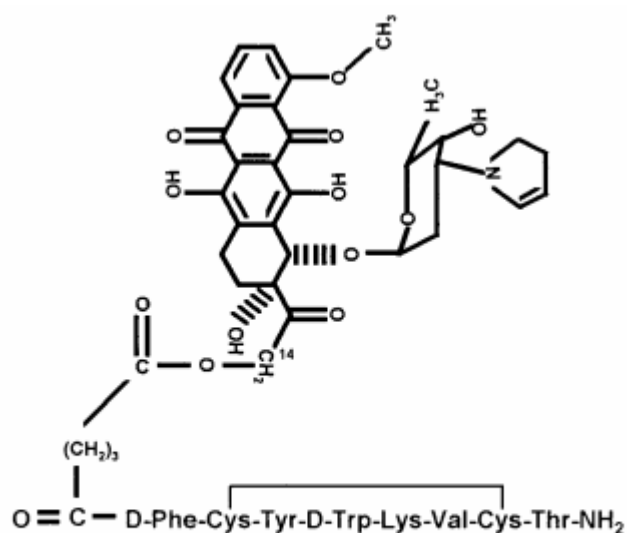


FIG. 1. Molecular structure of cytotoxic SST analog AN-238. 2-Pyrrolino-DOX-14-*O*-hemiglutarate is linked to the amino terminus of RC-121.

A kísérleti állatokban a következő humán emlőrák xenograftokat növesztettük: ösztrogén-independens MDA-MB-231, ösztrogén-dependens MCF-7-MIII és doxorubicin-rezisztens MX-1. A kísérleteket a különböző xenograftok esetében hasonlóan végeztük.

Az állatokat kísérleti csoportokba sorolva a kontroll csoportban csupán vivőanyagot adtunk, a többi csoportban 250-250 nmol/ kg dózisban AN-201-et, AN-238-at, az AN-201 és az RC-121 nem konjugált keverékét, illetve RC-121-et intravénásan. Négy nappal a kezelés után, majd hetente testsúlymérés és vérkép ellenőrzés történt. A kísérlet végén nyert tumor mintákból sst mRNS (sst_{2A} és sst₅ altípusok) vizsgálat történt RT-PCR-ral, és ligand kötő esszé [¹²⁵I]-RC-160-nal.

A citotoxikus LHRH analóg AN-207 az AN-201 és a [D-Lys⁶]LH-RH konjugátumának szintézise a Laboratóriumban történt, hatásukat ösztrogén-independens MDA-MB-231 és MX-1 humán emlőrák xenograft modellekben vizsgáltuk. Az állatokat kísérleti csoportokba sorolva a kontroll csoportban csupán vivőanyagot adtunk, a többi csoportban 250-250 nmol/ kg dózisban AN-201-et, AN-207-et, az AN-201 és a az LHRH analóg vivő molekula [D-Lys⁶]LH-RH nem konjugált keverékét, illetve [D-Lys⁶]LH-RH-t intravénásan. Négy nappal a kezelés után, majd hetente testsúlymérés és vérkép ellenőrzés történt. A kísérlet végén nyert tumor mintákból LHRH receptor mRNS vizsgálatot végeztünk RT-PCR-ral, és ligand kötő esszét [¹²⁵I]-[D-Lys⁶]LH-RH-val.

3.2. Klinikai vizsgálatok

3.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített („dose-dense”) adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata

Az ATC és a CECOG fázis II klinikai vizsgálatokban magas rizikójú klinikailag tumormentes emlőrákos betegek 2 hetente alkalmazott adjuváns antraciklin bázisú kemoterápiája a vizsgálati protokoll, a sugárterápia és a hormonterápia a nemzetközi előírások szerint történt (11-13).

Az ATC klinikai vizsgálatban 2000-2003 év között 55 beteg szekvenciális kemoterápiája történt 4-4 ciklus adriamycin (A, 60 mg/m²), paclitaxel (T, 200 mg/m²) és cyclophosphamid (C, 800 mg/m²) formájában (11, 12). A betegek a protokollban meghatározott módon szükség esetén kaptak citokin (granulocita colonia stimuláló faktor, GCSF) szupportációt.

A CECOG („Central European Cooperative Oncology Group”) több centrumos nemzetközi klinikai vizsgálatba 2005-2006 évben bevásztott 51 beteg randomizáltan 6 ciklus FEC75 vagy 6 ciklus FEC90 (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m² vagy 90 mg/m², cyclophosphamid 500 mg/m²) kemoterápiát kapott obligát pegfilgrastim szupportációval (13).

A vizsgálatok elsődleges célkitűzése a kemoterápia dózis intenzitásának, illetve toxicitásának vizsgálata; a másodlagos végpont az effektivitás (relapsusmentes túlélés, „relapse-free survival”: RFS és teljes túlélés, „overall survival”: OS) a primer tumor prognosztikus és prediktív jellemzői tükrében történő vizsgálata, továbbá a késői mellékhatások megfigyelése volt.

3.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére

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

A klinikánkon 2004-2007 között emlőrák műtét után jelentkezett betegek adatait (életkor, tumor méret, nyirokcsomó status, műtéti és szövettani típus, grade, ER, PgR, HER2, érinvázio jelenléte) prospektíve gyűjtöttük (14). Potenciális új prognosztikus faktorként ugyancsak rögzítettük a mammográfiás elváltozást a következő csoportosításban: 1. csillag alakú képlet 2. vonalas meszesedés csatlakozó tumor testtel vagy anélkül, és 3. egyéb, valamint a daganat felfedezési módját (1. emlőszűréssel, 2. intervallum rák, 3. tünet alapján szűrésen kívül), és a tervezett terápiát. Az Adjuvant! Online (Adjuvant! Inc., Fairfax, Virginia) szoftver segítségével azt is vizsgáltuk, hogy a RFS és OS különbözik-e a szűréssel vagy tünet alapján történt felismerés szerint, vagy a vonalas meszesedés jelenléte szerint különböző csoportok között.

Az ATC klinikai vizsgálatban kezelt betegek mammográfiás felvételét retrospektíve a szokványos klasszifikáció szerint kategorizáltuk, és két csoportba soroltuk aszerint, hogy volt-e jelen vonalas meszesedés (15). A 29,1 hónapos medián után követés után észlelt túlélést a mammográfiás eltérés jellege mellett a primer tumor jellemzők tükrében értékeltük. Eredményeinket az Adjuvant! Online szoftver segítségével kalkulált várható kimenetel értékével vetettük össze.

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

A 3.2.1. pontban ismertetett két fázis II adjuváns dózis-denz antraciklin-alapú klinikai vizsgálatban kezelt, és az ATC vizsgálatához hasonló ADC vizsgálatba beválasztott esetekben retrospektíve vizsgáltuk a primer tumor TOP2A fehérje expresszió és a hagyományos patológiai jellemzők (pT, pN, szövettani típus, grade, ER, PgR, HER2, Ki67), illetve a túlélés (RFS, OS) összefüggését (16). Az ADC klinikai vizsgálatban a 34 beteg szekvenciálisan 4-4 ciklus adriamycin (A, 60 mg/m²), docetaxel (D, 75 mg/m²) és cyclophosphamid (C, 800 mg/m²) kemoterápiát kapott. A betegek a protokollban meghatározott módon (vagy terápiás céllal, vagy megelőző terápiás alkalmazás után prevencióként) szükség esetén kaptak GCSF szupportációt.

2003-2010 között 43 beteg (45 tumor) esetében adtunk neoadjuváns antraciklin tartalmú kemoterápiát 3 cm-nél nagyobb illetve T3-4 és/vagy N1-2, M0 emlőrák primer szisztémás kezelésére (17). A betegek 6 ciklus ED kemoterápiát kaptak (75 mg/m² epirubicin és 75 mg/m² docetaxel) 3 hetente. A T1-T3 daganatok esetén (függetlenül a nyirokcsomó státusztól) ezt 2x1000 mg/m² capecitabine-nal egészítettük az 1.-14 napon (EDC, n=31 beteg, 32 tumor). A betegek kivizsgálása és a terápiás válasz értékelése az intézeti protokoll alapján történt. A patológiai tumor regressziót szemikvantitatív pontozási rendszer szerint értékeltük, komplett remissziót (patológiai komplett remisszió, pCR) abban az esetben állapítottunk meg, ha 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 fehérje expresszió és gén amplifikáció.

A műtéti anyagból a leg sejtűsabb régiót kiválasztva 2 mm átmérőjű hengerekből „szöveti microarray” (TMA) blokk készült. A blokkokból készült metszeteken TOP2A IHC és a neoadjuváns kemoterápiás esetekben FISH vizsgálat történt. Az IHC meghatározásokat a neoadjuvánsan kezelt esetekben lehetőleg mind a core biopsziából, mind a műtéti mintából elvégeztük, míg az adjuváns esetekben csupán a műtéti anyagból. 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. Irodalmi adatok alapján a TOP2A protein expresszió pozitivitás határértékét 15%-nál határoztuk meg. A FISH vizsgálat a TMA szeleteken szimultán történt a TOP2A, a HER2 gének és a 17 kromoszóma kópia szám (CEP17) meghatározása ZEISS Axioimager Z2 fluoreszcens mikroszkóppal. Gén amplifikáció esetén a TOP2A/CEP17 és a HER2/CEP17 $>2,2$, géndelécio esetén $<0,8$ volt, poliszómia esetén a CEP17 kópia szám ≥ 5 volt.

3.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben

Vizsgálatainkat CT alapú 3 dimenziós besugárzástervezést és konformális sugárterápiát alkalmazva végeztük (19). A céltérfogatot („planning target volume”, PTV) és a rizikószerveket (tüdők, szív, ellenoldali emlő, gerincvelő) a CT-szeleteken a tervezőrendszerben történt kontúrozással határoztuk meg. A dóziseloszlást a dózistérfogat hisztogramok segítségével, valamint szeletenkénti és 3D dózismegjelenítéssel elemeztük. A standard mezőket 2005-től a jobb dózis-homogenitás érdekében egyedi

szegmensekkel egészítettük ki. Az előírt dózis $25 \times 2 \text{ Gy} \pm 5-8 \times 2 \text{ Gy}$ tumor ágy boost volt. A mellékhatásokat a CTC AE rendszer 2. majd 3. verziója szerint elemeztük.

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

A klinikánkon 2001–2008 között posztoperatív sugárkezelésben részesített 138 beteget prospektíve vizsgáltuk (20, 21). A szisztémás terápia szerint a betegeket 4 csoportba soroltuk (konkomittáns Tamoxifen vagy Aromatázgátló, megelőző Taxán-alapú kemoterápia és Kontroll). A demográfiai adatokon kívül rögzítettük a dohányzási szokásokat. A tüdőkárosodás megítélésére a beteg klinikai vizsgálata és CT-vizsgálata a besugárzás befejezése után 3 hónappal és 1 évvel történt. A CT felvételeket a besugárzás előtt készült vizsgálattal összehasonlítva megtekintéssel és kvantitatíve saját korrigált denzitás mérő módszerünkkel értékeltük.

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

A vizsgálatban emlőmegtartó műtét utáni posztoperatív sugárkezelést igénylő korai emlődaganatos betegek szerepeltek (22). Egyrészt összehasonlítottuk a betegek hason és háton fekvő pozícióban készített radioterápiás tervét (61 beteg), másrészt vizsgáltuk a kezelés kivitelezhetőségét, a repozicionálás pontosságát és a toxicitást 41 beteg randomizáltan hason és háton fekvő pozícióban végzett sugárkezelése során között (2. ábra).



Fig. 1. Typical supine and prone positioning during breast radiotherapy.

2. ábra

A hason fekvő emlőbesugárzásra legalkalmasabb betegcsoport meghatározása céljából különböző betegjellemzőket rögzítettünk. Vizsgáltuk a dózis homogenitást a céltérfogatokban. A beállítás pontosságát a kezelés megkezdése előtt a szimulátorban, majd hetente 3-szor port felvétellel a gyorsítóban ellenőriztük. A szükséges korrekciókból a betegcsoportra vonatkozó szisztematikus és véletlen hiba, valamint az egyéni beállítási pontatlanság számítását a hagyományos képletek szerint végeztük.

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

A klinikánkon 2002-2004-ben emlőrák miatt konzultációra jelentkezett betegeket vizsgáltuk (23). Százötven beteg korai emlőrák miatt műtét után jelentkezett ellátásra, további 46 beteg áttétes emlőrák miatt. A demográfiai adatok felvétele után a beteg nyilatkozott az általa preferált információ és a terápiás döntésben vállalt szerepet illető

igényéről. A konzultáció során az orvos megállapította a beteg ilyen irányú való igényét, illetve válaszolt a beteg kérdéseire. Az első konzultáció előtt, majd egy hét múlva szorongásvizsgálat történt Spielberger teszttel.

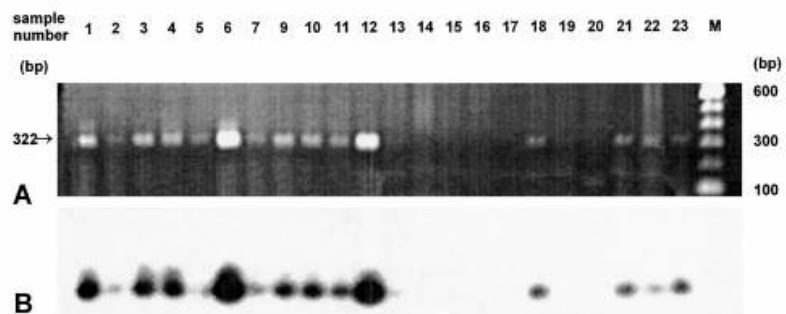
4. Eredmények

4.1. Kísérletes vizsgálatok

4.1.1. Biológiai és immunológiai aktív GHRH expressziója humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban és xenograftokban

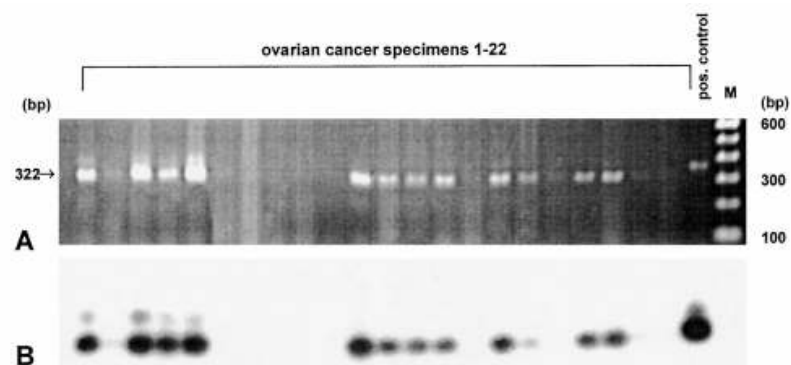
RT PCR végzése után ethidium bromid festéssel a 22 endometrium rák közül 15-ben, a 22 ovarium rák közül 12-ben, és a 6 humán emlőrák xenograft közül 5-ben, továbbá a humán endometrium és ovarium xenograftokban is detektáltuk a várt 322 bp nagyságú GHRH gén transzkriptet (3-5 ábra) (4).

FIG. 1. GHRH gene expression in 22 individual human endometrial cancer specimens (no. 1-7 and 9-23). PCR products were visualized either on ethidium bromide-stained agarose gel (A) or by Southern blot hybridization after 3 h of exposure (B). RT-PCR resulted in selective amplification of the predicted 322-bp fragment of the human GHRH gene (M, 100-bp DNA ladder).



3. ábra

FIG. 2. GHRH gene expression in 22 individual human ovarian cancer specimens. RT-PCR amplification of the 322-bp sequence representative of GHRH mRNA was detected on ethidium bromide-stained agarose gel (A) or by Southern blot hybridization (B). Lanes 1-22, Human ovarian cancer samples; lane 23, MT-hGHRH tissue (positive control); M, 100-bp DNA ladder.



4. ábra

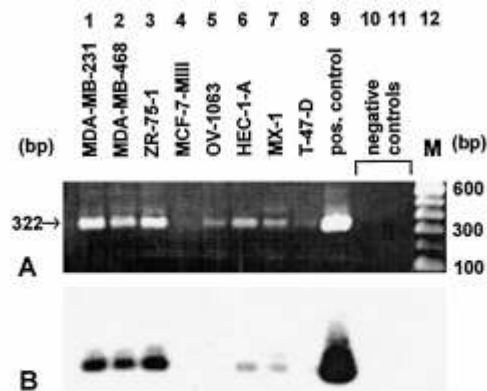


FIG. 3. GHRH gene expression in human breast cancer (lanes 1–4, 7, and 8), ovarian cancer (lane 5), and endometrial cancer (lane 6) xenografts. PCR products were stained with ethidium bromide (A) and detected with Southern blot hybridization after 3 h of exposure time (B). Lane 9, MT-hGHRH tissue (positive control). M, 100-bp DNA ladder. RT-PCR resulted in the selective amplification of a fragment of the expected size (322 bp). No PCR products were amplified from the negative controls (lanes 10 and 11).

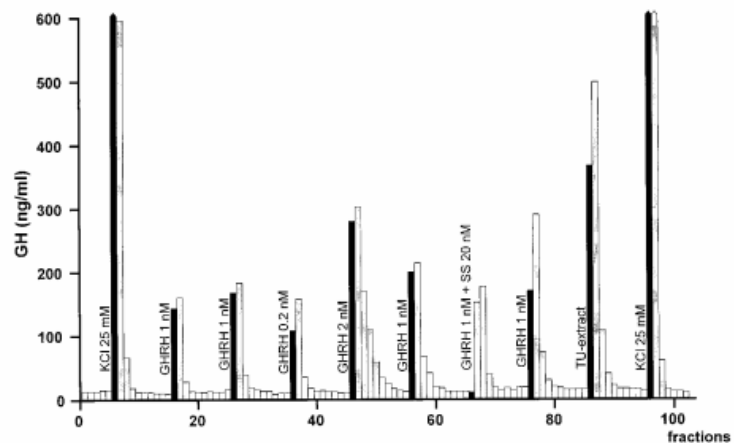
5. ábra

Southern blot módszerrel, specifikus izotóp-jelölt próbát alkalmazva a transzkript genuin voltát igazoltuk, és további mintákban detektáltunk GHRH mRNS expressziót.

GHRH RIA a vizsgált emlőrák xenograft és endometrium mintákban a GHRH mRNS expresszióval összefüggést nem mutató koncentrációban GHRH jelenlétét mutatta ki.

A ZR-75-1 humán emlőrák xenograftból készített savas extraktum patkány hypophysis sejtek szintetikus GHRH-(1-29) készítménnyel ekvivalens GH release-ben megnyilvánuló stimulációját okozta (6. ábra).

FIG. 4. GH release from dispersed rat pituitary cells tested in superfusion system. The columns represent GH concentrations in consecutive 3-min fractions collected during the experiment. The durations of stimulations and post-stimulatory responses are indicated by black and shaded columns, respectively. The cells were stimulated for 3 min with 25 mmol/L KCl, various concentrations of GHRH, the mixture of GHRH and SS, or purified extract of ZR-75-1 tumor.



6. ábra

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

A GHRH antagonista MZ-5-156 és JV-1-36 az MDA-MB-468 xenograftot viselő meztelen egerek kezelése során tumor-gátlást eredményezett: a kezelt daganatok jelentős részében kifejezett regressziót, másokban a progresszió hiányát észleltük, míg a kontroll csoportban intenzív daganat növekedés jelentkezett (7. ábra) (5).

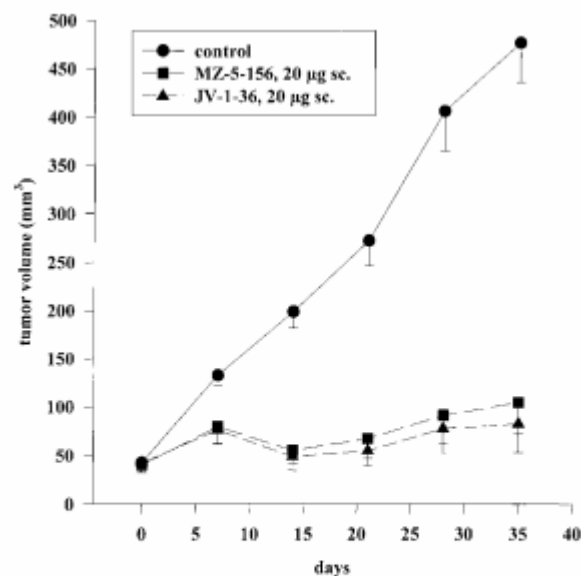


Figure 1. Tumor volume in athymic nude mice bearing subcutaneously transplanted hormone-independent MDA-MB-468 human breast cancers during treatment with GH-RH antagonists MZ-5-156 or JV-1-36 administered sc at a dose of 20 µg/day. Vertical lines indicate SE. After one week of treatment $p = 0.063$ vs MZ-5-156 and $p = 0.011$ vs JV-1-36, otherwise $p < 0.001$ vs MZ-5-156 and $p < 0.001$ vs JV-1-36.

7. ábra

A JV-1-36 kezelés után a leölt egerek máj és szív tömege csökkent volt. Ezzel összhangban ezeknél az állatoknál alacsonyabb szérumszintű IGF-I szintet mértünk, és a tumor IGF-I mRNA expresszió is alacsonyabb volt, mint a kontroll állatokban. A kezelt és a kontroll csoportban több tumorban detektáltunk GHRH mRNS expressziót.

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

A BN/GRP antagonista RC-3940-II a kezelés megkezdésétől kezdve dózis-függő tumor gátlást okozott. A kontroll csoporthoz képest a tumor tömeg mindkét dózis mellett szignifikánsan alacsonyabb volt, a 40 µg dózissal kezelt csoportban pedig folyamatosan csökkent (8. ábra) (6).

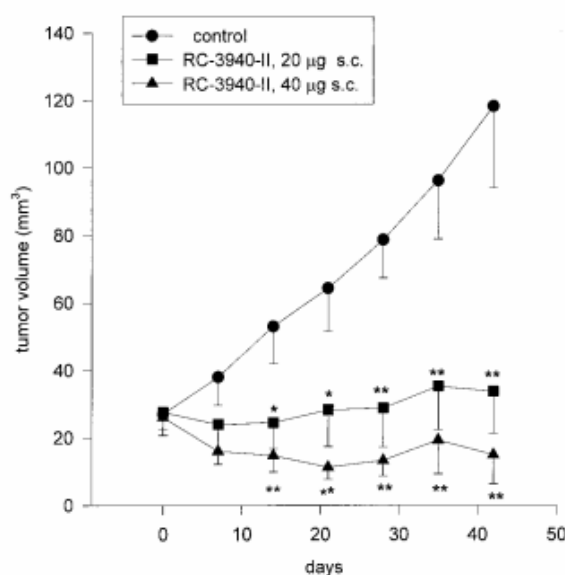


FIGURE 1. Tumor volumes in athymic nude mice bearing MDA-MB-468 human breast carcinoma during treatment with bombesin/gastrin-releasing peptide antagonist RC-3940-II administered subcutaneously at daily doses of 20 (squares) and 40 (triangles) µg/day/animal. Controls (circles) received vehicle only. Vertical bars represent standard error. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$ versus control (Duncan test).

8. ábra

A két kezelt csoport 7-7 állata közül 1 illetve 7 esetben a tumor kifejezett regresszióját, 4 esetben a tumor teljes eltűnését észleltük. A második kísérletben az RC-3095 és az RC-3940-II hasonló hatást gyakorolt: a kontroll csoporthoz képest a tumor tömeg szignifikánsan alacsonyabb maradt a kísérlet 5 hete alatt (9. ábra).

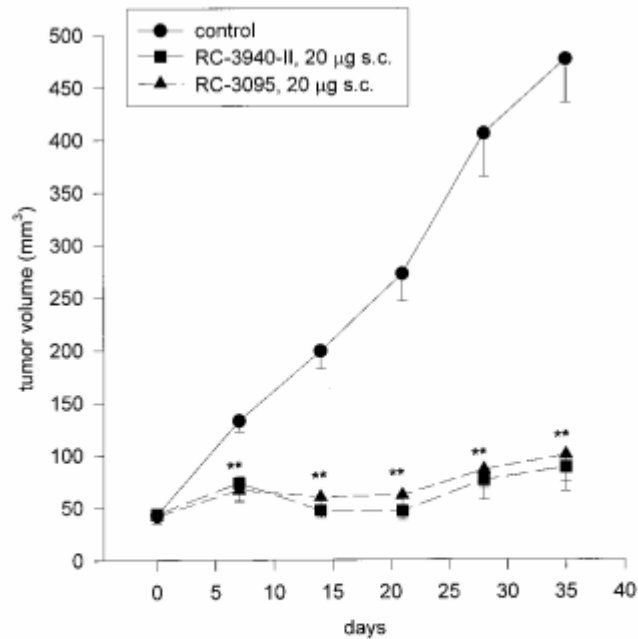


FIGURE 2. Tumor volumes in nude mice bearing subcutaneous xenografts of MDA-MB-468 human breast carcinoma during treatment with bombesin/gastrin-releasing peptide antagonist RC-3940-II (squares) and RC-3095 (triangles) administered subcutaneously at daily doses of 20 μ g/animal. Controls (circles) received vehicle only. Vertical bars indicate standard error. **: $P < 0.01$ versus control (Duncan test for both compounds).

9. ábra

A kezelt és kezeletlen állatok között egyéb különbség nem volt észlelhető.

Kezeletlen állatok tumorán [125 I-Tyr⁴]BN-nel és [125 I]-EGF-fel receptor vizsgálatot végezve magas affinitású és alacsony kapacitású BN/GRP és EGF kötőhelyeket igazoltunk. RT-PCR-al GRP receptor, NMB receptor és BRS-3 mRNS expressziót észleltünk, mely lényegesen nem különbözött a kezelt és kezeletlen állatok tumora között. Hasonlóan igazoltuk a tumorok EGF receptor mRNS expresszióját, mely a BN/GRP antagonista kezelés hatására csak kismértékben csökkent. Az RC-3940 két dóziséval és az RC-3095 analóggal kezelt állatokban a keringő gastrin szint szignifikánsan csökkent, míg az EGF szint változása nem volt jelentős.

4.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal

Az AN-238 tesztelése során mindhárom tumor modellben erőteljes tumor-gátló hatást észleltük (10. ábra) (7, 8).

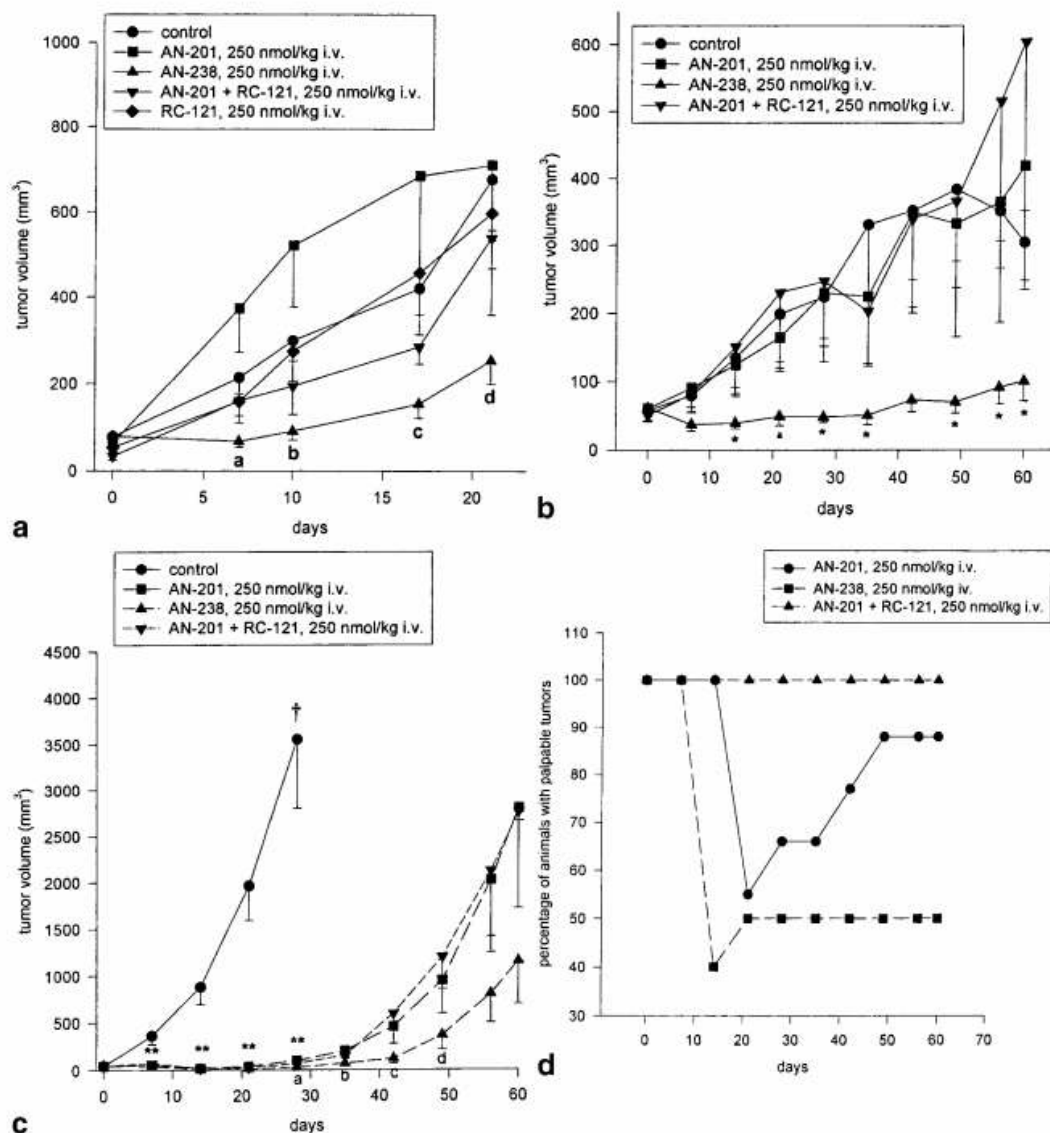


FIGURE 1 – Tumor volume in athymic nude mice bearing s.c. transplanted human breast cancers following treatment with cytotoxic radical AN-201, cytotoxic sst analog AN-238, the unconjugated mixture of AN-201 and sst analog RC-121 or RC-121 alone (experiment 1 only). Tumor volumes of all animals alive at the time of measurement are included. Vertical bars show SE. (a) MDA-MB-231 xenografts (experiment 1): $^a p = 0.001$ vs. control and $p = 0.017$ vs. AN-201, $^b p = 0.0009$ vs. control and $p = 0.04$ vs. AN-201, $^c p = 0.005$ vs. control and $p = 0.04$ vs. AN-201 and $^d p = 0.005$ vs. control and $p = 0.04$ vs. AN-201. (b) MCF-7-MH xenografts (experiment 2): $^a p < 0.05$ vs. control and $p = 0.049$ vs. AN-201. (c) MX-1 xenografts (experiment 3): $^{**} p < 0.004$ all groups vs. control, $^b p = 0.039$ vs. AN-201 + RC-121, $^c p = 0.045$ vs. AN-201 + RC-121, $^d p = 0.032$ vs. AN-201, $^e p = 0.045$ vs. AN-201 + RC-121 and f control animals were killed on day 28. (d) Complete regression of some MX-1 tumors after treatment with AN-201 and AN-238 in experiment 3. One animal in the group injected with AN-201 died by day 7, while in the group given AN-201 + RC-121 only 5 of 10 animals were alive on day 14, 4 animals on day 42 and 2 animals by day 56 due to toxic deaths.

Az ösztrogén-independens MDA-MB-231 modellben több tumor xenograft regresszióját észleltük, egy állat tumor mentessé vált. Az AN-201-gyel, az AN-201 és RC-121 keverékével kezelt és a kontroll csoport állatai esetében a tumor xenograftok folyamatos növekedést mutattak. Az AN-238 kezelés tumor gátló hatása a legkifejezettebb 7 nap után volt, és mintegy 3 hét időtartamra maradt fenn. A doxorubicin-rezisztens MX-1 modellben észleltük a legpregnásabb tumor gátló hatást: 10 állatból 6 esetében a tumor teljes regressziója következett be, közülük öt 6 héttel később, a kísérlet befejezésekor is tumor mentesnek bizonyult. Az AN-201 okozta mellékhatások jelentősebbek voltak, mint az AN-238 citotoxikus konjugátummal kezelt állatokban és a kontroll csoportban, akár a toxikus mellékhatás miatti elhullást, akár a súlyvesztést vagy a leukopeniát tekintjük. Valamennyi tumor mintában igazoltuk magas affinitású SMS kötőhelyek, a ssr_2 és ssr_5 receptor altípusok jelenlétét.

Az AN-207 egyetlen dózisa 13-ból 8 MDA-MB-231 xenograft regresszióját okozta, és 2 további daganat növekedése leállt (11. ábra) (9). A többi kezelési csoportban a tumor növekedés folyamatos volt. Az AN-207 maximális tumor gátló hatása a kezelés után 7 nappal jelentkezett, és a többi kísérleti csoporthoz képest észlelt tumor tömegbeli különbség a kísérlet teljes hossza alatt fennállt. Toxikus mellékhatásként valamennyi kezelt csoportban leukopeniát észleltünk, és az AN-201 kezelt csoportokban hepatomegáliát (1. táblázat).

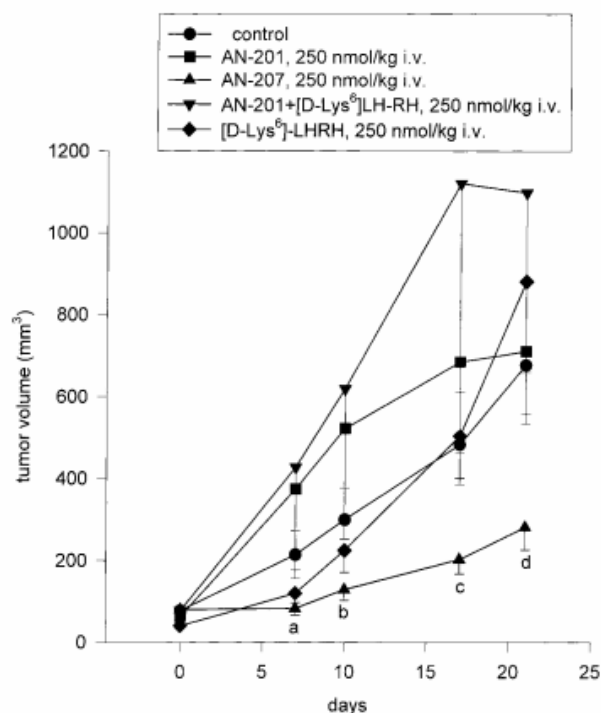


Figure 1. Changes in tumor volume of athymic nude mice bearing subcutaneous xenografts of MDA-MB-231 human breast cancers after treatment with cytotoxic LH-RH analog AN-207, cytotoxic radical AN-201, the unconjugated mixture of AN-201 and LH-RH analog [D-Lys⁶]LH-RH or [D-Lys⁶]LH-RH alone. Vertical bars show SE. a: $p = 0.004$ vs. control, and $p = 0.03$ vs. AN-201; b: $p = 0.01$ vs. control, and $p = 0.06$ vs. AN-201; c: $p = 0.005$ vs. control; d: $p = 0.01$ vs. control.

11. ábra

Table 1. Effects of treatment with cytotoxic radical AN-201, cytotoxic LH-RH analog AN-207, or the mixture of AN-201 and carrier peptide [D-Lys⁶]LH-RH on hematological parameters in athymic nude mice bearing MDA-MB-231 human breast cancers

Treatment	White blood cells/mm ³	Granulocytes/mm ³	Lymphocytes/mm ³
Control	13,938 ± 2443 ^a	2238 ± 589	11601 ± 2273 ^b
AN-201	3830 ± 412	2162 ± 251	1652 ± 300
AN-207	4270 ± 802	1358 ± 189	2905 ± 655
AN-201+[D-Lys ⁶]LH-RH	3268 ± 1036	941 ± 148	2321 ± 922

^a $p = 0.008$ vs. AN-201, $p = 0.011$ vs. AN-207, $p = 0.046$ vs. AN-201 + [D-Lys⁶]LH-RH;

^b $p = 0.0047$ vs. AN-201, $p = 0.017$ vs. AN-207, $p = 0.008$ vs. AN-201+[D-Lys⁶]LH-RH.

1. táblázat

A tumor mintákból készített membrán készítményen LHRH kötőhelyeket ligand kötő esszével vizsgálva, 3 héttel az AN-207 kezelés után specifikus kötést nem detektáltunk, míg a többi csoportban magas affinitású alacsony kapacitású kötőhelyet mértünk. Hat héttel a kezelés után az AN-207 csoportban a kontroll csoporthoz hasonló LH-RH

receptor kötés megjelenését lehetett igazolni. RT-PCR az LHRH receptorának valamennyi tumor mintában a kezeléstől független, hasonló mértékű mRNS expresszióját igazolta.

Az MX-1 xenograftot viselő állatokban mind az AN-207, mind az AN-201 kezelés hatására azonnali tumor regresszió következett be, mialatt a kontroll csoportban gyors tumor progresszió volt észlelhető (12. ábra) (10).

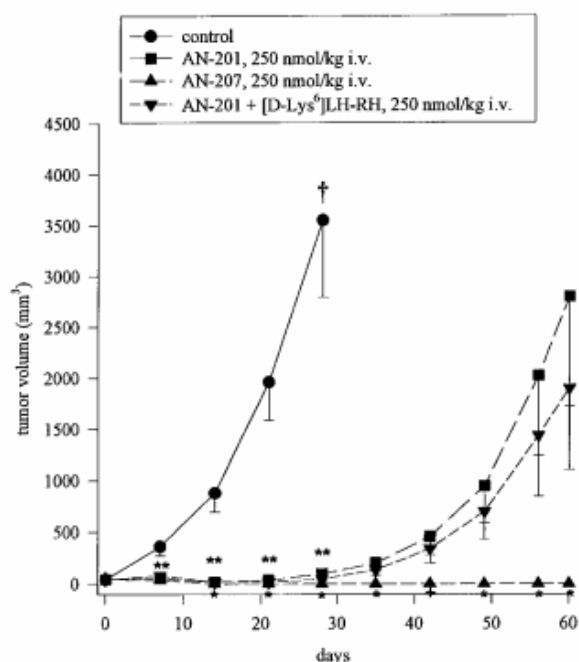


FIGURE 1. Changes in tumor volume in athymic nude mice bearing subcutaneous xenografts of MX-1 human breast carcinoma after treatment with cytotoxic luteinizing hormone–releasing hormone (LH-RH) analog AN-207, cytotoxic radical AN-201, or the unconjugated mixture of 2-pyrrolinodoxorubicin (AN-201) and LH-RH analog [D-Lys⁶]LH-RH. Vertical bars show standard errors. Double asterisks: $P < 0.004$ versus control; single asterisks: $P < 0.045$ versus AN-201 or AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH; crosses: $P = 0.032$ versus AN-201; dagger: control animals were decapitated under anesthesia 28 days after the experiment was begun.

12. ábra

Míg a kontroll csoport állatait az extrém tumor növekedés miatt a kísérlet 4. hetében le kellett ölni, a kezelt csoportokban 60 napig folytattuk a megfigyelést. Három héttel az AN-207 kezelést követően valamennyi állat tumor mentessé vált és tumor mentes maradt a kísérlet 60 napja alatt (13. ábra).

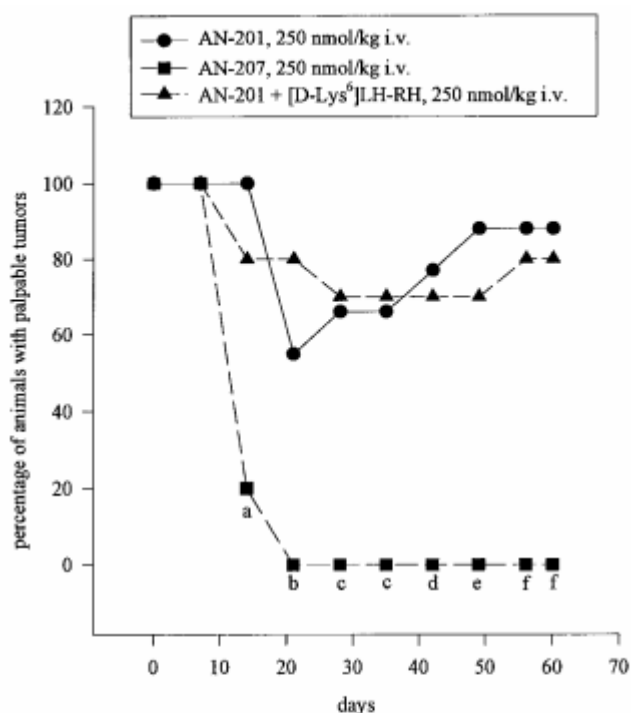


FIGURE 2. Percentage of animals showing a complete regression of MX-1 tumors after treatment with cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analog AN-207, cytotoxic radical 2-pyrrolinodoxorubicin (AN-201), or the unconjugated mixture of AN-201 and the carrier molecule [D-Lys⁶]LH-RH. a: $P = 0.0002$ versus AN-201; b: $P = 0.006$ versus AN-201 and $P = 0.0002$ versus AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH; c: $P = 0.001$ versus AN-201 and versus AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH; d: $P = 0.0004$ versus AN-201 and $P = 0.001$ versus AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH; e: $P = 0.00008$ versus AN-201 and $P = 0.001$ versus AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH; f: $P = 0.00008$ versus AN-201 and $P = 0.0002$ versus AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH. All P values were calculated by using the chi-square test.

13. ábra

Az AN-201 kezelt állatoknál észlelt kezdeti tumor regresszió többnyire átmeneti volt, és gyors ütemű tumor növekedés követte. Az AN-201 kezelt csoportban egyetlen állat hullott el. Leukopenia valamennyi kezelt csoportban jelentkezett, de szignifikánsan enyhébb volt az AN-207 csoportban, mint az egyéb citosztatikus kezelések mellett (2. táblázat).

TABLE 2

Effects of Treatment with Cytotoxic Radical AN-201, Cytotoxic Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog AN-207, or the Mixture of AN-201 and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog [D-Lys⁶] Luteinizing Hormone-Releasing Hormone on Animal Mortality, Body Weight, and Hematologic Parameters in Athymic Nude Mice Bearing MX-1 Human Breast Carcinomas

Treatment	No. of deaths/ all animals	Body weight 7 days after injection (g)	White blood cells/mm ³	Granulocytes/mm ³	Lymphocytes/mm ³
Control	0/10	24.3 ± 0.4	5680 ± 853	1792 ± 185	3888 ± 818
AN-201	1/10	21.3 ± 0.9 ^a	1502 ± 198 ^a	403 ± 23 ^c	1134 ± 212 ^e
AN-207	0/10	21.6 ± 0.4 ^a	2794 ± 352 ^b	686 ± 398 ^d	2107 ± 337 ^f
AN-201 plus [D-Lys ⁶]LH-RH	0/10	21.3 ± 0.6 ^a	1408 ± 230 ^a	523 ± 142 ^a	839 ± 265 ^g

AN-201: 2-pyrrolinodoxorubicin; LH-RH: luteinizing hormone-releasing hormone.

^a $P = 0.003$ vs. control.

^b $P = 0.007$ vs. control, $P = 0.001$ vs. AN-201, and $P = 0.0003$ vs. AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH.

^c $P = 0.001$ vs. control.

^d $P = 0.007$ vs. control and $P = 0.031$ vs. AN-201 plus [D-Lys⁶]LH-RH.

^e $P = 0.014$ vs. control.

^f $P = 0.035$ vs. control and $P = 0.004$ vs. AN-201.

^g $P = 0.016$ vs. control.

2. táblázat

Mind a kontroll csoportból, mind az AN-201 csoportokból származó tumor mintákban nagy affinitású alacsony kapacitású LHRH kötőhelyet lehetett igazolni ligand kötő esszével, és RT-PCR az LHRH receptor mRNS expresszióját igazolta a kontroll csoport tumor mintáiban.

4.2. Klinikai vizsgálatok

4.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített („dose-dense”, dd) adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata

Az ATC vizsgálatban a betegek 85,5%-a kapta meg a teljes kemoterápiát, de valamennyi kiszolgáltatott kezelés toxicitási eredményét vizsgáltuk (11, 12). A dózis intenzitás a következő volt: adriamycin: 57,0 mg/m² (95%), paclitaxel: 199,5 mg/m² (99,8%), cyclophosphamide: 779,4 mg/m² (97,4%). A dózishalasztás igen ritka volt, és oka mindig neutropenia volt. Az adriamycin, paclitaxel, cyclophosphamide kezelések során a betegek 20, 12,7 és 25,5%-a nem szorult GCSF szupportációra a dózis intenzitás

fenntartásához. A thrombopenia ritka, az enyhe anemia gyakori volt, különösen a paclitaxel kezelés során. A neuropathia, arthralgia, myalgia a paclitaxel terápiához kötődött (3. táblázat).

Table 4. Early toxicity during dose-dense sequential therapy with Adriamycin, paclitaxel, cyclophosphamide (A-T-C) chemotherapy

Toxicity	Patients, %					
	Adriamycin 1-4		paclitaxel 1-4		cyclophosphamide 1-4	
	grade 1-2	grade 3-4	grade 1-2	grade 3-4	grade 1-2	grade 3-4
Nausea	76.4	1.8	10.0	–	66.0	–
Vomiting	27.3	3.6	1.8	–	28.0	2.0
Leukopenia	58.2	30.9	61.5	11.5	60.0	2.0
Neutropenia	27.3	67.3	59.6	13.5	48.0	10.0
Anemia	87.3	1.8	96.4	–	87.3	–
Thrombopenia	9.1	–	1.8	–	–	–
Arthralgia	7.3	–	73.6	17	18.2 ^a	–
Myalgia	1.8	–	11.6	3.8	–	–
Sensory neuropathy	1.8	–	50.0	15.4	38.0 ^a	6.0 ^a
Skin + nail changes	1.8	–	9.6	1.9	8.0	–
Fever	7.3	–	7.3	–	5.5	–

^a Related to previous Taxol chemotherapy.

3. táblázat

Egyetlen beteg esetében alakult ki grade 3 kardiális funkció csökkenés, a 3. cyclophosphamide ciklus alatt, mely a kezelés idő előtti felfüggesztéséhez vezetett. Az alopecia és az amenorrhoea premenopauzában általános volt. Median 78,5 hónapos utánkövetés után a betegek 52,7%-a relapsusmentes, 61,8%-a áttétmentes volt, és 65,5%-uk élt. A median RFS-t és OS-t nem érték el. Egyetlen betegnél sem alakult ki hematológiai eltérés. Tizenhárom betegnél az EF >10% csökkenést mutatott, mely többségükönél gyorsan rendeződött, míg 6 betegnél a kemoterápiát követő 3 évvel később is változatlanul fennállt. A paclitaxel terápia-okozta grade 1-2 neuropathia a betegek felében, grade 3-4 neuropathia a betegek 15%-ában alakult ki, és a kezelés befejezése után fennmaradt 32, illetve 6%-ukban.

A CECOG klinikai vizsgálatban a FEC75 karon átlagosan ($\pm$ SD) teljesített ciklusszám $5,9 \pm 0,6$, a FEC90 karon $5,5 \pm 1,3$ volt (13). Az elsődleges végpontként meghatározott

85%-os relatív dózis intenzitást a betegek 96%-a (FEC75) és 88%-a (FEC90) teljesítette. Median 2,5 illetve 7 napos dózishalasztás a két karon a ciklusok 4,1 és 9,8%-ban fordult elő. Két betegnél lépett fel grade 3 anaemia, grade 3 leukopenia és grade 4 neutropenia, mindkét esetben a FEC90 karon (4. táblázat).

Table 3 Toxicity occurring during the study

<i>n</i> (%)	FEC ₇₅ (<i>n</i> = 25)		FEC ₉₀ (<i>n</i> = 26)	
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 1–2	Grade 3
Haematology				
Haemoglobin	20 (80.0)	0	17 (65.4)	1 (3.8)
Leukocytes	1 (4.0)	0	3 (11.5)	1 (3.8)
Neutrophils/ granulocytes ^a	0	0	2 (7.7)	0
Platelets	6 (24.0)	0	7 (26.9)	0
Chemistry				
Alkaline phosphatase	4 (16.0)	0	4 (15.4)	0
Bilirubin	1 (4.0)	0	0	0
AST	2 (8.0)	0	1 (3.8)	0
ALT	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (7.7)	0
Non-laboratory				
Fatigue	0	0	1 (3.8)	0
Headache	0	0	1 (3.8)	0
Injection-site reaction	3 (12.0)	0	6 (23.1)	0
Oedema	0	0	2 (7.7)	0
Thrombosis/embolism	1 (4.0)	0	0	0
Anorexia	2 (8.0)	0	1 (3.8)	0
Diarrhoea	0	0	0	1 (3.8)
Dyspepsia/heartburn	0	0	2 (7.7)	0
Nausea	7 (28.0)	1 (4.0)	10 (38.5)	3 (11.5)
Stomatitis/pharyngitis	0	0	1 (3.8)	0
Vomiting	10 (40.0)	5 (20.0)	8 (30.8)	7 (26.9)
Bone pain	0	0	3 (11.5)	0
Conjunctivitis	0	0	1 (3.8)	0
Sense of smell	1 (4.0)	0	0	0
Taste disturbance	1 (4.0)	0	0	0
Other neurological toxicity	0	0	1 (3.8)	0

^a One patient in the FEC₉₀ arm experienced a Grade 4 neutropenia
AST = Aspartate aminotransferase; ALT = Amino alanine transferase

4. táblázat

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

Összesen 569 emlőrák (565 beteg) közül 258 (46%) volt szűrésen felfedezett, 48 (8%) volt tünet alapján felfedezett intervallum rák, és 263 (46%) tünet alapján, szűrésen kívül detektált (14). A szűrésen felfedezett rákok gyakrabban voltak grade 1 típusúak, <10 mm, és nyirokcsomó negatív, míg a tünet alapján felfedezett rákok gyakrabban voltak szövettanilag grade 3, és mutattak érinváziót ($p<0,001$) (5. táblázat).

Table 1 Pathological tumor characteristics for the various modes of detection

	Screen-detected (%)	Symptomatic (%)	Interval cancer (%)	<i>p</i>
<i>Histological type</i>				
Invasive ductal cancer	201/258 (78.2)	203/263 (77.2)	31/48 (64.6)	0.168 (chi-square test)
Invasive lobular cancer	35/258 (13.6)	38/263 (14.4)	7/48 (14.6)	0.21 (Fisher's exact test)
Others (medullary, mucinous, tubular, papillary)	22/258 (8.2)	22/263 (8.4)	10/48 (20.8)	
<i>Grade</i>				
1	75/257 (29.2)	26/260 (10.0)	8/48 (16.7)	<0.001 (chi-square test)
2	115/257 (44.7)	124/260 (47.7)	22/48 (45.8)	
3	67/257 (26.1)	110/260 (42.3)	18/48 (37.5)	
<i>Tumor size</i>				
1–10 mm	88/258 (34.1)	19/263 (7.2)	3/48 (6.2)	<0.001 (chi-square test)
11–20 mm	120/258 (46.5)	93/263 (35.4)	24/48 (50)	
>20 mm	50/258 (19.4)	151/263 (57.4)	21/48 (43.8)	
<i>Node</i>				
Negative	179/258 (69.4)	127/263 (48.3)	24/48 (50)	<0.001 (chi-square test)
Positive	79/258 (30.6)	136/263 (51.7)	24/48 (50)	
<i>LVI</i>				
Negative	217/258 (84.1)	186/263 (70.7)	37/48 (77.1)	0.001 (chi-square test)
Positive	41/258 (15.9)	77/263 (29.3)	11/48 (22.9)	
<i>ER and PR</i>				
Positive	218/257 (84.8)	208/262 (79.4)	37/48 (77.1)	0.193 (chi square test)
Negative	39/257 (15.2)	54/262 (20.6)	11/48 (22.9)	
<i>HER2</i>				
Negative (0/1+)	222/255 (87.1)	220/262 (84.0)	38/48 (79.2)	0.310 (chi-square test)
Positive 2+/3+	33/255 (12.9)	42/262 (16.0)	10/48 (20.8)	
<i>10-year risk</i>				
Relapse (mean $\pm$ SD)	30.6 $\pm$ 17.1%	47.7 $\pm$ 21.7%	45.7 $\pm$ 21.3	<0.001 (variance analysis)
Death (mean $\pm$ SD)	14.8 $\pm$ 16.3%	30.7 $\pm$ 22.2%	28.9 $\pm$ 22.3	<0.001 (variance analysis)

The 10-year risks of relapse and mortality were computed with the software Adjuvant! ($n=569$)

5. táblázat

Az Adjuvant! Online software segítségével előjelzett prognózis szignifikánsan kedvezőbb volt a szűrésen felfedezett rákok esetében ($p<0,001$). A szűrésen felfedezett csoportban gyakrabban történt emlőmegtartó műtét és őrszem biopszia, és ritkábban fordult elő kemoterápia, mint a másik két csoportban. A hormonterápia nem

különbözött a csoportok között. A mammográfiás eltérés jellegét analizálva, a vonalas meszesedést mutató esetekben gyakrabban észleltünk duktális és grade 3 típusú, ER/PgR negatív, és HER2 2-3+ pozitív rákot, és az Adjuvant! Online segítségével előre jelzett túlélés kedvezőtlenebb volt (6. táblázat).

Table 3 Comparison of the pathological tumor characteristics with the mammographic image

	Stellate lesions without calcifications (%)	Casting-type calcifications ± associated tumor mass (%)	Others (%)	P
<i>Histological type</i>				
Invasive ductal cancer	165/213 (77.5)	38/40 (95)	229/311 (73.5)	0.056 (chi-square test)
Invasive lobular cancer	29/213 (13.6)	1/40 (2.5)	48/311 (15.4)	0.046 (Fisher's exact test)
Others (medullary, mucinous, tubular, papillary)	19/213 (8.9)	1/40 (2.5)	34/311 (10.1)	
<i>Grade</i>				
1	55/212 (25.9)	2/40 (5.0)	52/308 (16.9)	<0.001 (chi-square test)
2	110/212 (51.9)	11/40 (27.5)	136/308 (44.2)	
3	47/212 (22.2)	27/40 (67.5)	120/308 (38.9)	
<i>Tumor size</i>				
1–10 mm	42/213 (19.7)	8/40 (20.0)	59/311 (19.0)	0.098 (chi-square test)
11–20 mm	100/213 (47.0)	11/40 (27.5)	123/311 (39.5)	
>20 mm	71/213 (33.3)	21/40 (52.5)	129/311 (41.5)	
<i>Node</i>				
Negative	123/213 (57.7)	19/40 (47.5)	185/311 (59.5)	0.350 (chi-square test)
Positive	90/213 (42.3)	21/40 (52.5)	126/311 (40.5)	
<i>LVI</i>				
Negative	168/213 (78.9)	27/40 (67.5)	241/311 (77.5)	0.287 (chi-square test)
Positive	45/213 (21.1)	13/40 (32.5)	70/311 (22.5)	
<i>ER and PR</i>				
Positive	189/212 (89.1)	23/40 (42.5)	247/310 (79.7)	<0.001 (chi-square test)
Negative	23/212 (10.9)	17/40 (57.5)	63/310 (20.3)	
<i>HER2</i>				
Negative (0/1+)	198/212 (93.4)	18/40 (45.0)	259/308 (84.1)	<0.001 (chi-square test)
2+/3+	14/212 (6.6)	22/40 (55.0)	49/308 (15.9)	
<i>10-year risk</i>				
Relapse (n=567, mean ± SD)	35.8±18.8%	55.3±24.0%	40.6±21.7	<0.001 (variance analysis)
Death (n=567, mean ± SD)	19.2±17.6	39.7±26.8	24.1±21.5	<0.001 (variance analysis)

The 10-year risks of relapse and mortality were computed with the software Adjuvant!

6. táblázat

Az intervallum rákok között gyakrabban fordult elő a mammográfiás eltérés hiánya, mint a szűréssel tünetmentes vagy a tünet alapján szűrésen kívül felismert daganatok csoportjában, és az életkor alacsonyabb volt.

Az ATC adjuváns klinikai vizsgálat magas kockázatú emlőrákos betegek között a pozitív nyirokcsomók median száma 6 volt, és a betegek körülbelül egyharmada ≥ 10 nyirokcsomó áttétes volt (15). A daganat leggyakrabban grade 3 szövettanú volt, és az esetek kétharmadában érinváziót mutatott. Az 55 beteg közül 10 esetben észleltünk vonalas meszesedést a mammogramon. Ezekben a daganat gyakrabban volt grade 3

szövettanú, ER/PgR negatív és HER2 pozitív. Az Adjuvant! Online software segítségével jósolt túlélés a vonalas meszesedést mutató esetekben csak a HER2 status beszámításával különbözött a vonalas meszesedést mutató és az azzal nem társuló esetek között. A feldolgozás idején (29,1 hónapos median utánkövetés) 10 vonalas meszesedést mutató eset közül 7-nél jelentkezett relapsus, és 5 beteg meghalt. A vonalas meszesedést nem mutató esetek közül 11-ben (24,4%) alakult ki relapsus, és 7 beteg (15,6%) halt meg. Az összes haláleset 42%-a a vonalas meszesedést mutató esetben történt. A RFS és OS a vonalas meszesedést mutató esetekben 26,6 és 29,6 hónap, míg a vonalas meszesedést nem mutató csoportban 54,4 és >58,8 hónap volt ($p=0,022$ és $0,028$). Cox regressziós analízis szerint a vonalas meszesedés jelenléte a mammogramon a relapsus rizikót $HR=3,048$ (95% CI: 1,116-8,323, $p=0,030$), a halál kockázatát $HR=3,504$ (95% CI: 1,074-11,427, $p=0,038$) mértékben növeli.

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

Az antraciklin bázisú adjuváns kemoterápiák hatékonyságát a teljes vizsgálati populációra vonatkoztatott 64,5 hónapos medián után követési idő után vizsgáltuk (ATC csoport: 103 hónap, ADC csoport: 44,5 hónap, CECOG csoport: 60 hónap) (16). Összesen 31 beteg esetében alakult ki relapszus, és 23 beteg halt meg. A túlélés szignifikánsan különbözött a 3 beteg csoportban: a legrosszabb az ATC, a legjobb az ADC csoportban volt ($p<0,01$). A standard prognosztikai tényezők közül a patológiai tumor méret és a pozitív nyirokcsomók száma mutatott összefüggést a RFS-sel ($p<0,05$), míg az ADC csoportban ezen kívül az érinvázio jelenléte is.

A TOP2A fehérje expresszió átlag és medián értéke 21 és 10% volt, és a daganatok 58%-a bizonyult TOP2A pozitívnak (n=106). A TOP2A pozitív tumorok többsége grade 3 szövettanú volt, a TOP2A expresszió korrelált a Ki-67 értékkel ($R=0,532$, $p<0,001$), de nem mutatott összefüggést az ER, PgR, HER2 expresszióval, a tumor mérettel vagy a nyirokcsomó statusszal. Az ER és/vagy PgR pozitív daganatok ritkábban voltak TOP2A pozitívak, 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, és összefüggést találtunk a grade 3 szövettan és a TOP2A pozitivitás között ($p=0,066$ és $0,040$ az ER negatív és PgR negatív alcsoportokban).

A teljes populációban a RFS és az OS hosszabbnak bizonyult TOP2A negativitás esetén, de a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia határt (14. ábra).

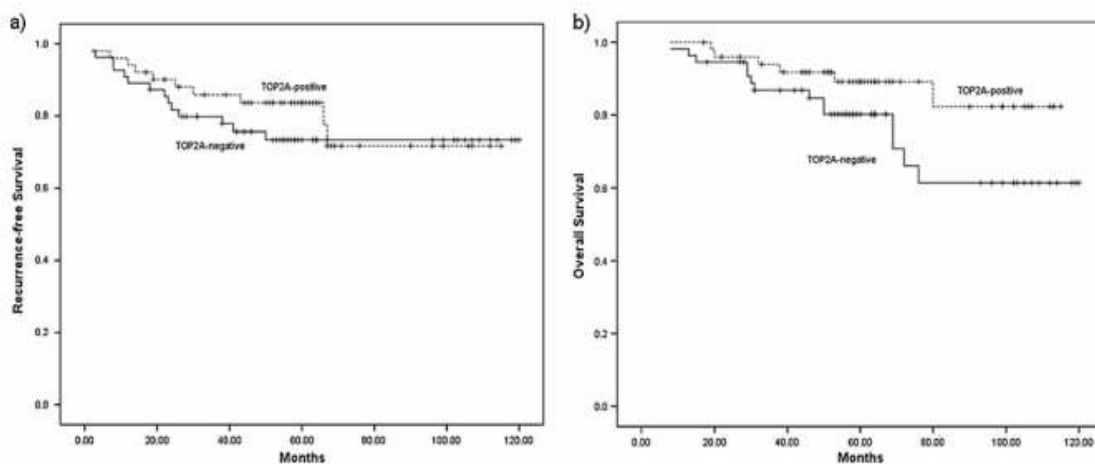


Fig. 1 Effects of the TOP2A protein expression status on the recurrence-free (a) and overall survival (b)

14. ábra

Szignifikánsan jobb volt a túlélés viszont az ER és/vagy PgR negatív csoportban a TOP2A pozitív, mint a TOP2A negatív esetekben (15. ábra).

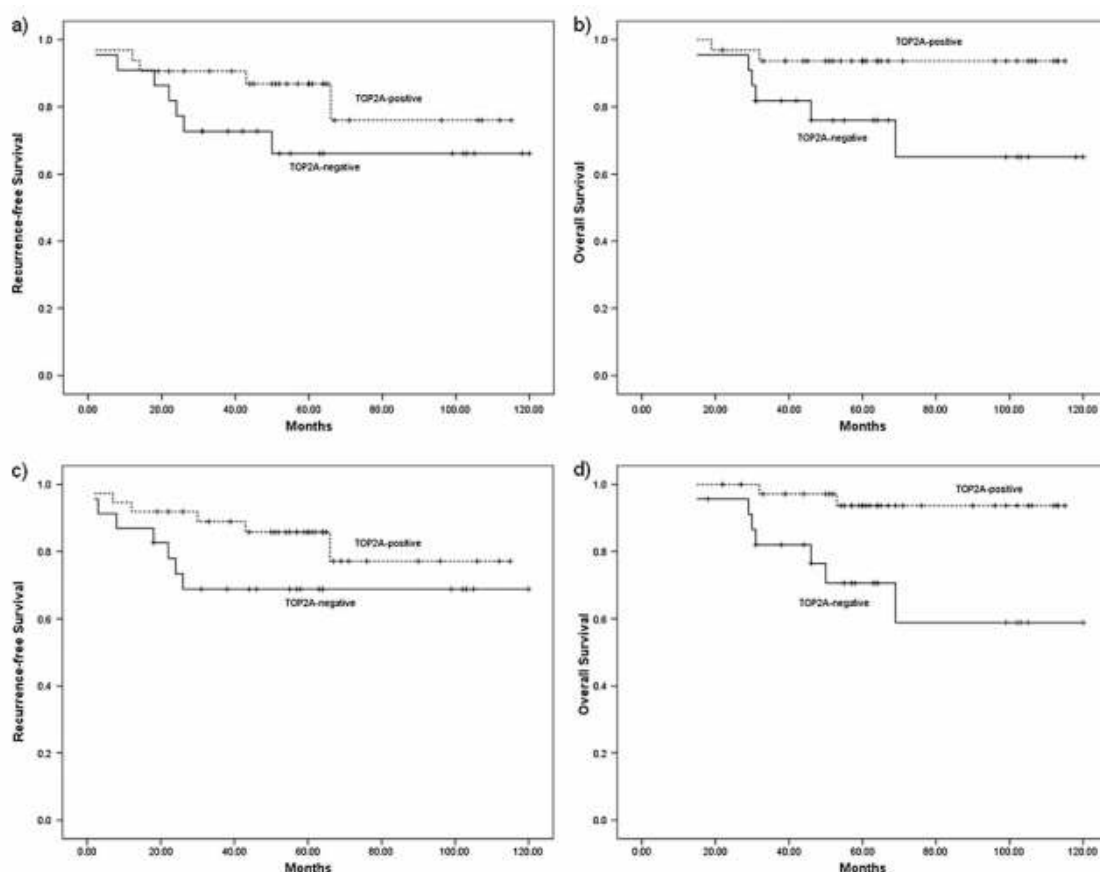
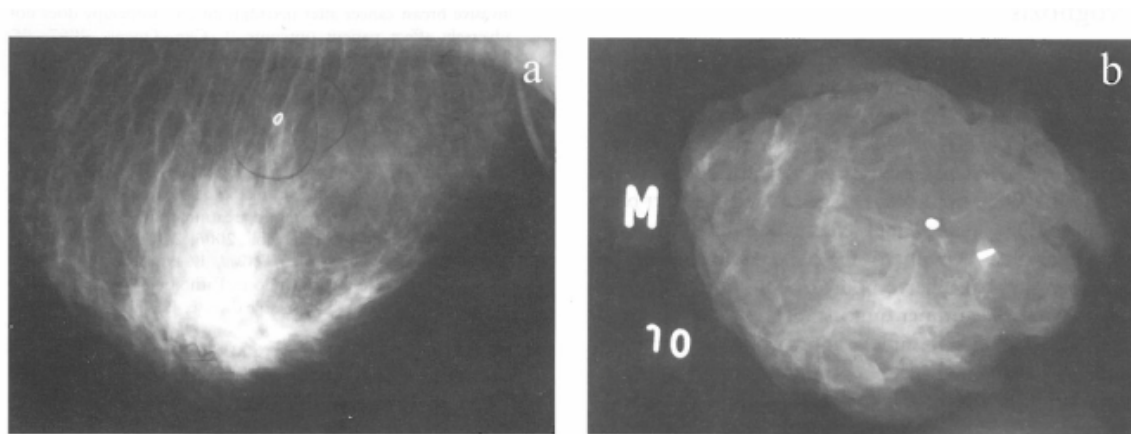


Fig. 2 Effects of the TOP2A protein expression status of ER-negative (a, b) and PR-negative (c, d) cancers on the recurrence-free (a, c) and overall survival (b, d)

15. ábra

Cox regressziós analízis szerint antraciklin tartalmú kemoterápiát követően a hormon receptor negatív és TOP2A pozitív esetekben jelentősen csökken a halálozási kockázat ($HR=0,211$, 95% CI: 0,042-1,05, $p=0,056$). Hasonlóan előnyt jelent a grade 3 szövettani jellemző a grade 2-vel szemben ($HR= 0,216$, 95% CI: 0,047-0,990, $p=0,048$). Többváltozós analízis szerint a két változó között interakció nem áll fenn.

Klinikánkon kidolgoztuk a primer neoadjuváns szisztémás terápia protokollját, és megteremtettük feltételeit (17). A tanulmányozott betegek a neoadjuváns kemoterápiát egy híján a tervezett módon megkapták (1 beteg a kezelést az 5. ciklus után jelentkező progresszió miatt nem komplettálta) (18). Képző eljárással komplett remisszió (16. ábra) 15 (33,3%), parciális remisszió 26 esetben (57,8%) igazolódott.



2. ábra | Fiatal nőbeteg kemoszenzitív tumora 6 ciklus docetaxel-epirubicin kemoterápia után teljes patológiai regressziót mutat: ellenőrző mammogram a műtét előtt (a), és preparátummammogram a kimetszés után (b). A kemoterápia előtt a tumor közepébe helyezett fémklipt a sebészt a korrekt kimetszésben, a patológust a műtéti preparátum feldolgozásában segíti. (A Szegedi Tudományegyetem Emlőcentrumának anyagából)

16. ábra

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 hónaljji blokk disszekció történt, 1 beteg nem vállalt műtétet. A kemoterápia eredményeképpen kifejezett „down-sizing” és „down-staging” jött létre. Az ER, PgR és HER2 státusz a kezelés hatására nem változott, de a Ki-67 pozitív tumor sejtek százalékos aránya szignifikánsan csökkent ($56,1 \pm 23,6$ vs. $19,0 \pm 27,7\%$, $p=0,004$). A műtétek követő patológiai feldolgozás során a primer tumor tekintetében komplett regresszió 12 esetben igazolódott. Közülük 3 esetben a hónaljban áttétes nyirokcsomókat mutattak ki, így pCR-t 9 esetben (20%) sikerült elérnünk. A TOP2A FISH és IHC vizsgálatokat technikai okokból 25 illetve 38 esetben tudtuk elvégezni a primer tumorból. FISH vizsgálatnál 2 esetben (8%) igazolódott gén amplifikáció. Mindkét eset HER2 pozitív volt IHC és FISH vizsgálatnál egyaránt. Core biopsziával 32 tumor (84,2%) bizonyult TOP2A pozitívnak IHC vizsgálatnál. Nem találtunk összefüggést a TOP2A IHC és FISH vizsgálat eredménye között. Az átlagos ($\pm$ SD) TOP2A pozitív sejt arány a kemoterápia után szignifikánsan csökkent ($41,0 \pm 27,9\%$ 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 (17. ábra).

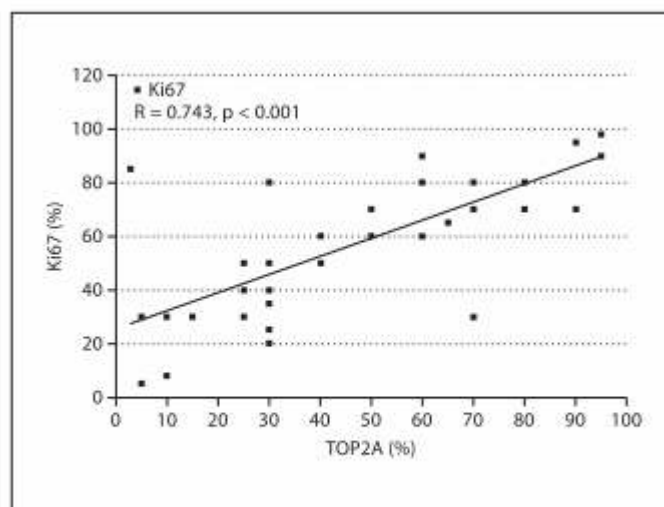


Fig. 1. Association between TOP2A and Ki67 protein expression.

17. ábra

A TOP2A expresszió független volt a HER2 státusztól, és a grade 3 daganatok esetében magasabb TOP2A és Ki-67 expresszió igazolódott. A pCR-k száma a grade 3 ($p=0,054$) és az ER negatív ($p=0,023$) daganatok esetében magasabb volt. A tumor magas TOP2A expresszió ugyancsak kedvezett a pCR-nak (pCR volt vs. pCR nem volt: $66,9\pm26,3\%$ vs. $41,8\pm26,6\%$, $p=0,037$). Logisztikus regresszióval a TOP2A expresszió a pCR független prediktív faktora volt (OR=1,460, 10%-os emelkedés esetén, 95% CI:1,016-2,096, $p=0,041$). A TOP2A gén amplifikáció és a tumor válasz között összefüggést nem észleltünk, bár a két TOP2A gén amplifikált eset egyikénél pCR jött létre, a másik eset pedig esetében a kiindulási 70 mm-es átmérőjű tumor mérete 10 mm-re csökkent.

Medián 31 hónap követési idő után 14 betegnél alakult ki helyi vagy távoli relapszus, 3 beteg 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 (18. ábra).

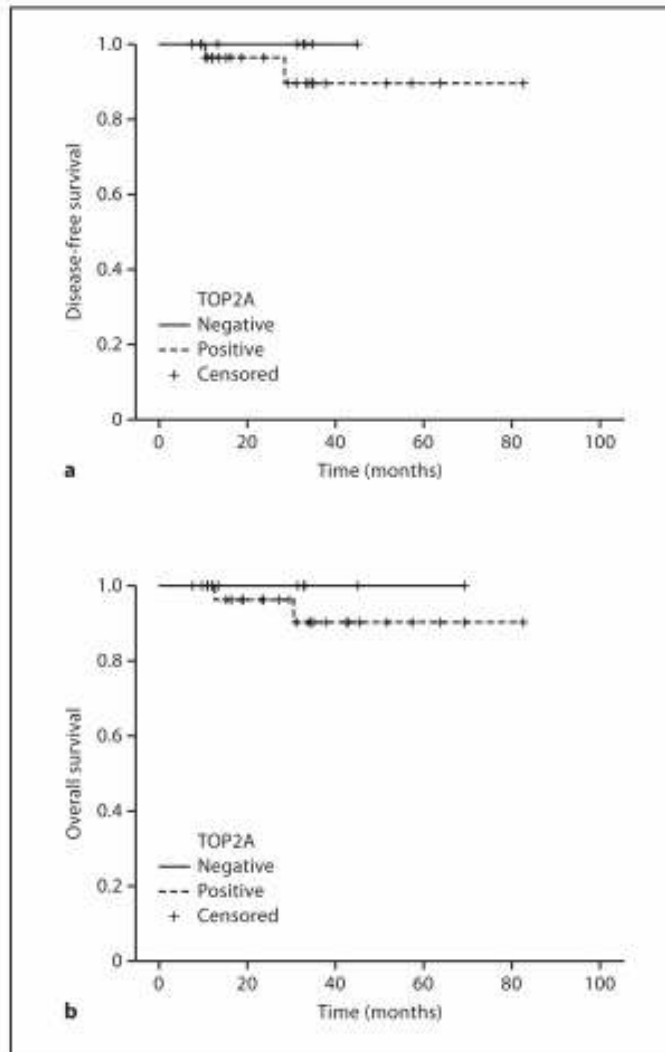


Fig. 2. Disease-free survival (a) and OS (b) according to the TOP2A IHC status of the tumor.

18. ábra

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)

Összesen 328 beteg adatát dolgoztuk fel (19-21). A betegek 41,8%-ában fordult elő korai radiogén tüdő eltérés a CT-n, míg 5,8%-ban enyhe tünetek is jelentkeztek. Grade

1 tüdő fibrosis az esetek 30,4%-ában alakult ki CT eltérés formájában, de klinikai tünetet egy esetben sem észleltünk (20, 21). Szignifikáns összefüggés mutatkozott a korai illetve késői tüdőelváltozások és a betegek életkora, az MLD valamint a V_{20Gy} között ($p < 0,001$) (7-8. táblázat).

Table 4. OR and 95% CI for pneumonitis with regard to the age of the patient and the radiotherapy-related parameters

Variable	Crude			Adjusted for age		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	1.05	1.01–1.09	0.015			
MLD	1.13	1.04–1.22	0.004	1.16	1.07–1.27	0.001
$V_{20 Gy}^*$	1.04	1.01–1.08	0.008	1.06	1.02–1.10	0.002
$D_{25\%}^\dagger$	1.04	1.02–1.07	0.002	1.05	1.02–1.08	<0.0001
$RT_{supra-axilla}^\ddagger$	2.59	1.18–5.64	0.015	3.13	1.38–7.10	0.006

Abbreviations: CI = confidence interval; MLD = mean lung dose; OR = odds ratio.

For continuous variables, OR indicates the risk for every one–unit increase in that variable.

* Volume of the ipsilateral lung receiving 20 Gy.

† Dose to 25% of the volume of the ipsilateral lung.

‡ Irradiation of the supraclavicular and axillary lymph nodes.

7. táblázat

Table 5. OR and 95% CI for fibrosis with regard to age and the radiotherapy-related parameters

Variable	Crude			Adjusted for age		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	1.06	1.02–1.10	0.008			
MLD	1.10	1.02–1.10	0.019	1.13	1.04–1.24	0.006
$V_{20 Gy}^*$	1.04	1.01–1.06	0.008	1.04	1.02–1.07	0.002
$D_{25\%}^\dagger$	1.04	1.02–1.07	0.036	1.05	1.01–1.08	0.011
$RT_{supra-axilla}^\ddagger$	2.02	0.92–4.46	0.081	2.32	1.01–5.28	0.046

Abbreviations: CI = confidence interval; MLD = mean lung dose; OR = odds ratio.

For continuous variables, OR indicates the risk for every one–unit increase in that variable.

* Volume of the ipsilateral lung receiving 20 Gy.

† Dose to 25% of the volume of the ipsilateral lung.

‡ Irradiation of the supraclavicular and axillary lymph nodes.

8. táblázat

Ugyancsak összefüggést észleltünk a nyirokrégiók besugárzása és a korai ($p=0,017$) illetve a késői ($p < 0,001$) tüdőkárosodás kialakulása között. A sugárterápia után 1 évvel a grade 1 fibrosis gyakoribb volt a mastectomiás betegeknél ($p < 0,001$). A grade 1

pneumonitis és grade 1 fibrosis előfordulási aránya nem különbözött jelentősen a szisztémás terápiás csoportok között, de a tünettel járó grade 1 pneumonitis gyakoribb volt a Tamoxifen csoportban ($p=0,076$), és a csoporton belül a tünettel járó pneumonitises betegek átlagos életkora szignifikánsan magasabb volt, mint a tüdőkárosodást nem mutató betegeké ($p=0,013$) (21). Összefüggést találtunk a grade 1 pneumonitis és a grade 1 fibrosis kialakulása között ($p<0,001$). A tüdőben mért átlagos denzitás-változás mértéke nem különbözött a szisztémás kezelések szempontjából, bár összefüggést mutatott a pneumonitis illetve a fibrosis kialakulásával (19. ábra).

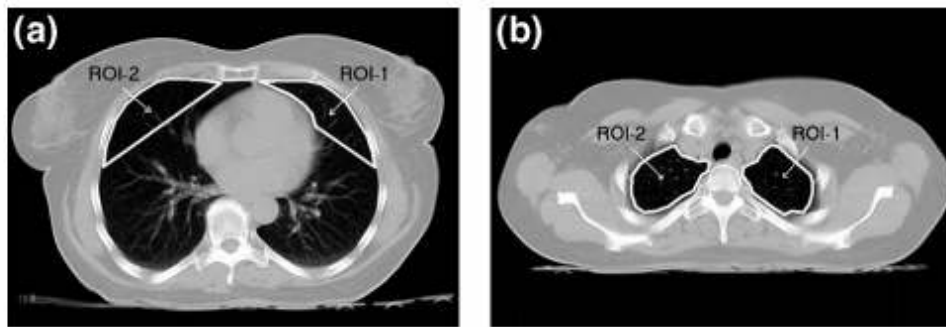


Fig. 1. Evaluation of lung density in the computed tomography slices at the levels of the left heart ventricle (a) and the superior aspect of the head of the clavicle (b). Mean lung density was measured in the region of interest (ROI) as outlined on both sides, and for the accurate assessment of lung density changes, the ipsilateral lung density was corrected by that on the contralateral side.

19. ábra

Egyváltozós logisztikus regressziós modellben a legjelentősebb rizikófaktor a beteg életkora volt mind a korai (OR=1,030 minden életévvel; 95% CI: 1,009-1,051; $p=0,004$), mind a késői (OR=1,054 minden életévvel; 95% CI: 1,029-1,081; $p<0,001$) tüdőkárosodás szempontjából, de hasonló összefüggés volt a tüdőt terhelő átlagdózis és a grade 1 pneumonitis (OR=1,080 az átlagdózis 1 Gy-vel való növekedése esetén; 95% CI: 1,027-1,135; $p=0,003$), valamint a grade I fibrosis (OR=1,156 az átlagdózis 1 Gy-vel való növekedése esetén; 95% CI: 1,091-1,224; $p<0,001$) előfordulása között (7-8. táblázat).

Többváltozós analízissel a kor, az MLD és a szisztémás kezelés együttes hatását, illetve interakciójukat vizsgáltuk. Mind a korai, mind a késői tüdőkárosodás esetében független rizikófaktornak bizonyult az életkor, a tüdőterhelés és a gyógyszeres kezelés (9-10. táblázat).

Table 4. OR and 95% CI for pneumonitis and fibrosis of Grade 1 associated with the various forms of systemic therapy

Therapy	Grade 1 pneumonitis, symptomatic (n = 19)		Grade 1 pneumonitis, any (n = 328)		Grade 1 fibrosis (n = 313)	
	Incidence, n (%)	OR (95% CI, p)	Incidence, n (%)	OR (95% CI, p)	CT change, n (%)	OR (95% CI, p)
Control	4/90 (4.4)	1.00	35/90 (38.9)	1.00	22/86 (25.6)	1.00
Taxane	2/79 (2.5)	0.558 (0.099–3.134, 0.508)	27/79 (34.2)	0.816 (0.435–1.531, 0.526)	18/70 (25.7)	1.007 (0.489–2.047, 0.985)
Tamoxifen	9/77 (11.7)	2.846 (0.840–9.638, 0.093)	39/77 (50.6)	1.613 (0.871–2.985, 0.128)	31/76 (40.8)	2.004 (1.029–3.902, 0.041)
Aromatase inhibitor	4/82 (4.9)	1.103 (0.267–4.559, 0.893)	36/82 (43.9)	1.23 (0.669–2.259, 0.505)	24/81 (29.6)	1.225 (0.621–2.417, 0.559)
p	0.076		0.185		0.134	

Abbreviations: OR = odds ratio; CI = confidence interval.

9. táblázat

Table 5. Multivariate analysis of the effects of age, MLD, and systemic therapy on early and late radiogenic lung sequelae

Factor	Grade 1 pneumonitis, symptomatic			Grade 1 pneumonitis, any			Grade 1 fibrosis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age	1.041	0.991–1.094	0.106	1.035	1.011–1.061	0.005	1.074	1.042–1.107	0.001
MLD	1.126	1.009–1.256	0.033	1.113	1.049–1.181	0.001	1.207	1.124–1.295	0.001
Systemic treatment			0.064			0.080			0.010
Taxane	0.465	0.066–3.268	0.442	0.674	0.309–1.470	0.322	0.750	0.294–1.915	0.548
Tamoxifen	2.775	0.746–10.323	0.128	1.679	0.863–3.266	0.127	2.442	1.120–5.326	0.025
Aromatase inhibitor	0.804	0.188–3.435	0.768	0.955	0.504–1.806	0.887	0.765	0.359–1.632	0.488

Abbreviations as in Tables 1 and 4.

10. táblázat

Az életkor és a tüdőterhelés minden modellben szignifikáns volt. Míg a tünettel vagy anélkül jelentkező radiogén pneumonitis rizikója és a szisztémás kezelés nem-szignifikáns trendet mutatott ($p=0,080$ és $p=0,064$), addig a fibrosis kialakulására a szisztémás kezelés szignifikáns hatással volt ($p=0,010$). A radiogén fibrosis kockázatát a Tamoxifen terápia szignifikánsan emeli ($OR=2,442$; 95% CI: 1,120–5,326; $p=0,025$) (20. ábra). Szignifikáns interakciót a szisztémás kezelések és dozimetriai paraméterek között nem találtunk, még a betegek speciális alcsoportjában sem.

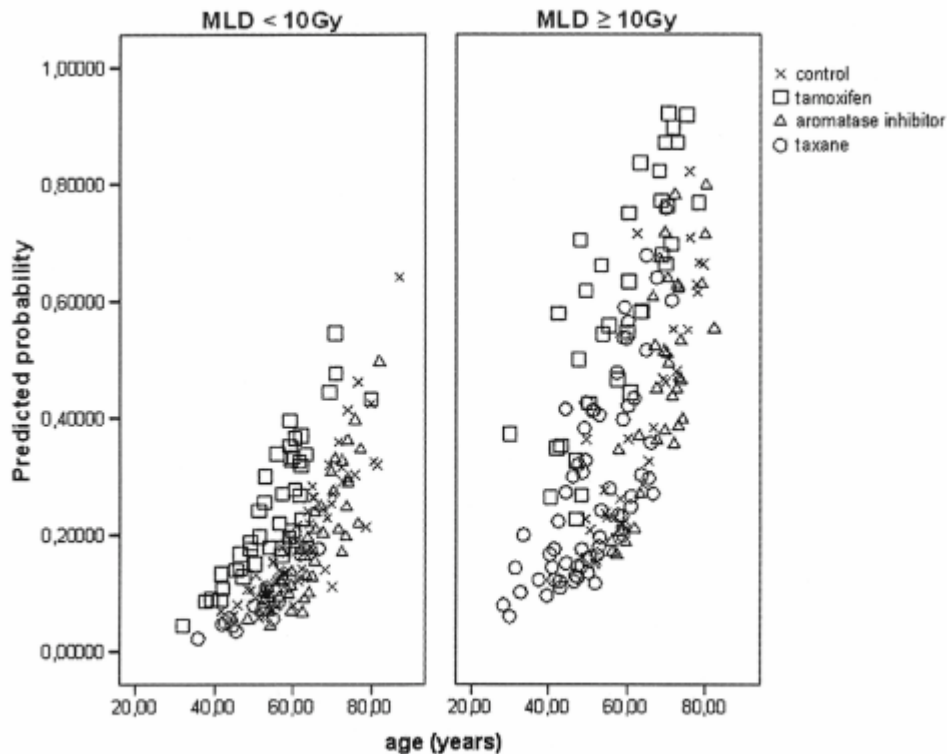


Fig. 2. Risk of Grade 1 radiation fibrosis as indicated by multivariate logistic regression model including patient age, radiation dose to the ipsilateral lung, and type of systemic treatment. Note that although in the model mean lung dose (MLD) was a continuous variable, in the graph for delineation, the median mean lung dose value of 10 Gy was used as a threshold.

20. ábra

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

A vizsgálat első fázisában 20, míg a második, kivitelezhetőségi fázisban 41 beteg adatait elemeztük (22). Huszonhét beteg jobb oldali, 34 beteg bal oldali emlőbesugárzást kapott. A kor, a súly, a magasság, a csípőkörfogát és a BS nem különbözött a hason illetve háton kezelt betegcsoport között. A tumorágy besugárzás és a szisztémás kezelés is hasonló volt. Először a sugárterápiás terveket elemeztük a teljes populációban. Az átlagos ($\pm$ SD) $V_{95\%-107\%}$ $85,1\pm4,2\%$ illetve $89,2\pm2,2\%$ volt a hason illetve 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} ($3,3\pm2,5\%$ és $14,3\pm5,4\%$;

$p < 0,001$) illetve az MLD ($2,02 \pm 1,23$ Gy és $7,45 \pm 2,62$; $p < 0,001$) drámaian alacsonyabb volt a hason fekvő pozícióban, mint háton fekvő. A bal oldali esetekben a szív átlagdózisában, illetve a szív $V_{25\text{Gy}}$ és $V_{30\text{Gy}}$ értékekben nem volt különbség a pozicionálás szerint. Az első 20 beteg terveit elemezve az ellenoldali emlőben jelentősen magasabb dózisterhelést találtunk hason, mint háton fekvő, ezért a második fázisban kezelt 41 betegnél az ellenoldali emlő pozicionálására ékpárnát alkalmaztunk, ezután különbséget nem észleltünk. A betegek anatómiai jellemzői közül csak a CLD volt hatással a tüdőterhelésre ($r = 0,733$, $p < 0,001$).

A vizsgálat második szakaszában az eljárás túrhetőségét, a repozicionálási pontosságot és a bőrreakciót elemeztük. A hason fekvő kezelést 1 kivétellel (radiodermatitis miatt 1 hét szünet) minden beteg jól tolerálta. Mindkét csoportban az esetek 20%-ában volt szükség korrekcióra a beállítás után. A rögzített eltolás vektorok átlagos hossza $8,06 \pm 4,66$ mm (3,00-22,56) és $6,60 \pm 3,05$ mm (3,00-21,19) volt, szignifikánsan különbözött hason illetve háton ($p = 0,021$). A teljes populációra vonatkozó véletlen hiba 3,89 mm és 2,97 mm, 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 (21. ábra).

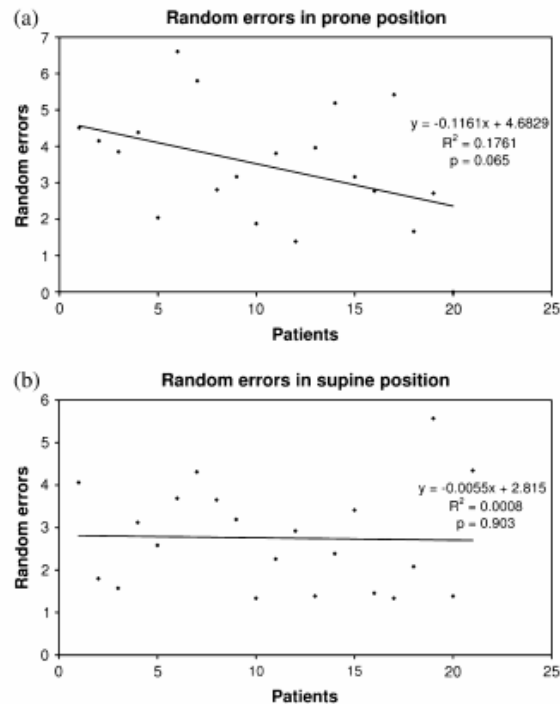


Fig. 2. Random errors for repositioning among the patients who received radiotherapy prone (a) and those received radiotherapy supine (b) by sequence of enrolment in the study.

21. ábra

A háton fekvő betegeknél ilyen tendencia nem volt. A beállítási pontosság hason fekve nem függött egy betegjellemzőtől sem, míg háton fekvve szignifikánsan jobb volt kisebb 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 vs. 38,1%-ánál jelentkezett grade 1, míg 35%-ánál vs. 19,5%-ánál grade 2 radiodermatitis, ha a kezelés hason vs. háton történt ($p=0,025$). Az akut bőrreakciók kialakulása nem mutatott összefüggést a PTV-ben kialakult dózis homogenitással, vagy a repozicionálás bizonytalanságával.

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

A korai emlőrákos betegek 97-98%-a, az áttétes betegek 89-91%-a becsülte a betegséget, a prognózist és a terápiát illető információ igényét magasra, míg az orvos csupán 46-79 illetve 24-63%-ban észlelte azt, és a vélemény ritkán egyezett ($\kappa=0,009-0,169$) (23). Hasonlóképpen, bár a betegek többsége kollaboratív döntéshozó szerepet kívánt gyakorolni, valójában legtöbbször passzív maradt. A magas információ igénynek korai emlőrákban kedvezett a fiatal életkor. A betegek átlagosan 10 kérdést tettek fel a konzultáció során, melynek időtartama átlagosan 26 illetve 28 perc volt a korai és az áttétes esetekben; kollaboratív attitűd esetén hosszabb volt. A betegség, élethelyzet változás miatti szituációs szorongás mind a korai, mind az áttétes emlőrákos csoportban szignifikánsan csökkent a konzultáció után (11. táblázat).

Table 6. Change of anxiety status in early and metastatic breast cancer: Spielberger scores before (#1) and 1 week after (#2) the last consultation tailored to the needs of the patient as perceived by the physician

		Anxiety scores (mean $\pm$ SE, range)	
		Habitual	Situational
Early BC (n=97)	#1	44.15 $\pm$ 1.09 (22-77)	47.96 $\pm$ 1.17 (22-77)
	#2	44.07 $\pm$ 0.91 (21-63)	43.59 $\pm$ 1.19 (22-69)
	p	0.915	0.0001
Metastatic BC (n=35)	#1	46.94 $\pm$ 1.83 (27-70)	48.68 $\pm$ 1.81 (28-70)
	#2	45.6 $\pm$ 1.91 (28-72)	44.68 $\pm$ 2.22 (27-78)
	p	0.227	0.024

BC, breast cancer

11. táblázat

A szorongáscsökkenés nem állt kapcsolatban az információigénnyel, a döntéshozatallal kapcsolatos attitűddel vagy a betegjellemzőkkel.

5. Megbeszélés

5.1. Kísérletes vizsgálatok

5.1.1-2. Biológiai és immunológiai aktív GHRH expressziója humán emlő-, endometrium és ovarium rák mintákban és xenograftokban, és GHRH-antagonisták tumorgátló hatása

Eredményeink elsőként igazolták GHRH expresszió, és immunológiai, biológiai aktív GHRH jelenlétét egy sor humán daganat fészesében és mintában. A GHRH lokális kimutatását alapvetőnek tartottuk a GHRH tumorbiológiai jelentőségének magyarázatára. Az a tény, hogy a GHRH bár a hypophysis portalis keringésben nagy koncentrációban kimutatható, a perifériás keringésben fiziológias körülmények között nem detektálható (hiszen proteolitikus hatásra gyorsan inaktiválódik, illetve lebomlik), a GHRH tumor biológiai jelentőségét támogatja. A GHRH daganat növekedésre vonatkozó biológiai szerepét és a GHRH antagonisták tumor gátló hatását illetően különböző magyarázatok kínálóznak. A GHRH hypophysisre gyakorolt endokrin hatása, a GH stimulációja révén fokozódik az IGF-I elválasztás, mely fontos szerepet játszik a szöveti megújulásban és daganat progresszióban, és emelkedett vérszintje epidemiológiai vizsgálatok szerint többek között az emlőrák képződés kockázati tényezője. A GHRH antagonisták a GH felszabadulást gátolva a máj IGF-I elválasztását csökkentik. Az endokrin hatásmechanizmus legalábbis részbeni szerepét támogathatja saját eredményünk, a GHRH antagonista kezelés hatására bekövetkezett keringő IGF-I szint csökkenés, és a kezelt állatok szív és máj megkisebbedése. További mechanizmusként a tumorra vonatkozó közvetlen hatás adódik. A lokálisan képződő

GHRH egyrészt serkenti az intratumorális IGF-I és IGF-II produkciót, melyet GHRH antagonisták csökkenthetnek. Végül, számos adat támogatja hogy a lokálisan termelt GHRH a daganat sejtekre gyakorolt direkt hatással játszik szerepet a daganatsejtek túlélésében, mely GHRH antagonistákkal gátolható. A GHRH autokrin-parakrin hatását támogatja a hypophysis eredetű GHRH-val ekvivalens (humán) GHRH általunk igazolt *in situ* képződése, és a később kimutatott specifikus, a hypophysis GHRH receptorhoz hasonló variáns (SV1) receptorok jelenléte.

Vizsgálataink szerint nincs szoros összefüggés a daganat minta GHRH mRNS expressziója és a protein transzláció mértéke között, mely más daganat biológiailag fontos peptid vagy fehérje termékek esetében is előfordul. Pozitív feed-back regulációs mechanizmusra utal, hogy a GHRH antagonistákkal kezelt állatokban a kontroll csoporthoz képest több mintában detektáltunk GH-RH mRNS expressziót. Felmerülhet, hogy a ZR-75-1 xenograftból készített savas extraktum patkány hypophysis szuperfúzióban vizsgált biológiai aktivitását befolyásolhatta más biológiailag aktív anyagok (VIP, SMS) jelenléte, de magunk ezt elvetjük a GHRH RIA és módszerekkel detektált koncentrációk egyezése, és a biológiai válasz jellege, elnyújtott hatása alapján. Újabban a GHRH és a GHRH receptor illetve az SV1 kimutatására immunhisztokémiai módszer is rendelkezésre áll. Mivel ezek a hármás negatív emlőrákok jelentős hányadában detektálhatók, a GHRH antagonisták klinikai tesztelését különösen fontosnak tarjuk ebben az eddig molekulárisan célzott terápiával nem kezelt altípusban.

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

A BN-szerű peptidek autokrin növekedési tényezőként hatnak emlőrákban, és potenciálják az EGF mitogen hatását. Az új BN/GRP antagonista RC-3940-II-t az ösztrogén-független MDA-MB-468 xenograft modellben tanulmányoztuk különböző koncentrációkban, a korábban több humán emlőrák modellben tesztelt RC-3095 BN/GRP antagonistával összehasonlítva.

A vizsgálatban alkalmazott MDA-MB-468 xenograftokból preparált membrán készítményben kétféle affinitású és kapacitású BN kötőhelyeket észleltünk. Elsőként mutattuk ki a tumor mintákban az NMB receptor, a BRS3 és a GRP receptor mRNS jelenlétét RT-PCR módszerrel.

Az EGF receptor amplifikációt mutató MDA-MB-468 sejtvonal a BN/GRP antagonisták tesztelésére különösen alkalmas, hiszen ebben a daganattípusban az EGF receptor aktiváció nagy szerepet játszik, melyet a BN/GRP antagonisták modulálhatnak. Mivel a keringő EGF szintben lényeges változást nem észleltünk, úgy gondoljuk, a tumor gátló hatás elsősorban az autokrin-parakrin EGF-EGF receptor rendszer befolyásolásával áll összefüggésben.

5.1.4. Molekulárisan célzott kemoterápia cytotoxikus somatostatin (SMS) és Luteinizáló Hormone-Releasing Hormone (LHRH) analógokkal MX-1, MCF-7-MIII és MDA-MB-231, illetve MDA-MB-231 és MX-1 humán emlőrák xenograft modellben

Vizsgálatainkban különböző peptid hormonokhoz kötött citosztatikummal a peptid hormonok receptorait célozva végeztünk molekulárisan irányított kemoterápiát. Az AN-

238 és AN-207 citosztatikus hybrid molekulákkal végzett kezelés valamennyi vizsgálatban és valamennyi modellben hatékonyabbnak és kevésbé toxikusnak bizonyult, mint a konjugátlan citosztatikum, az AN-201. Eredményeink megfeleltek hipotézisünknek, és összhangban álltak a korábbi megfigyelésekkel.

A molekulárisan célzott kemoterápia hatékonyságának egyik feltétele a magas affinitású specifikus kötőhelyek nagy koncentrációja a tumorban. A humán emlőrákok többsége expresszál SMS receptorokat (döntően a ssr_2 és ssr_5 altípusokat), és az SMS analóghoz kötött sugárzó anyagokkal vagy citosztatikummal sikeres tumor gátlás érhető el, mint azt a Laboratórium első próbálkozása mutatta az SMS analóg RC-121 és a metothrexát konjugátumával. A citosztatikus peptid hormon analógok fokozott hatékonyságának hátterében feltehetőleg nem csak a receptorhoz történő irányítás miatti magas citosztatikum-koncentráció, gyógyszer-akkumuláció, hanem a hibrid molekula hosszabb intratumorális tartózkodása is állhat.

A kifejezett és szelektív hatásnak az is feltétele, hogy a molekulárisan célzott kezelésre alkalmazott molekula jó affinitást mutasson specifikus kötőhelye iránt. Vizsgálatainkban az AN-238 és az AN-207, a vivő molekulához hasonló magas kötési affinitást mutatott patkány hypophysis membrán készítményen. Patkány hypophysis szuperfúziós rendszerben mindkét citosztatikus peptid hormon analóg a várt receptor közvetítette biológiai hatást váltotta ki.

Az onkológiai gyakorlatban a mellékhatások biztonságos szinten tartása érdekében ciklikusan ismétlődő kemoterápiás kezelések történnek. Felmerül, lehet-e számítani a szelektív hatás feltételeként szükséges sejtfelszíni receptorok jelenlétére megelőző receptor-irányított citosztatikus kezelést követően? Az AN-238 citosztatikus hybrid molekula a sejtfelszíni ssr_2 és ssr_5 molekulákhoz kötődése után internalizálódik. Mivel a ssr_2 és ssr_5 jelenlétét az AN-238 kezelés után különböző időpontokban vizsgálva azt

találtuk, hogy mindkét receptor típus konstans expressziót mutat 21 majd 60 nappal később, látjuk lehetőségét, értelmét a szokványos, ismétlődő (ciklikus) kemoterápia elvét követve az ismételt adagolásnak. Az AN-207 esetében, korábbi, számos tumorról végzett állatkísérleteink során tett megfigyelésünkkel összhangban azt tapasztaltuk, hogy 3 héttel az állatok AN-207 kezelése után a xenograftokban nem volt detektálható LHRH kötőhely, de mRNS expressziójuk nem változott. Hogy az LHRH receptorok visszatérését vizsgáljuk, néhány állatot hosszabb ideig, 60 napig életben tartottunk. Ezek tumorát feldolgozva azt találtuk, hogy az LHRH receptorok ismét detektálhatóvá váltak. Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy a receptor-célzott kemoterápia folyamán figyelmet kell szentelni a különféle receptorok reexpressziós dinamikájának.

A citotoxikus hybrid molekulák valamennyi modellben enyhébb toxicitást okoztak, de mellékhatásuk mégsem volt elhanyagolható. Ennek oka az lehet, hogy a keringésbe került AN-207-ből carboxylesterase enzim hatására AN-201 szabadult fel, hiszen az AN-201 észter-kötéssel kapcsolódik a vivő molekulához. Mivel ez az enzim emberben mintegy 10x alacsonyabb vér koncentrációt mutat mint egérben, valószínűleg humán alkalmazás során a molekula még kevésbé volna toxikus. Valamennyi kezelés során megfigyeltük a kemoterápia szokásos mellékhatásait, melyek közül a legjelentősebb a leukopenia volt. Az AN-201 kezelés mellett megfigyelt hepatomegáliát a citosztatikum direkt toxikus hatásának tulajdonítottuk. Három héttel a kezelés után egyik kezelési csoportban sem tapasztaltunk változást az állatok GH és LH szintjében.

A citosztatikus kezelés hatékonysága nagyban függ a tumor tömegétől. Minél nagyobb a tumor tömege, annál kisebb a valószínűsége a daganat teljes felszívódásának, feltehetőleg a tumor heterogenitás és a rezisztencia mechanizmusok érvényesülése miatt. Mivel az MX-1 tumor modellben az AN-207 igen erőteljes tumor-ellenes hatását észleltünk, érdemesnek láttuk viszonylag nagy tumort (a szokásos 40-50 helyett 300

mm³) viselő állatok kezelését is megpróbálni. Öt állatot kezelve AN-207-tel, 2 állat elpusztult toxémia, valószínű tumor lízis szindróma következtében, míg a többi 3 állat tumor mentessé vált. Úgy gondoljuk, ez a kísérlet is adalékot szolgáltat a molekulárisan célzott terápia rezisztencia mechanizmust kivédő hatására vonatkozóan.

5.2. Klinikai vizsgálatok

5.2.1. Szekvenciális és kombinált dózis-sűrített („dose-dense”, dd) adjuváns antraciklin-tartalmú kemoterápia vizsgálata

A dózis-denz kemoterápia ígéretes lehetőség, különösen adjuváns alkalmazásban, kis tumortömeg eliminálására. Fokozott hatékonysága hátterében a citosztatikumok daganatra vonatkozó nem lineáris dózis-hatás összefüggésének elmélete áll. A citosztatikumok dózisának konvencionális fölé való emelése nem vált be a gyakorlatban, a dózis-denzitásnak viszont nagy jelentősége van. A szekvenciális alkalmazási mód az additív toxicitás kiküszöbölésével a kezelést könnyebben elviselhetővé teszi, és ez kedvez a dózis denzitás és dózis intenzitás fenntartásának. Klinikai protokollunk alkalmas volt annak tanulmányozására, hogy szekvenciális alkalmazás mellett mennyiben van szükség GCSF alkalmazására: a betegek 12%-a egyáltalán nem igényelt GCSF szupportációt, illetve annak dózisa a szokványos alá csökkenthető volt azoknál is, akik rászorultak. Az irodalomban megjelenhez hasonló eljárás szerint a beteg egyéni érzékenysége, a kezelés első 1-2 ciklusában nyert tapasztalat alapján vezettük be a GCSF terápiát. Vizsgálatunk a módszer kedvező korai és késői mellékhatás profilját igazolta. Myelodysplasiás syndroma vagy leukemia median 78 hónapos után nem fordult elő. A kardiális toxicitás alacsony előfordulása a

szekvenciális adagolási mód mellett az antraciklin kumulatív dózis viszonylagos alacsony voltával, a dexrazoxane obligát alkalmazásával állhat összefüggésben.

A CECOG klinikai vizsgálatban a dózis-denz kemoterápia kombinált formáját alkalmaztuk két különböző dózisban. Obligát pegfilgrastim alkalmazásával a FEC75 és a FEC90 séma egyaránt jól elviselhető volt. Vizsgálatunk két nem konvencionális dózist hasonlított össze: mindkettő alkalmasnak látszik a bevezetésre. A vizsgálat jelentőségét növeli az a tény, hogy míg a FEC60 hatékonysága nem jobb az egyébként kevésbé toxikus CMF-énél, a magasabb dózist alkalmazó FEC100 súlyos toxicitással jár.

5.2.2. Új prognosztikus és prediktív tényezők az emlőrák individuális kezelésére

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

Az emlőszűrés magyarországi bevezetése óta elsőként elemeztük az emlőrákos betegek ellátásával kapcsolatos tapasztalatokat. A mindennapi gyakorlat a nemzetközi tapasztalatoknak felelt meg: az esetek fele a szűrésben résztvevők köréből származott. Anyagunkban a szűréssel felfedezett esetek a nemzetközi eredményekkel összhangban nagyrészt korai stádiumú, kedvező szövettanú, és kevésbé radikális kezelést igénylő daganatok voltak. A viszonylag fiatalabb életkorban jelentkező intervallum és a szűrésben nem szereplő tünet alapján felismert esetek jellemzői lényegesen nem különböztek egymástól. Bár egyes szerzők gyakrabban észleltek ER/PgR pozitivitást és HER2 negativitást szűréssel felismert esetekben, magunk ezt megerősíteni nem tudtuk. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet arra, hogy a vonalas meszesedést mutató esetek speciális klinikai entitást képviselnek: ezeknél a hagyományos prognosztikus tényezők alapján előre jelzett prognózis jelentősen kedvezőtlenebb, mint a többi esetben.

Vizsgálatunk alátámasztja, hogy az emlőrák felfedezésének módja és mammográfiás megjelenése figyelmet érdemel az adjuváns terápia megtervezésekor.

A mammogramon látható vonalas meszesedés számos vizsgálatban kedvezőtlen prognosztikus jelnek bizonyult korai illetve szűréssel detektált emlőrákban. A halálozási kockázat a vonalas meszesedést mutató esetekben a hasonló eltérést nem mutató esetekhez képest különösen nagy ($>30\times$) volt a 10 mm-nél kisebb rákok esetében. Retrospektív vizsgálatunk elsőként vizsgálta, és igazolta előrehaladott esetekben a speciális mammográfiás eltérés és a mammográfiás kép jelentőségét a prognózis megítélésében. A vonalas meszesedés valamennyi konvencionális prognosztikus tényezőnél jelentősebbnek bizonyult. Eredményeink, miszerint a vonalas meszesedést mutató esetek fenotípusa speciális, összhangban állnak az irodalmi adatokkal. Megfigyeléseink azt is felvetik, hogy a vonalas meszesedést mutató esetek terápia rezisztensek, hiszen többségüknél a korszerű dózis-denz szekvenciális kemoterápia ellenére gyors kiújulás jelentkezett. Vizsgálatunk megerősíti, hogy a vonalas meszesedést mutató emlőrák különleges biológiai lefolyást mutató, agresszív típus, és indokolja, hogy a vonalas meszesedés mammográfiás képe a daganat stádiumától függetlenül figyelmeztető jel legyen.

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

Adjuváns és neoadjuváns kemoterápiával végzett vizsgálataink retrospektív elemzésének legfőbb eredménye, hogy hozzájárult a TOP2A protein expresszió mint a tumor antraciklin-érzékenységet jelző prediktív tényező gyakorlati értékének igazolásához. Az egyszerű és viszonylag olcsó IHC módszert megfelelő standardizálás

mellett minden esetben javasoljuk elvégezni az adjuváns és neoadjuváns kemoterápia megválasztásához. A tumor TOP2A IHC status ismeretét hasznosabbnak és fontosabbnak tartjuk a TOP2A gén anomália kimutatásánál.

Míg a TOP2A gén eltérések prognosztikus és prediktív értékét számos tanulmány vizsgálta, a protein expresszióra vonatkozóan kevesebb az adat. HER2 és TOP2A gén koamplifikáció esetén szinte valamennyi vizsgálat szerint nő a tumor antraciklin érzékenysége. A TOP2A protein expresszió értékét adjuváns, neoadjuváns és metasztatikus esetekben egyaránt tanulmányozták, és szinte kivétel nélkül fokozott antraciklin érzékenységet találtak fokozott TOP2A expresszió esetén. Azok a vizsgálatok, melyek a TOP2A gén eltérés jelenlétét és protein expressziót egyszerre vizsgálták, az utóbbit találták pontosabbnak az antraciklin érzékenység előrejelzésére. A látszólag ellentmondó adatok háttérében az áll, hogy ellentétben a HER2 fehérje expresszió mechanizmusával, a TOP2A expresszió esetében az enzim jelenléte független a gén eltérés meglététől vagy hiányától, inkább függ a TOP2A mRNS expressziótól. Vizsgálatunk adalékot szolgáltatott arra vonatkozóan is, hogy az ER/PgR negatív tumorok fokozott antraciklin érzékenysége azok gyakoribb TOP2A pozitivitásával függhet össze.

5.2.3. Törekvések a sugárkárosodás megelőzésére emlőrák betegségben

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

Prospektív vizsgálatunkban a betegek egyharmadánál észleltünk radiogén tüdőelváltozást, többnyire tünet nélkül. A legfontosabb rizikófaktorok a magas életkor

és a nagy átlagos tüdő dózis bizonyult. A postmastectomiás és a nyirokrégiós besugárzás a tüdőterhelés növelésével fokozza a tüdőkárosodás kockázatát, míg a dohányzásnak nincs szignifikáns hatása. A sugárkezeléssel együtt adott Tamoxifen terápia az egyéb hatásoktól függetlenül növeli a tüdőfibrosis kialakulásának rizikóját, míg az aromatázgátlók és a taxán-alapú kemoterápiák ilyen hatását nem tapasztaltuk. A vizsgálatban az egyéb kockázati tényezőket is tekintetbe véve elsőként igazoltuk, hogy a Tamoxifen terápia a kor és tüdőterhelés hatásától függetlenül fokozza a radiogen tüdőfibrosis kialakulását, ezért adásuk csak a posztoperatív sugárkezelés végeztével javasolt. Az aromatázgátlók hasonló hatásával nem kell számolni, így a sugárkezelés alatt már adagolhatók. A radiogen tüdőkárosodás kockázatát nem növelte korszerű taxán-bázisú kemoterápia megelőző alkalmazása sem. Módszereinkkel (konformális sugárterápia és individualizált gyógyszeres terápia) jelentősen hozzájárultunk a radiogén tüdőkárosodás mechanizmusának tisztázásához. A tüdő denzitás mérésre alkalmazott saját módszer az eddigieknél pontosabb, kvantitatív adatot szolgáltat a tüdőkárosodás megítélésére, közlésünk óta más munkacsoport is alkalmazza.

5.2.3.2. Optimális beteg pozícionálás a radiogen tüdő- és szívkárosodás elkerülésére

A hason és háton fekvő végzett emlőbesugárzást dozimetriai és kivitelezhetőségi szempontból elemeztük. Randomizált vizsgálatunk elsőként hasonlította össze a klinikai gyakorlatban a két pozícióban végzett emlőbesugárzást. Eredményeink szerint a hason fekvő végzett besugárzás fő előnye az azonos oldali tüdő dózis terhelésének radikális csökkenése, míg az egyéb szervek sugárterhelése hasonló a háton végzett besugárzás során észleltekhöz, a dózis homogenitás viszont kis mértékben kedvezőtlenebb. A betegek a hason fekvő végzett sugárkezelést jól elviselték, melynek egyik oka a tesztelt

kényelmes pozicionáló rendszer volt. A repozicionálási pontosságnak nagy fontosságot tulajdonítunk, elsősorban a modern és precíz technikák eredményessége érdekében. Új adat, hogy a szokványos háton történő besugárzás beállítási pontossága a túlsúlyos betegeknél rosszabb. Meggyőződésünk, hogy a kezelési protokoll kivitelezésének és a jó repozicionálási pontosságnak feltétele a mindkét pozícióban alkalmazott kényelmes fektető rendszer és a maszkrogzítás. A beállítási pontosság hason fekve idővel javult, melyet a tapasztalatszerzéssel magyarázunk. Mivel a hason történő besugárzás a tüdőterhelést minden esetben drámaian csökkenti, a többi rizikószerv sugárterhelésének vizsgálatát tervezzük olyan klinikai protokoll kidolgozásához, mely egyedi esetekben segíti az optimális kezelési pozíció kiválasztását.

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

Elsőként számoltunk be magyarországi illetve közép-kelet európai emlőrákos betegek információ igényéről és a terápiás döntést illető attitűdjéről. Vizsgálatunk nem erősítette meg azt a döntően észak-amerikai országokban és Ausztráliában hangoztatott véleményt, miszerint valamennyi beteg igényli a teljes körű információt és az aktív döntéshozó szerepet az ellátás folyamán. A kérdés vizsgálatának fontosságát támasztja alá, hogy az alkalmazott egyéni igényre szabott konzultáció a beteg szorongásának jelentős csökkenését eredményezte. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet arra, hogy fontos, hogy az orvos a beteg egyéniségének megfelelő hozzáállással, azt kipuhatolva törekedjen arra, hogy a betegség és a szükséges kezelések okozta stressz szituációban legkevésbé megterhelő módon tájékoztassa őt, illetve vonja be a terápiás döntésbe.

6. Új eredmények

6.1. Nemzetközi jelentőségű eredmények

1. Elsőként mutattuk ki humán emlőrákban és más daganatokban immunológiai és biológiai aktív GHRH *in situ* termelődését. Ez az adat, további eredményeinkkel együtt, miszerint különböző GHRH antagonisták dózis-függő módon okoznak tumor gátlást ösztrogén-független humán emlőrák xenograft modellben, a GHRH biológiai jelentőségét támasztják alá. Munkánk lökést adott a GHRH receptorának intenzív kutatásának, mely a splice variant (SV1) azonosításához, illetve további GHRH antagonisták fejlesztéséhez vezetett.

2. A BN/GRP antagonisták a specifikus receptoron történő hatás révén megvalósuló dózis-függő *in vivo* tumorgátló hatása a molekulárisan célzott terápia egyik koncepcionális példája volt akkor, amikor hasonló terápia még a klinikai gyakorlatban nem jelent meg.

3. A cytotoxikus SMS és LHRH analógok különféle humán emlőrák xenograft modellekben történt tesztelésével hozzájárultunk a molekulárisan célzott kemoterápia koncepciójának, a fokozott hatékonyság és csökkent toxicitás igazolásához abban az időszakban, amikor a célzott terápia („magic bullet”) a klinikai gyakorlatban még nem jelent meg. Vizsgálataink a molekulárisan célzott kemoterápia mechanizmusának vizsgálatával új adatot szolgáltatottak (receptor „down-reguláció” majd reexpresszió), melynek jelentősége van a ciklikus kemoterápia gyakorlata szempontjából.

4. Adatot szolgáltatunk a dózis-denz szekvenciális adjuváns ATC, és a dózis-denz kombinált adjuváns FEC75 és FEC90 kemoterápiás sémák elviselhetőségét illetően. Fázis II vizsgálataink adataira támaszkodva fázis 3 vizsgálatok tervezhetők.

5. A mammográfiás képen megjelenő vonalas meszesedés kedvezőtlen prognosztikus hatását elsőként igazoltuk magas rizikójú operált emlőrákban. Eredményeink jól illeszkednek a kevésbé előrehaladott stádiumú emlőrákokkal kapcsolatos adatokhoz, és felhívják a figyelmet a mammográfiás kép prognosztikus információtartalmára.

6. Vizsgálataink hozzájárulnak azokhoz az eredményekhez, melyek szerint a TOP2A protein expresszió prediktív faktorként alkalmazható a neoadjuváns és adjuváns kemoterápia megválasztásában. Az egyszerű és olcsó IHC módszer pontosabb információt ad, mint a TOP2A gén anomáliák kimutatása, és megfelelő standardizálás mellett ajánlható bevezetése a minden napi gyakorlatban.

6. Vizsgálatunk jelentős mértékben hozzájárult a radiogen pneumonitis és fibrosis kialakulásának régóta vizsgált, de eddig ellentmondásos mechanizmusának tisztázásához. Módszerünk a modern sugárterápia és gyógyszeres kezelés paramétereinek és a beteg sajátosságoknak együttes számbavételével új információt szolgáltatott a különféle tényezők egymásra hatását illetően. Felhívta a figyelmet az életkor, a dózis és a szisztémás terápia, mint a radiogen tüdőkárosodás rizikó tényezőinek jelentőségére. Eredményeink alapján az eddigi gyakorlattal ellentétben, a tamoxifen sugárterápiával történő együtt adagolása elkerülendő, míg az aromatázgátlók a sugárterápiával egy időben, a taxán-alapú kemoterápia a sugárterápiát megelőzően megszorítás nélkül alkalmazható.

7. Igazoltuk, hogy a jelentősen kedvezőbb tüdőterhelés miatt előnyös hason fekvő helyzetben történő emlő besugárzás megfelelő gyakorlatszerzés után könnyen és megbízhatóan alkalmazható a mindennapi gyakorlatban.

8. Az emlőrákos betegek információigényéről és terápiás döntésben vállalt szerepével kapcsolatos eredményeink jól kiegészítik az elsősorban ausztrál és észak-amerikai munkacsoportok adatait; eddig kelet-közép európai hasonló vizsgálat nem történt. Ezért a nemzeti sajátosságok, különbségek elemzése nemzetközi érdeklődésre számot tartó eredmény.

6.2. Hazai jelentőségű eredmények

1. Elsőként elemeztük az emlőszűrés bevezetése után a primeren operábilis emlőrákok jellemzőit a potenciális új jellemzők (a detektálás módja és a mammográfiás megjelenés) tükrében

2. Elsőként számoltunk be tapasztalatainkról emlőrák miatt alkalmazott CT-alapú konformális besugárzás személyre szabott módszerét illetően nagyszámú beteg kezelése alapján.

6.3. Gyakorlati alkalmazás

1. Az új prognosztikus tényezők (mammográfiás kép, detektálási mód) minden napi gyakorlatban történő alkalmazása a személyre szabott és minél megfelelőbb ellátást szolgálja.
2. A TOP2A protein expresszió mint új prediktív tényező IHC vizsgálatának bevezetése az adjuváns vagy neoadjuváns kemoterápia megválasztását, a minél eredményesebb kezelést segíti elő. A meghatározás neoadjuváns kemoterápia előtt mindig, adjuváns kemoterápia előtt hormon receptor negativitás esetén javasolható.
3. A konformális emlőbesugárzás bevezetése a leghatékonyabb és lehetőleg mellékhatás-mentes besugárzást szolgálja. Az individuális pozicionálás további lehetőséget nyújt a célkitűzés megvalósításához. A módszer klinikai vizsgálata hozzájárult a lehetőség világszerte történő elterjedéséhez.
4. A radiogen tüdőkárosodás rizikó tényezőinek ismerete és számbavétele nagyon fontos. Óvatosság szükséges a mindennapi gyakorlatban a beteg életkora, a sugárterápiás terv alapján látható tüdő dózisterhelés és a szükséges gyógyszeres terápia vonatkozásában.
5. Saját módszerünk a tüdő denzitás változás mérésére könnyen és megbízhatóan alkalmazható különféle tüdő elváltozások követésére.

6. Az emlőrákos betegek legkevésbé megterhelő ellátása érdekében óvatosság szükséges a tájékoztatás és a terápiás döntésbe történő bevonás tekintetében: optimális megoldást a személyre szabott tájékoztatás és szerepvállalás biztosítása jelent.

7. 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.

A disszertációt megalapozó 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, Armatís 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, Uhercsak 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, Tanczos E, Thurzó L, Brodowicz T, Wagnerova M, Kahán Z. Tumor topoisomerase II alpha protein expression and outcome after adjuvant dose-dense anthracycline-based chemotherapy. 1. 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.

Egyéb közlemények

1. Láng J, Döbrönte Z, Kahán Zs, Varró V. 99mTc-MAP kit for measurement of human gastric mucosal blood flow. *Izotóptechnika* 1982; 25:173.
2. Döbrönte Z, Kahán Zs, Láng J, Sági I, Varró V. A gyomor nyálkahártya keringés mérése emberben 99mTc-4-metilaminoazofen clearance módszerrel. *Orv Hetil* 1983; 124:745-748.
3. Döbrönte Z, Kahán Zs, Baltás B, Láng J, Varró V. Nyombélfekélyes betegek gyomornyálkahártya-keringésének jellegzetességei és változása proximális szelektív vagotomia után. *Magyar Belorvosi Archivum* 1985; 38:44-50.
4. Döbrönte Z, Kahán Zs, Láng J, Csáti S, Varró V. Biológiai aktív anyagok hatása az emberi gyomornyálkahártya vérkeringésére és savtermelésére. *Kísérletes Orvostudomány* 1985; 37:125-135.
5. Döbrönte Z, Csáti S, Kahán Zs, Varró V. A neutrálvörös clearance értéke az emberi gyomornyálkahártya vérkeringésének vizsgálatában. *Magyar Belorvosi Archivum* 1985; 38:86-94.
6. Döbrönte Z, Kahán Zs, Baltás B, Láng J, Varró V. Changes in mucosal blood flow in patients with duodenal ulcer following proximal selective vagotomy (PSV). *Hepato-gastroenterol* 1986; 33:223-226.

7. Döbrönte Z, Kahán Z, Láng J, Varró V. Mucosal blood flow changes in the human stomach measured by the ^{99m}Tc-4-methylaminophenazone clearance technique. *Acta Medica Acad Sci Hung* 1987; 44:157-180.
8. Kahán Zs, Pikó B, Bali I, Karácsony G. Primer mediasztinális seminoma esete. *Magyar Onkológia* 1988; 32:269-274.
9. Kahán Zs, Fálkay Gy. Gonadotrop releasing hormon (Gn-RH) analóg alkalmazása emlőrákbetegségben. *Orv Hetil* 1990; 131:1033-1035.
10. Kahán Zs, Tóth I, Vecsernyés M. Kisdózisú aminoglutetimid kortikoszteroid nélküli alkalmazása emlőrákbetegségben. *Magyar Onkológia* 1991; 35:7-12.
11. Kahán Zs. Hormonterápia emlőrákbetegségben. *Gyógyszereink* 1991; 41:193-232.
12. Kahán Z, Tóth I, Vecsernyés M. Low-dose aminoglutethimide therapy without glucocorticoid administration. *Oncology* 1992; 49:31-34.
13. Kahán Z. Hormone therapy in breast cancer. *Therapia Hungarica* 1992; 40:154-162.
14. Kahán Z, Szűcs M, Vecsernyés M, Eckhardt S. Epidermal growth factor-like activity and epidermal growth factor-receptors in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26:41-47.

15. Kahán Zs, Szűcs M, Vecsernyés M, Eckhardt S. Human primér emlőtumorok epidermál growth factor-szerű- aktivitás (EGF-like activity) és epidermál growth factor-receptor (EGF-R) tartalmának meghatározása izotópos módszerrel. Magyar Onkológia 1993; 37:279-283.
16. Kahán Zs. Prognosztikus tényezők emlőrákban. Magyar Onkológia 1994; 38:15-19.
17. Balogh Á, Gábor G, Hajnal-Papp R, Hideghéty K, Kahán Zs, Ormándi K, Tószegi A. Az emlőrákbetegség multidiscplináris kezelése (Ellátási protokoll). Orv Hetil 1995; 136:771-776.
18. Kahán Zs. Gyógyszeres terápia emlőrákban. Gyógyszereink 1996; 46:73-78.
19. Kahán Zs. Az ösztrogén-receptor meghatározás és hormonfüggőség aktuális kérdései. (Ösztrogén receptor pozitivitás= hormondependencia?) Orv Hetil 1996; 137:2305-2308.
20. Kahán Z, Tószegi A M, Szarvas F, Gaizer G, Baradnay G, Ormos J. Recurrent phyllodes tumor in a man. Pathol Res Pract 1997; 193:653-658.
21. Kahán Zs. Paradigmaváltás az emlőrák kemoterápiás gyakorlatában. Magyar Onkológia 1997; 41:112-118.

22. 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.
23. 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.
24. Kahán Zs. A HER2 status klinika jelentősége emlőrákban. *LAM* 2001; 11:138-144.
25. Kahán Zs. Taxotere-Herceptin kombináció az emlőrák kezelésében. *Pathol Oncol Res* 2002; S3:25-28.
26. 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.
27. 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.

28. Kahán Zs, Thurzó L. Áttörés az emlőrák gyógyszeres prevenciója terén. Orv Hetil 2003; 144: 597-603.
29. Kahán Zs. Törekvések az emlőrák adjuváns szisztémás kezelésének individualizálására. Magyar Onkológia 2004; 48: 268-269.
30. Kahán Zs, Thurzó L. Hormonrezisztencia emlőrákban – a befolyásolás lehetőségei. Orv Hetil 2005; 146:731-737.
31. Zielinski C, Beslija S, Mrsic-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.
32. Uhercsák G, Kahán Zs. Biszfoszfonátterápia emlőrákban. Pathol Oncol Res 2005; S1:10-14.
33. 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.

34. 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.
35. 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, Kolozsvári 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.
36. 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.
37. Kahán Zs. Emlőrák az onkológiai gyakorlatban. *LAM* 2006; 16:739-746.
38. Tordai L, Kahán Zs. A docetaxel helye a korai emlőrák adjuváns kemoterápiájában. *Pathol Oncol Res* 2007; S2: 15-23.
39. Kahán Zs. Emlőműtéttől a HER2-státuszig, avagy a sebész szerepe a molekulárisan célzott terápiában *Magy Seb* 2007; 60:506-509.
40. 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.

41. Kahán Zs. Kiterjesztett adjuváns hormonterápia: Miért? Kinek? Mit? Meddig? *Magyar Onkológia* 2008; 52:225-226.

42. 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.

43. 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.

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

45. 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.

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

47. 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.
48. Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, Mauriac L, Cardoso F, Chang J, Panasci L, Ianiuli 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.
49. 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, Pläte 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.
50. Csenki M, Kahán Zs. Fulvesztrantterápia eredményezte teljes remisszió kiterjedt, tünetet adó áttétes emlőrák esetén. LAM 2010; 20:597-598.
51. 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.

52. 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 Apr;31(4):1431-6.

Idézhető absztraktok

1. Varro V, Dobronte Z, Kahan Z, Lang J. 1st clinical experience with Tc-99M-4-methylaminophenazone as a gastric-mucosal clearance substance. Hepato-Gastroenterol 1983; 30:75-76
2. Varro V, Dobronte Z, Kahan Z, Lang J. Measure of the blood-flow of the human gastric mucous-membrane with the aid of aminopyrine marked ny technetium. Gastroen Clin Biol 1983; 7:A90
3. Varro V, Dobronte Z, Kahan Z. Effects of various bioactive agents on gastric-acid secretion and mucosal blood-flow measured by the Tc-99M 4-methylaminophenazone /TC-MAP. Gastroenterology 1984; 86:1288
4. Kahan Z. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding protein (IGFBP)-3 and breast cancer (BC) risk: A synthetic case-control study. J Clin Oncol 2004; 22:9610
5. Varga Z, Kahan Z, Csenki M, Szabo J, Nikolenyi A, Boda K, Thurzo L. Korai tüdőkárosodás értékelése CT-denzitás méréssel. Magyar Onkológia 2005; 49:276
6. Csenki M, Hideghety K, Varga Z, Szabo J, Kahan Z, Thurzo L. Individual patient positioning for adjuvant breast irradiation. Radiother Oncol 2006; 81:698
7. Hideghety K, Kahan Z, Thurzo L, Gulyban A, Farkas R, Bellyei S, Esik O, Mitine C, Slosarek K. Interim report on clinical testing of a comprehensive solution for

patient positioning and immobilisation for high tech RT. Radiother Oncol 2006; 81:1065

8. Maraz A, Nagy Z, Vereb B, Hideghety K, Kahan Z, Szil E, Thurzo L. Introduction of large surface mask (LSM) and 3D conformal radiation technique (CRT) in the treatment of the neuroaxis (NA). Radiother Oncol 2006; 81:1066

9. Szabo J, Kahan Z, Fodor E, Nagy Z, Thurzo L, Hideghety K. Chestwall and breast immobilization for 3DCRT and IMRT. Radiother Oncol 2006; 81:1063

10. Fazekas OK, Uhercsak G, Varga Z, Nagy Z, Fodor E, Hideghety K, Kahan Z, Thurzo L. Loc-regionálisan előrehaladott gastricus carcinómában szenvedő betegek komplex kezelésével szerzett tapasztalataink. Magyar Onkológia 2007; 51:314

11. Gaal Sz, Hideghety K, Maraz A, Fazekas O, Vereb B, Torday L, Uhercsak G, Kahan Z, Bontovics J, Fodor E, Tiszlavicz L, Szentpali K, Simonka Z, Varga L, Hohn J, Lazar G, Thurzo L. Lokálisan előrehaladott rectumtumor neoadjuváns kezelésével elért eredményeink. Magyar Onkológia 2007; 51:320

12. Hideghety K, Nagy Z, Maraz A, Mezo T, Cselik ZS, Antal G, Kahan ZS, Thurzo L. Evolution of positioning/immobilisation for irradiation of the neuroaxis. Radiother Oncol 2007; 84:674

13. Lazar G, Takacs T, Paszt A, Szentpali K, Ormandi K, Lazar M, Palka I, Kahan Z. Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőcarcinoma sebészi kezelésében. Magyar Onkológia 2007; 51:354
14. Kelemen G, Lazar Gy, Ormandi K, Palka I, Thurzó L, Kahan Z. Szűréssel és szűrésen kívül felismert korai emlőrákok jellemzői. Orvostovábbképző Szemle 2008; 15:31
15. Maraz A, Fazekas O, Uhercsak G, Valicsek E, Torday L, Nikolenyi A, Lazar M, Hideghety K, Kahan Z, Thurzo L. Kezdeti tapasztalataink gyomorrákos betegek adjuváns kemoradioterápiájával (KRT). Orvostovábbképző Szemle 2008; 15:18
16. Nikolenyi A, Uhercsak G, Ormandi K, Voros A, Lazar G, Thurzo L, Kahan Z. Tapasztalataink primer szisztémás hormonterápiával (PSHT) emlőrákban. Orvostovábbképző Szemle 2008; 15:11
17. Torday L, Uhercsak G, Maraz A, Kahan Z, Thurzo L. Dihidropirimidin-dehidrogenáz-(DPD-) hiány talaján fellépett súlyos toxicitás kapecitabin monoterápia során. Orvostovábbképző Szemle 2008; 15:23
18. Uhercsak G, Kahan Z, Nikolenyi A, Thurzo L, Ormandi K, Voros A, Lazar G. Neoadjuváns kemoterápiával (NKT) szerzett korai tapasztalataink emlőrákban. Orvostovábbképző Szemle 2008; 15:10

19. Varga Z, Kahan Z, Hideghety K, Mezo T, Nikolenyi A, Thurzo L. Accuracy of patient repositioning during adjuvant breast radiotherapy in prone position. *Radiother Oncol* 2008; 88:192

20. Varga Z, Cserhati A, Boda K, Kahan Z, Thurzo L. Szisztémás kezelések szerepe a besugárzást követő tüdőkárosodás kialakulásában emlőtumoros betegek esetében. *Orvostovábbképző Szemle* 2008; 15:12

21. Brodowicz T, Steiner I, Beslija S, Ciuleanu TE, Inbar M, Krzakowski M, Kahan Z, Tzekova V, Vrbanc D. Time interval between final protocol approval (FPA) and inclusion of the first patient into randomized clinical trials (RCTs) performed by the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG): A 10-year experience. *J Clin Oncol* 2009; 27:6546

22. Lang I, Inbar M, Steger G, Greil R, Zvirbule Z, Beslija S, Kahan Z, Taskova V, Kaufmann B, Zielinski CC. Bevacizumab (Bev) combined with either capecitabine (X) or weekly paclitaxel (Pac) as first-line therapy for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (LR/MBC): the CECOG phase III TURANDOT trial. *EJC Suppl* 2009; 7:277-278

23. Varga Z, Hideghety K, Mezo T, Nikolenyi A, Thurzo L, Kahan Z. Individual positioning: A comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Cancer Res* 2009; 69:295

24. Varga Z, Cserhati A, Boda K, Thurzo L, Kahan Z. The role of systemic therapies in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Cancer Res* 2009; 69:288S
25. Kahan Z, Spanik S, Wagnerova M, Skacel T, Planko B, Fitzthum E, Lindner E, Soldatenkova V, Zielinski CC, Brodowicz T. Health-related quality of life (HQOL) and early survival outcome of the randomized adjuvant dose-dense (dd) FEC75 vs. FEC90 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:e11058
26. Lang I, Inbar M, Steger G, Greil R, Zvirbule Z, Beslija S, Kahan Z, Taskova V, Kaufmann B, Zielinski CC. Bevacizumab (Bev) combined with either capecitabine (X) or weekly paclitaxel (Pac) as first-line chemotherapy (CT) for HER2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer (LR/MBC): Preliminary safety data from the CECOG phase III TURANDOT trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1126
27. Lang I, Inbar M, Greil R, Kahan Z, Beslija S, Steger GG, Stemmer SM, Zvirbule Z, Kaufman B, Zielinski C. Safety subgroup analyses from the CECOG phase III TURANDOT trial: First-line bevacizumab (BEV) in combination with capecitabine (X) or paclitaxel (P) for Her2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (LR/MBC). *Ann Oncol* 2010; 21:98
28. Ciuleanu T, Nikolic V, Shacham-Shmueli E, Vrbanc D, Plate S, Mrcic-Krmpotic Z, Kahan Z, Purkalne G, Brodowicz T, Zielinski C. Cetuximab weekly (Q1W) versus every two weeks (Q2W) plus FOLFOX4 as first-line therapy in patients

(PTS) with k-ras wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (MCRC). Ann Oncol 2011; 22:v22

29. Dobronte Z, Kahan Z, Lang J, Sagi I, Varro V. 99mTc-aminopyrine clearance technique for estimating gastric mucosal blood flow in man. Hepato-Gastroenterol 1980; 27:E4.6

30. Kahan Z, Capony F, Rochefort H, Braulke T. Mannose-6-phosphate dependent Cathepsin D-binding sites in human breast cancer. Eur J Cancer 1994; 30:S44

31. Kahan Z, Gabor G, Hideghety K. Alacsony dózisú aminoglutetimid kezelés és dózisemelés hatása előrehaladott emlőrák-betegségben. Magyar Onkológia 1995; 39:111

32. Kahan Z. IGF-II/Mannóz-6-foszfát receptorok meghatározása primer humán emlőrák mintákban. Magyar Onkológia 1995; 39:180

33. Kahan Z, Uhercsak G, Thurzo L. Első tapasztalataink előrehaladott neuroendokrin tumoros betegek Sandostatin LAR kezelésével. Magyar Onkológia 2001; 45:272

34. Pap E, Varga Z, Kahan Z, Thurzó L. Kezelési eredményeink előrehaladott nyelőcső tumoros betegek chemo- és sugárterápiájával. Magyar Onkológia 2001; 45:289

35. Valicsek E, Maraz A, Kahan Z, Thurzo L. Első tapasztalataink áttétes colorectalis rákos betegek Campto-kezelésével. Magyar Onkológia 2001; 45:312
36. Kahan Z, Varga K, Thurzo L. Emlőrákos betegek tájékoztatási igénye és szerepvállalási készsége. Magyar Onkológia 2002; 46:48
37. Foldesi I, Kahan Z, Nyari T, Thurzó L, Pal A. Hormonszint-változások áttétes emlőrákos betegek aromatázgátló kezelése alatt. Magyar Onkológia 2003; 47:257
38. Kahan Z. A nem tapintható emlőrák ellátása. Magyar Onkológia 2003; 47:271
39. Kahan Z, Uhercsak G, Hajnal-Papp R, Boda K, Thurzo L. Dose-dense sequential adriamycin-paclitaxel-cyclophosphamide (A-T-C) chemotherapy in high-risk early breast cancer. Eur J Cancer 2003; 39:S122
40. Kahan Z, Varga Z, Csenki M, Szil E, Balogh A, Gyulai Z, Mandi Y, Thurzo L. Radiation pneumonitis in early breast cancer patients: effects of systemic treatments. EUR J CANCER 2003; 39:S131
41. Kahan Zs, Gardi J, Foldesi I, Ormandi K, Hoffman Cs, Nyari T, Thurzo L. IGF-I, IGFBP-3, inzulin és emlőrákrizikó. Magyar Onkológia 2003; 47:270
42. Kahan Zs, Varga Z, Csenki M, Szil E, Balogh A, Gyulai Zs, Mandi Y, Thurzo L. Radiogen pneumonitis korai emlőrákos betegek sugárkezelése után: a szisztémás kezelések hatása. Magyar Onkológia 2003; 47:270

43. Lazar Gy, Ormandi K, Szentpali K, Paszt A, Lazar M, Hajnal Papp R, Pavics L, Kahan Z, Balogh A. Nem tapintható emlőelváltozások eltávolítása radioizotópos jelöléssel egyidejű őrszem nyirokcsomó biopsziával kombinálva. Magyar Onkológia 2003; 47:280
44. Uhercsak G, Kahan Z, Hajnal-Papp R, Boda K, Thurzo L. Szekvenciális Adriamycin-Taxol-Cytosan kemoterápia nagy rizikójú korai emlőrákban. Magyar Onkológia 2003; 47:326
45. Zielinski C, Beslija S, Mrsic-Krmpotic Z, Welnicka-Jaskiewicz M, Wiltschke C, Kahan 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: Demographics of a randomized, multicenter phase III trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). J Clin Oncol 2003; 21:26
46. Kahan Z, Gardi J, Foldesi I, Hajnal-Papp R, Ormandi K, Lazar Gy, Nyari T, Thurzo L. Az emelkedett keringő IGF-I, IGFBP-3 és tesztoszteron hormondependens emlőrák kialakulását jelzi előre: eset-kontroll tanulmány. Magyar Onkológia 2005; 49:37
47. Kahan Z, Varga K, Dudas R, Nyari T, Thurzo L. Az emlőrákos nők ellátása során tanúsított kollaboratív/aktív részvétel önmagában nem, de a betegek igénye

szerinti konzultáció eredményesen mérsékli a szorongást. Magyar Onkológia 2005; 47:39

48. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Boda K, Thurzo L. Korai tüdőkárosodás emlőrákos betegek konformális adjuváns besugárzását követően. Magyar Onkológia 2005; 49:267

49. Saqqa M, Hideghety K, Gaal Sz, Varga Z, Heim A, Fazekas O, Kahan Zs, Szil E, Thurzo L. Application of the CT-simulator in radiotherapy. Magyar Onkológia 2005; 49:273

50. Saqqa M, Kahan Z, Palka I, Varga Z, Thurzo L. The analysis of the expression of PR and HER-2 in ER-positive invasive breast cancer samples in relation to the age of the patients. Magyar Onkológia 2005; 49:77

51. Szabo J, Gaal Sz, Cserhati A, Csenki M, Heim A, Kahan Z, Hideghety K, Thurzo L. Tapasztalataink termoplasztikus maszk-rögzítéssel. Magyar Onkológia 2005; 49:275

52. Orosz Zs, Jani N, Kahán Zs, Gábor G, Hadijev J, Cserni G, Kulka J, Sulyok Z, Lázár Gy, Diczházi Cs, Fodor J, Polgár Cs. In situ ductalis emlőcarcinomák (DCIS) multicentrikus klinikopatológiai elemzése. Magyar Onkológia 2007; 51:376

Könyv és könyvfejezet

1. Kahán Zs., Bordás P.: Emlőrák – ma. Springer-Verlag, Budapest, 1996.
2. Kahán Zs.: Daganat diagnosztika. Tünetek, labor, markerek. (In: Az Onkológia Alapjai, Medicina, Budapest, 1996) Szerk. Ádány R, Kásler M, Ember I, Kopper L, Thurzó L
3. Kahán Zs, Kovács Zs: A daganatos betegek életminősége. (In: Onkopszichológia a gyakorlatban, pp 309-320., Medicina, Budapest, 2006) Szerk. Horti J, Riskó Á
4. Kahán Zs. Az emlőrák gyógyszeres kezelése. (In: Oncoupdate, Melania, Budapest, 2004) Szerk. Bodoky Gy.
5. Kahán Zs. Az emlőrák gyógyszeres kezelése. (In: Oncoupdate, Melania, Budapest, 2007) Szerk. Bodoky Gy.
6. A normális szövetek károsodása sugárkezelés alatt: tolerancia és kockázatcsökkentés. Tudományos bizonyítékokra alapozott irányelvek. Magyar Sugárterápiás Társaság, Budapest, 2007. Szerk. Kahán Zs.
7. Breast cancer, a heterogeneous disease entity. The very early stages. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2011. Szerk. Kahán Z, Tot T.

8. Kahán Zs. Emlőrák (In: Daganatos betegségek. Springmed, Budapest, 2007)

Szerk. Nagykálnai T.

9. Láng I, Kahán Zs, Horváth Zs, Köves I, Fodor J, Polgár Cs. Emlőrák (In:

Klinikai Onkológia, Medicina, Budapest, 2011) Szerk. Kásler M.

Összesített impakt faktor: 240,6

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

Összes idézettség: 486 (ebből önidézés: 236)