

A metaplasztikus emlődaganat retrospektív elemzése

KOLOSSVÁRY KINGA^{1,3}, NAGY RÉKA^{1,3}, PAPP ESZTER^{2,3}, SÁVOLT ÁKOS^{3,4}, TÓTH ERIKA^{2,3}, RUBOVSZKY GÁBOR^{1,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, ²Daganatpatológiai Központ, ³Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, ⁴Emlő- és Lányrés Daganatsebészeti Osztály, Budapest

Levezései cím:

Kolossváry Kinga, Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., e-mail: kolossvary.kinga@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2024. július 1.

Elfogadva:

2024. július 12.

A metaplasztikus emlődaganat egy ritka, agresszív, legmagasabb arányban receptorstátuszát tekintve tripla-negatív, dedifferenciált malignitás, melynek kemoterápiára adott válasza elmarad a többi invazív emlődaganathoz képest. A WHO 2000 óta tekinti külön entitásnak az emlődaganatok között. Tekintettel a daganat kiemelkedően rossz prognózisára, minél több retro- és prospektív vizsgálatra van szükség, hogy adatokkal alátámasztva a leghatékonyabb kezelési stratégiát állítsuk fel a teljes túlélés növelése érdekében. Kutatásunk célkitűzése az Intézetünkben 2012. 01. 01. és 2023. 02. 28. között kezelt 77 metaplasztikus emlődaganatos beteg retrospektív elemzése volt. A betegek leíró statisztikáját követően 15 neoadjuváns és 14 palliatív kemoterápiában részesülő beteg kezelésre adott patológiai és klinikai válaszát vizsgáltuk. A neoadjuváns kezelés során összesen egy esetben értünk el komplett remissziót. A palliatív kezelés során jelentősebb terápiás hatást taxán- vagy kapecitabinalapú kezelés mellett észleltünk. Emellett az intézetünkben kezelt metaplasztikus emlődaganatos betegek teljes és progressziómentes túlélését hasonlítottuk össze a nemzetközi szakirodalommal. A kutatási eredményeket mind intézetünkben, mind a nemzetközi szakirodalomban a betegpopuláció kis esetszáma limitálja. Kutatásunkban, hasonló esetszámokkal a nemzetközi adatokhoz közelítő eredményeket kaptunk, ezzel alátámasztva és segítve e ritka daganat leghatékonyabb kezelési stratégiájához szükséges adatok gyűjtésének, további kutatásának megalapozását. *Magy Onkol* 68:269-275, 2024

Metaplastic breast tumour is a rare, aggressive, mostly triple-negative, dedifferentiated malignancy, which poorly responds to chemotherapy compared to other invasive breast tumours. Since 2000, the WHO has considered it as a separate entity among breast tumours. Given the extremely poor prognosis of the tumour, more studies are needed to establish the most effective treatment strategy supported by data to increase overall survival. The objective of our research was a retrospective analysis of 77 patients with metaplastic breast cancer treated between 01.01.2012 and 28.02.2023 at our institute. Following the descriptive statistics of the patients, the pathological or clinical response was examined in cases of 15 patients treated with neoadjuvant and 14 patients with palliative chemotherapy. Finally, we compared the overall and progression-free survival of metaplastic breast cancer patients treated at our institute with those described in the international literature. The research results, both at our institute and in the literature, are limited by the small number of cases. In our research, with similar numbers of cases as many other investigations, we obtained results close to international data, thereby supporting the collection of data and further research necessary for the most effective treatment strategy for this rare tumour.

*Kolossváry K, Nagy R, Papp E, Sávolt Á, Tóth E, Rubovszky G. Retrospective analysis of metaplastic breast cancer cases. *Magy Onkol* 68:269-275, 2024*

Kulcsszavak: emlődaganat, metaplasztikus, ritka, kemoterápia

Keywords: breast neoplasms, chemotherapy, metaplastic, rare

BEVEZETÉS

A metaplasztikus emlődaganat (MpBC) egy ritka, agresszív jellegű mutató malignus betegség, amelyet a többi emlődaganattal összehasonlítva kifejezetten rossz prognózis jellemez. A daganat hormonstátusza legnagyobb százalékban tripla-negatív (TNBC), ugyanakkor kemorezisztensebb, mint egyéb invazív, tripla-negatív emlődaganatok, így a túlélési adatok is elmaradnak hozzájuk képest [1].

Az invazív emlődaganatok 1%-át alkotja [2]. 1973-ban írták le először, majd 2000-ben fogadta el a WHO különálló emlődaganat-alcsoportnak [3], amely meghatározó jellemzője két szövettani sejttypus, hám- és mezenhimális eredetű komponens együttes jelenléte. Utóbbi sejtpopuláció vélhetően az előző, mirigyhámsejttypus átalakulása révén keletkezik. A különböző sejttypusokat alapul véve a WHO 2019-ben legújabb szövettani besorolásában 6 altípust különít el: [1] alacsony malignitású mirigy- és laphámsejtes karcinóma, [2] kötőszöveti jellegű metaplasztikus karcinóma, [3] laphámsejtes karcinóma, [4] orsósejtes karcinóma, [5] metaplasztikus karcinóma heterogén mezenhimális differenciációval (pl. porcszerű, izomszerű, csont), [6] kevert metaplasztikus karcinóma [4].

Teljesexom-szekvenálás alapján úgy gondolják, hogy a daganatsejtek egy sejtvonalból származnak, és az eltérő fenotípusok kialakulásáért epigenetikai folyamatok lehetnek felelősek [5]. Az MpBC genomikai és proteomikai profilja eltér a többi emlődaganat ilyen jellegű tulajdonságaitól. Emellett az MpBC-altípusok is különbözőek egymástól ebben a vonatkozásban. A nem metaplasztikus emlődaganatokhoz hasonlítva kiemelhető a szomatikus mutációk magasabb száma, a fokozott proliferáció és kemorezisztencia (pl. a PI3K/AKT jelátvitel fokozott aktivációja), az onkogenézist gátlók inaktivációja (BRCA1-mutáció), az epiteliális-mezenhimális átalakulás előtérbe kerülése, a sejt migráció és invazivitás fokozódása, valamint az immun-mikrokörnyezet kedvezőtlen alakulása (PD-L1 fokozott expressziója) [6].

Ezek a biológiai tulajdonságok részben magyarázzák, hogy az MpBC miért mutat szignifikánsan rosszabb prognózist más invazív emlőrákaltípusokkal összehasonlítva [7]. A lokális MpBC 5 éves teljes túlélése 39% és 93%, a lokoregionális recidíva és a távoli recidíva aránya 28% és 57%

között mozog egyes tanulmányokban [8, 9]. A kedvezőtlen prognózist súlyosította a magasabb életkor (>50 év) és a primer tumor nagyobb mérete (>3–5 cm) [10]. Az MpBC-alcsoportokat tekintve az alacsony malignitású mirigy- és laphámsejtes és a kötőszöveti jellegű altípusok lényegesen kedvezőbb lefolyásúak, mint a magas malignitású laphámrák vagy az orsósejtes karcinóma [11]. A hormonreceptor-státusz nem volt szignifikáns prognosztikai tényező a teljes túlélés szempontjából a metaplasztikus emlődaganatos betegek körében, a pozitív hormonreceptor-státusz esetén is rosszabb túléléssel társult más típusú invazív karcinómákhoz képest [12].

Az MpBC kuratív kezelésének elsődleges formája a sebészi reszekció, amely során a sebészeti kezelési irányelvek azonosak az invazív karcinómákra vonatkozókkal [13]. Több tanulmány is kimutatta, hogy a posztoperatív sugárterápia is hozzájárul a jobb teljes és progressziómentes túléléshez [14–16]. Az MpBC szisztémás kezelésre adott válasza változatos az eddigi tanulmányok szerint, így egyelőre egyértelmű kezelési protokoll nem ismert. Jelenleg az amerikai NCCN-irányelv a laphám eredetű invazív emlőkarcinóma terápiás protokollját ajánlja a metaplasztikus emlődaganat kezeléséhez [6, 17]. Pillanatnyilag korlátozottan állnak rendelkezésre eredmények a szisztémás terápia kezelési hatásosságára vonatkozóan [7]. A retrospektív tanulmányok azt mutatták, hogy az MpBC rezisztens a más tripla-negatív emlőrákoknál alkalmazott szisztémás terápiás szerekkel szemben [18, 19]. A kismértékű hatékonyság többek között a daganat heterogenitásával függhet össze [13]. Az MpBC-ben az onkoproteinek fokozott és változatos expressziója és a tumorsuppresszorok inaktivációja magyarázhatja a daganat diverz fenotípusát és relatív kemorezisztenciáját [6].

Az MpBC genomikai és proteomikai jellegzetességeinek feltérképezése intenzív kutatás tárgya, amely több célzott (pl. EGFR, mTOR, AKT, PI3K és MAPK útvonalak, PD-1/PD-L1) gyógyszerterápiás vizsgálat kezdeményezéséhez vezetett [20–24]. Ezek az alkalmazások még nem érintik a klinikai gyakorlatot.

Jelen kutatásunk célja az intézetünkben 2012. 01. 01. és 2023. 02. 28. között metaplasztikus emlődaganat diagnózisával kezelt betegek adatainak retrospektív elemzése volt. Ennek során a betegek klinikai jellemzésén túl a kezelések hatásosságát vizsgáltuk.

Rövidítések:

AKT: proteinkináz B, **CBR:** clinical benefit rate, **CR:** complete remission, **DMFS:** distant metastasis free survival, **DP:** disease progression, **EGFR:** epidermal growth factor receptor, **LVI:** limfóvaszkuláris invázió, **MAPK:** mitogen activated protein kinase, **MpBC:** metaplasztikus emlődaganat, **mTOR:** mechanistic target of rapamycin, **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network, **NCDB:** National Cancer Database, **OS:** overall survival, **PD-L1:** programmed death ligand 1, **PI3K:** foszfatidilinozitol-3-kináz, **PR:** parciális remisszió, **SD:** stable disease, **SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results, **TNBC:** tripla-negatív emlődaganat (triple-negative breast cancer), **WHO:** World Health Organization

MÓDSZEREK

Kutatásunk beavatkozással nem járó retrospektív kohorsz-vizsgálat. Az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyását követően kezdtük meg az adatgyűjtést (21679-2/2016/EKU). A vizsgálatba azok az intézetünkben ellátott betegek kerültek beválogatásra, akiknél a 2012. 01. 01. és 2023. 02. 28. közötti időszakban a patológus által metaplasztikus emlődaganat került leírásra. A betegeknél preoperatív rutin emlővizsgálatok történtek. A daganat diagnózisa az emlőből vett tumor szövettani

eredményén alapult. Az adatok feldolgozását követően, 2024 májusában patológiai másodvéleményt kértünk a daganatok metaplasztikus jellegének megerősítésére. Az ismételt patológiai elemzés a kutatásba bevett összes szövettani mintát metaplasztikus emlőkarcinómának véleményezte. Az adatgyűjtéshez az intézetünk elektronikus adatbázisából (Medworks) nyerhető klinikai betegadatokat használtuk fel. A betegcsoport jellemzésére a demográfiai adatokon túl klinikai adatokat (tumorméret és kiterjedés, szövettan, daganat receptorstátusza, műtéti és/vagy kemoterápiás jellemzők) gyűjtöttünk (független változók). A kutatásunkban vizsgált betegek sugárkezelési adataira a jelen tanulmányban nem tértünk ki. Ezt követően kimeneti vagy függő változóként a távoli metasztázisok megjelenését, a szisztémás kezelésre adott klinikai és patológiai válasz (neoadjuváns kezelés esetén a műtéti mintából, patológus által leírt regressziós grádus, palliatív kemoterápia esetén a klinikai hatékonyságot legalább 6 hónapon keresztül, a RECIST 1.1 definíciói szerint értékeltük) jellemzőit, valamint a teljes és progressziómentes túlélést elemeztük. Az általunk vizsgált betegek közül összesen 13 esetben volt értékelhető adat a palliatív terápiával kapcsolatban, akik egy vagy több vonalban is részesültek, így 29 kezelés terápiás válaszát vizsgáltuk.

A statisztikai feldolgozás során az egyes csoportjellemzők számát és százalékos előfordulását közöltük. Folyamatos változók esetén az átlag és szórás értékeit adtuk meg. Túlélési elemzésünket a Kaplan–Meier-eljárásra alapoztuk, STATA 13 statisztikai program segítségével végeztük el.

EREDMÉNYEK

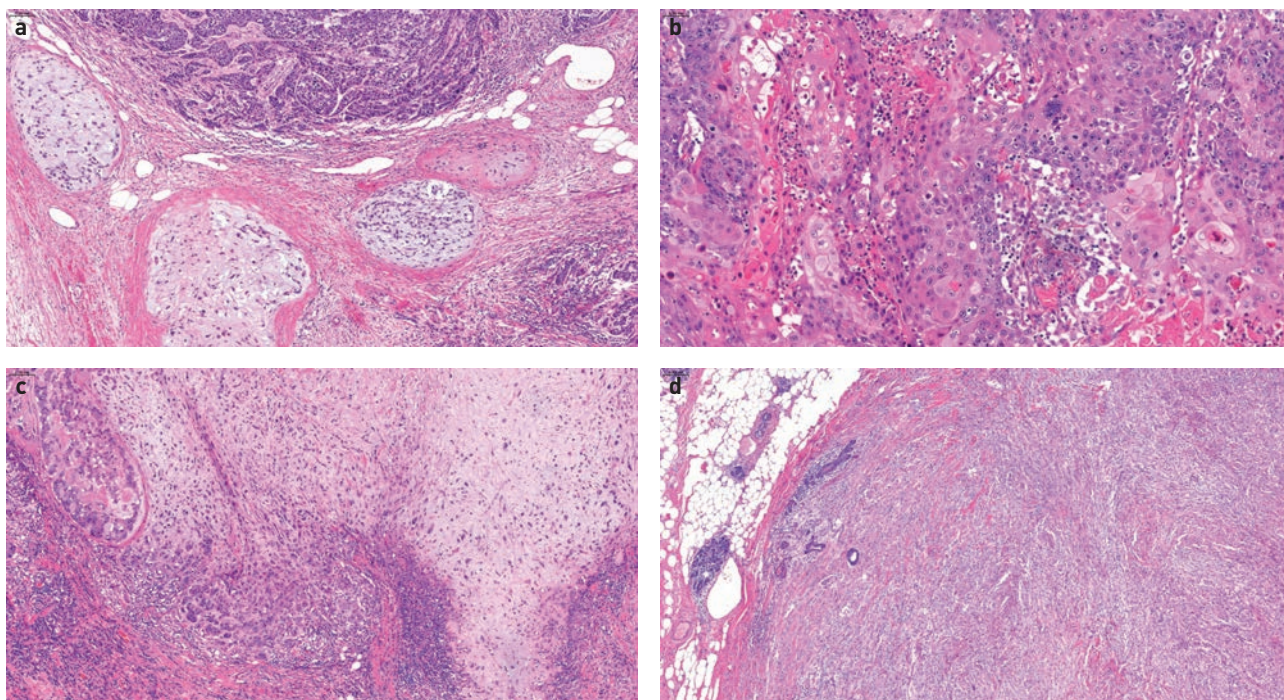
A 2012. 01. 01. és 2023. 02. 28. közötti időszakban 77 metaplasztikus emlődaganatban szenvedő beteget azonosítottunk. A betegek klinikai és patológiai jellemzőit az 1. táblázatban tüntettük fel. Tekintettel a nagy részben 2019 előtti mintákra, a szövettani besorolást a korábbi patológus által leírt beosztás alapján csoportosítottuk. A különböző szövettani típusok képeit az 1. ábrán demonstráljuk. A lokális recidíva és távoli metasztázisok eloszlási gyakoriságát a 2. táblázatban ábrázoljuk.

Vizsgáltuk a különböző szisztémás kezelésekre adott választ. Tizenöt betegnél került sor műtétet megelőzően neoadjuváns kezelésre, míg negyvennyolc beteg a daganatkiújulás esélyének csökkentése érdekében adjuváns terápiában részesült. Közülük hat betegünk neoadjuváns és adjuváns terápiát is kapott. Palliatív kemoterápiában tizenegy beteg részesült, ebből három beteg *de novo* kapott palliatív kezelést, tizenegy pedig relapszus után. Az intézetünkben metaplasztikus emlődaganat miatt kezelt betegek közül hatan semmilyen gyógyszeres kezelést nem kaptak.

A neoadjuváns kezelés során hat beteg csak antraciklin-, kettő csak taxán-, hét antraciklin-taxán alapú (két esetben karboplatin hozzáadva) kemoterápiában részesült. Legalább hat ciklus (tizennyolc hét) kezelést kilenc beteg kapott, öt esetben elégtelen tumorválasz miatt előre hozott műtétre

1. TÁBLÁZAT. A metaplasztikus emlődaganattal kezelt betegek és betegségük klinikai és patológiai jellemzői

Betegek száma (n)	77
Életkor a diagnóziskor (átlag±SD)	61±11
Menopauzális státusz diagnóziskor	n (%)
premenopauza	5 (6,5)
posztmenopauza	61 (79,2)
nem ismert	11 (14,3)
Oldaliság	n (%)
bal	45 (58,4)
jobb	32 (41,6)
Patológiai tumorméret (mm): átlag±SD	27,6±18,2
<20 mm	23 (29,9)
>20 mm	49 (63,6)
nem ismert	5 (6,5)
Nyirokcsomóstátusz	n (%)
pozitív	21 (27,3)
negatív	51 (66,2)
nem ismert	5 (6,5)
Nottingham szövettani grádus	n (%)
I.	1 (1,3)
II.	12 (15,6)
III.	57 (74)
nem ismert	7 (9,1)
Szövettani típus	n (%)
laphám	20 (26)
orsósejtes	12 (15,6)
mátrixtermelő	17 (22,1)
kevert	22 (28,6)
nem ismert	6 (7,8)
Limfóvaszkuláris infiltráció	n (%)
igen	28 (36,4)
nem	32 (41,6)
nem ismert	17 (22,1)
Mikrokalcifikáció	n (%)
igen	21 (27,3)
nem	24 (31,2)
nem ismert	32 (41,6)
Mitózisindex (mitózis/10 NNL) átlag (min.–max.)	27 (2–100)
Ki-67 osztódási ráta (%) (átlag±SD)	44,3±25,8
Receptorstátusz	n (%)
ER	
pozitív	10 (13)
negatív	64 (83,1)
nem ismert	3 (3,9)
PR	
pozitív	7 (9,1)
negatív	67 (87)
nem ismert	3 (3,9)
HER2	
pozitív	4 (5,2)
negatív	70 (90,9)
nem ismert	3 (3,9)
Tripla-negatív	60 (77,9)



1. ÁBRA. A metaplasztikus emlődaganat altípusainak szövettani képe – saját anyag. a) Kondroid irányú differenciáció, b) laphám irányú differenciáció, c) mátrixtermelő-kondroid irányú differenciáció, d) orsósejtes forma

került sor. Az utóbbi csoportban, két esetben a patológiai feldolgozás progresszív betegséget véleményezett. A terápiára adott válaszokat a patológus által, a műtéti mintából leírt regressziós grádus alapján a 3. táblázatban jelenítjük meg. A tizenöt, neoadjuváns kemoterápiában részesülő beteg közül összesen egy esetben következett be komplett remisszió, míg nyolc esetben (53,3%) parciális remisszió.

Hetvenöt beteg adatai alapján emlőmegtartó műtét 50 esetben (66,7%) volt lehetséges. Masztektómia 25 esetben (33,3%) történt. Két betegnél nem állt rendelkezésünkre műtéti adat.

2. TÁBLÁZAT. A lokális recidíva és távoli metasztázisok eloszlási gyakorisága

Metasztázisok eloszlási gyakorisága (n=21)	n (%)
Tüdő	16 (76,2)
Máj	2 (9,5)
Csont	4 (19)
Központi idegrendszer	1 (4,8)
Pleura	3 (14,3)
Lokoregionális recidíva	3 (14,3)
Kután	1 (4,8)
Ellenoldali emlő	1 (4,8)

3. TÁBLÁZAT. Neoadjuváns kemoterápiára adott patológiai válasz TR/NR jelrendszer szerinti beosztás által meghatározott regressziós grádus alapján

Neoadjuváns kemoterápia hatása (n=15)	n (%)
Komplett remisszió – pCR (TR1/NR1)	1 (6,7)
Parciális remisszió – pPR (TR2a-b/NR1-2)	8 (53,3)
Stabil betegség – SD (TR2c/NR3)	3 (20)
Progresszív betegség – PD (TR+/NR4)	1 (6,7)
Nincs patológiai adat	2 (13,3)

A palliatív kemoterápia hatékonyságát a klinikai haszon arányának megadásával vizsgáltuk. A tizennégy áttétes beteg közül összesen tizenhárom beteg esetében volt értékelhető adat a kemoterápia hatékonyságáról. Az összesen 29 palliatív kezelés részleteit a 4. táblázatban tüntettük fel.

Végezetül Kaplan–Meier-görbén ábrázoltuk a metaplasztikus emlődaganatban szenvedő betegeink teljes, illetve távoli áttétől mentes túlélését (2. ábra). Az 5 éves DMFS 73%-nak, míg az OS 86%-nak adódott.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban 77, metaplasztikus emlődaganattal diagnosztizált beteg adatait dolgoztuk fel, ami az esetszámot tekintve a nemzetközi szakirodalomban leírt betegpopulációkkal

4. TÁBLÁZAT. Palliatív kemoterápiára adott terápiás válasz – 13 értékelhető beteg, 29 kezelés

Kemoterápia/célzott kezelés	Terápiás vonal			Terápiás válasz			Kombináció PR/SD-ben	Válaszadási arány – PR, SD/összes eset (%)	PFS (hónap)
	Elsővonal	Másodvonal	Többed-vonal	PR	SD	PD			
Taxánalapú	12	1	1	3	2	9	VEGF-gátló (bevacizumab)	5/14 (35,7)	6–30 hó
Antraciklinalapú	1	1	0	0	0	2	–	0/2 (0,0)	–
Platinaalapú	3 (taxán mellett)	1	1 (taxán mellett)	0	0	5	–	0/5 (0,0)	–
5-FU-alapú	0	5	4	0	2	7	–	2/9 (22,2)	6–9 hó
PARP-gátló (olaparib)	0	1	0	0	1	0	–	1/1 (100)	6 hó
CDK 4/6 gátló (palbociklib)	0	0	1	1	0	0	aromatáz-gátló (exemesztán)	1/1 (100)	14 hó

összevetve jelentős. Tekintettel a malignitás ritka előfordulására, a kutatások jelentős része esetleírásokból, retrospektív, egy vagy több intézményben kezelt betegek adatait tartalmazó vizsgálatokból származnak. Emellett a nemzetközileg ismert nagy adatbázisok megjelenése (SEER, NCDB) további segítséget nyújt a betegség közelebbi megértéséhez (6).

A vizsgálatunk során kapott eredmények jól illeszkednek a nemzetközi közleményekben közöltekhez. Az általunk vizsgált betegek átlagos életkora diagnóziskor 61 év volt, ami összhangban van egy összefoglaló tanulmány hasonló adatával, amely szerint 49–61 év között fedezik fel a betegséget (6).

A legtöbb, metaplasztikus emlődaganattal foglalkozó vizsgálat a betegek nagyobb arányában posztmenopauzális megjelenésről számol be (25, 26). Az intézetünkben vizsgált betegek közül 61 (79,2%) páciens volt posztmenopauzális státuszú, ami szintén megerősíti a betegség késői előfordulását.

A daganat klinikai jellemzőinél kiemelendő, hogy számos tanulmányban nagyobb százalékban számoltak be nyirokcsomó-negatív megjelenésről, mint pl. egy jordániai vizsgálatban, ahol ez a változó 64,2%-nak adódott (27). Vizsgálatunk esetében 66,2%-ban nyirokcsomó-érintettség nem volt kimutatható.

Intézetünkben a daganatok 74%-a a Nottingham szövettani beosztás szerint grádus III-as volt, hasonlóan egy nemzetközi publikációhoz, amelyben 70%-os arányról számolnak be (28). Vizsgálatunkban legnagyobb százalékban (28,6%) kevert szövettani altípus volt kimutatható, ami megfelel egy amerikai tanulmányban közölt adatnak (29).

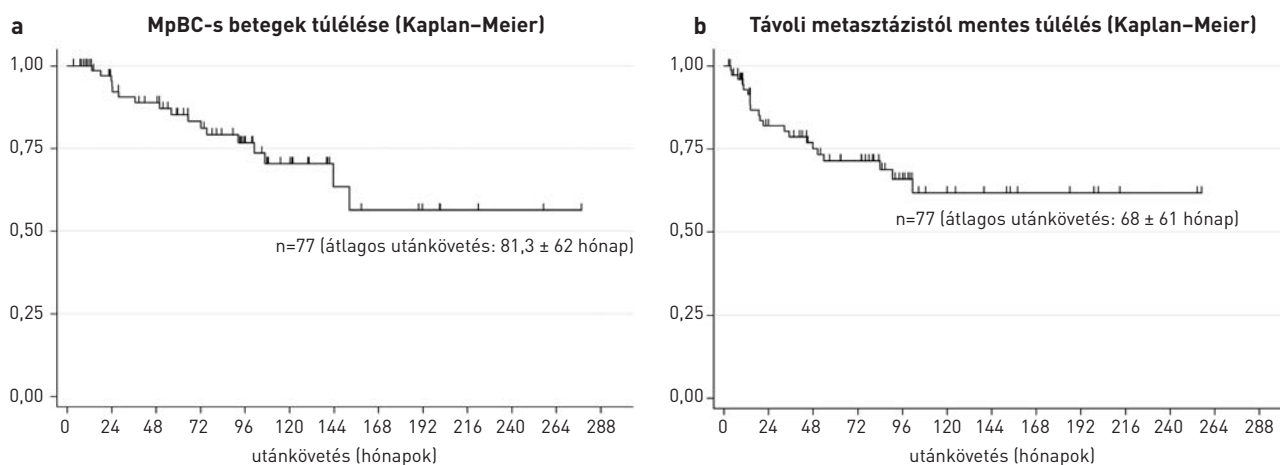
A metaplasztikus emlődaganatok kezelésének nehézségei háttérben a tripla-negatív receptorstátusz is kiemelkedő szerepet játszik, hiszen jelentősen korlátozza a terápiás lehetőségeket. A nemzetközi szakirodalomban ennél a betegpopulációnál legnagyobb százalékban tripla-negatív re-

ceptorstátusz előfordulásáról számoltak be (6). Az általunk vizsgált betegek között a TNBC aránya 77,9% volt.

Tekintettel a retrospektív vizsgálatunkra, további immunhisztokémiai vizsgálatok nem történtek, illetve betegeinknél molekuláris patológiai vizsgálatokat sem végeztek el minden esetben, így következtetéseket nem tudunk levonni ezzel kapcsolatban. A közelmúltban megjelent összefoglaló tanulmány 46%-os PD-L1-expresszióról számolt be MpBC esetén, míg az egyéb tripla-negatív invazív emlődaganatoknál ez az arány 40% körül van. Molekuláris támadáspontok lehetőségeinek feltérképezésére további kutatások szükségesek, a minél specifikusabb, egyénre szabott terápia protokolljának kidolgozása érdekében.

A vizsgált betegpopulációnk esetében a daganat leggyakrabban a tüdőbe (76,2%) adott távoli áttétet, majd második helyen a csontokba (19%). Ezt a jellemző eloszlási gyakoriságot több különböző nemzetközi esettanulmány eredményei is alátámasztották (6, 27).

A betegeink klinikai jellemzésén túl a kemoterápiára adott válasz hatékonyságát is vizsgáltuk. A tizenöt neoadjuváns kezelést a műtéti mintából leírt regressziós grade alapján jellemeztük. Összesen egy esetben értünk el komplett remissziót, antraciklin-taxán-platina alapú kombinált kezelés következtében. Egy retrospektív vizsgálatban 10% körül érték el pCR-t, legalább 20–30%-kal elmaradva az egyéb szövettanú TNBC-hez képest (30). Egy platina-antraciklin alapú neoadjuváns kezelés esetében számoltak be komplett remisszióról (31). A Mayo Klinikán végzett vizsgálatban tizenhét, metaplasztikus emlődaganatban szenvedő beteg taxánalapú neoadjuváns kezelése két esetben ért el pCR-t (32). Az általunk vizsgált, műtetet megelőző kezelésben részesülő tizenöt beteg körében öt esetben adott a daganat később távoli metasztázist. A kis esetszámú metaplasztikus emlődaganat közelebbi megismerése érdekében és a hatékony kezelési



2. ÁBRA. A metaplasztikus emlődaganattal kezelt betegeink teljes, illetve metasztázismentes túlélése Kaplan–Meier-görbén. a) Teljes túlélés, b) távoli metasztázistól mentes túlélés

protokoll kialakításához fontos, hogy a neoadjuváns kezeléssel kapcsolatos tapasztalatokat prospektív vizsgálatok keretein belül rögzítsük és tudományos közlésként ismertessük [33].

A palliatív kemoterápia vonatkozásában a RECIST 1.1 alapján megadott klinikai hatékonyságát vizsgáltuk. Tizennégy beteg részesült palliatív kemoterápiában, tizenhárom beteg esetében volt értékelhető a terápiás válasz, akiknél egy vagy több vonalban történt terápia, így összesen huszonkilenc palliatív kezelés adatait dolgoztuk fel. A huszonkilenc kezelésből összesen 31%-ban volt parciális remisszió vagy stabil betegség. Jelentősebb terápiás hatást taxán- vagy kapecitabin alapú kezelés mellett észleltünk (CBR: 35,7/22,2%). Egy 23 betegből álló vizsgálatban 22%-os klinikai válaszról számoltak be antraciklin-, taxán-, kapecitabin-, vinorelbinalapú kezelések során [33]. Egy másik tanulmányban tizenkettő beteg részesült palliatív kemoterápiában, ahol egy esetben írtak le parciális remissziót taxán alapú kezelés hatására. A közelmúltban két, antraciklin- vagy kapecitabinkezelésben részesülő betegnél számoltak be parciális remisszióról egy tizennégy főből álló kohorszvizsgálat során [34].

Végezetül kohorszunk teljes és távoli metasztázistól mentes túlélését vizsgáltuk. Az 5 éves teljes túlélés 86%-nak, 81,6 hónap átlagos követéssel, míg a metasztázismentes túlélés 73%-nak adódott, 68 hónap átlagos követéssel. Egy amerikai vizsgálatban a metaplasztikus emlődaganattal diagnosztizált betegek túlélését hasonlították össze egyéb tripla-negatív és receptorpozitív emlődaganatokéval, ahol az MpBC jelentősen

rosszabb túlélési eredményeket adott 44,5 hónap medián követési idő mellett [35]. Egy korábban idézett tanulmány 69%-os 5 éves teljes és 64%-os progressziómentes túlélésről számolt be 45, metaplasztikus emlődaganattal diagnosztizált beteg esetében [29]. Továbbá érdemes megjegyezni, hogy a kevert altípus teljes túlélése elmarad az izolált típusokhoz képest [30]. Több tanulmány alapján a tripla-negatív emlődaganatok között a metaplasztikus altípus kimagaslóan rosszabb prognózissal jár [26, 36].

Kutatásunk limitációi között meg kell említenünk a kis esetszámot, amely a témában ugyan jelentősnek számít, de a következtetések levonásában korlátozó tényező volt. A vizsgálat retrospektív jellegéből adódóan több adat nem állt rendelkezésünkre. Ugyancsak limitáló faktor, hogy nem történt kiegészítő immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálat.

Összefoglalásként, a legtöbb MpBC-s beteg esetében high-grade, tripla-negatív betegségről beszélhetünk, amely agresszívebben viselkedik, a kemoterápiára adott válaszban elmarad és túlélésében rosszabb prognózisú egyéb invazív emlődaganatokhoz képest. A kezelés optimális stratégiájának kialakításához nagyobb esetszámú prospektív vizsgálatok elemzése járulhatna hozzá, mindazonáltal a nemzetközi szakirodalomban megjelent retrospektív vizsgálatok eredményei további kutatásokat alapozhatnak meg [33]. A betegség megismerésében továbblépést jelenthetne nagy esetszámú betegregiszterek létrehozása [37].

IRODALOM

1. González-Martínez S, Pérez-Mies B, Carretero-Barrio I, et al. Molecular features of metaplastic breast carcinoma: an infrequent subtype of triple negative breast carcinoma. *Cancers (Basel)* 12:1832, 2020
2. Nelson RA, Guye ML, Luu T, et al. Survival outcomes of metaplastic breast cancer patients: Results from a US population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 22:24–31, 2015
3. Huvos AG, Lucas JC, Jr., Foote FW, Jr. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *N Y State J Med* 73:1078–1082, 1973
4. Organization WH: WHO Classification of Tumours: Breast Tumours (5th ed.), 2019
5. Avigdor BE, Beierl K, Gocke CD, et al. Whole-exome sequencing of metaplastic breast carcinoma indicates monoclonality with associated ductal carcinoma component. *Clin Cancer Res* 23:4875–4884, 2017
6. Thomas HR, Hu B, Boyraz B, et al. Metaplastic breast cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 182:103924, 2023
7. Polamraju P, Haque W, Cao K, et al. Comparison of outcomes between metaplastic and triple-negative breast cancer patients. *Breast* 49:8–16, 2020
8. Esbah O, Turkoz FP, Turker I, et al. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 13:4645–4649, 2012
9. Lester TR, Hunt KK, Nayeemuddin KM, et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast appears more aggressive than other triple receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 131:41–48, 2012
10. Abada E, Daaboul F, Ebare K, et al. Clinicopathologic characteristics and outcome descriptors of metaplastic breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 146:341–350, 2022
11. McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinoma: Update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med* 143:1492–1496, 2019
12. Murphy BL, Fazzio RT, Hoskin TL, et al. Management of the axilla in metaplastic breast carcinoma. *Gland Surg* 7:200–206, 2018
13. Paul Wright G, Davis AT, Koehler TJ, et al. Hormone receptor status does not affect prognosis in metaplastic breast cancer: a population-based analysis with comparison to infiltrating ductal and lobular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 21:3497–3503, 2014
14. He X, Ji J, Dong R, et al. Prognosis in different subtypes of metaplastic breast cancer: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 173:329–341, 2019
15. Wang J, Zhang WW, Lian CL, et al. The effect of post-mastectomy radiotherapy in patients with metaplastic breast cancer: an analysis of SEER database. *Front Oncol* 9:747, 2019
16. Haque W, Verma V, Naik N, et al. Metaplastic breast cancer: Practice patterns, outcomes, and the role of radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 25:928–936, 2018
17. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 19:77–102, 2021
18. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, et al. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol* 10:413–419, 1999
19. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA, et al. Pathological response and survival in triple-negative breast cancer following neoadjuvant carboplatin plus docetaxel. *Clin Cancer Res* 24:5820–5829, 2018
20. Ng CKY, Piscuoglio S, Geyer FC, et al. The landscape of somatic genetic alterations in metaplastic breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 23:3859–3870, 2017
21. Moulder S, Helgason T, Janku F, et al. Inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway for the treatment of patients with metastatic metaplastic breast cancer. *Ann Oncol* 26:1346–1352, 2015
22. Coussy F, El Boty R, Lavigne M, et al. Combination of PI3K and MEK inhibitors yields durable remission in PDX models of PIK3CA-mutated metaplastic breast cancers. *J Hematol Oncol* 13:13, 2020
23. Basho RK, Gilcrease M, Murthy RK, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: Evidence from a phase 1 trial of mTOR inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab. *JAMA Oncol* 3:509–515, 2017
24. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382:810–821, 2020
25. Leyrer CM, Berriochoa CA, Agrawal S, et al. Predictive factors on outcomes in metaplastic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 165:499–504, 2017
26. Tadros AB, Sevilimedu V, Giri DD, et al. Survival outcomes for metaplastic breast cancer differ by histologic subtype. *Ann Surg Oncol* 28:4245–4253, 2021
27. Erjan A, Almasri H, Abdel-Razeq H, et al. Metaplastic breast carcinoma: Experience of a tertiary cancer center in the Middle East. *Cancer Control* 28:10732748211004889, 2021
28. Patil Okaly GV, Akshatha C, Sandhya N, et al. Revisiting metaplastic carcinoma of breast: an emphasis on the clinico-pathological and immunohistochemical variables analyzed at a tertiary cancer centre in South India. *Iran J Pathol* 17:268–274, 2022
29. Cimino-Mathews A, Verma S, Figueroa-Magalhaes MC, et al. A clinicopathologic analysis of 45 patients with metaplastic breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 145:365–372, 2016
30. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 17:605–613, 2006
31. Takuwa H, Ueno T, Ishiguro H, et al. A case of metaplastic breast cancer that showed a good response to platinum-based preoperative chemotherapy. *Breast Cancer* 21:504–507, 2014
32. Al-Hilli Z, Choong G, Keeney MG, et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 176:709–716, 2019
33. Tray N, Taff J, Adams S. Therapeutic landscape of metaplastic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 79:101888, 2019
34. Takala S, Heikkilä P, Nevanlinna H, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: Prognosis and response to systemic treatment in metastatic disease. *Breast J* 25:418–424, 2019
35. Moreno AC, Lin YH, Bedrosian I, et al. Outcomes after treatment of metaplastic versus other breast cancer subtypes. *J Cancer* 11:1341–1350, 2020
36. Yan Q, Deng Y, Zhang Q. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: Features and treatments. *Cancer Sci*, 2024, doi: 10.1111/cas.16208
37. Thomas A, Douglas E, Reis-Filho JS, et al. Metaplastic breast cancer: Current understanding and future directions. *Clin Breast Cancer* 23:775–783, 2023