

# **Prediktív biomarkerek vizsgálata különböző daganattípusokban**

Doktori értekezés

**Fekete János Tibor**

Semmelweis Egyetem

Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Győrffy Balázs D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Vas Virág Ph.D, tudományos főmunkatárs

Dr. Borka Katalin Ph.D, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szijártó Attila D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Monostory Katalin Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Fekete Andrea Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2021

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>1</b>	<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>BEVEZETÉS</b> .....	<b>7</b>
2.1	Biomarkerek az onkológiában .....	7
2.1.1	Prognosztikus biomarkerek .....	7
2.1.2	Prediktív biomarkerek .....	8
2.2	Emlődaganatok jellemzése.....	9
2.2.1	Epidemiológia .....	9
2.2.2	Molekuláris altípusok.....	10
2.2.3	Kezelési lehetőségek .....	11
2.2.3.1	Gyógyszeres kezelés .....	11
2.2.4	Prediktív biomarkerek .....	14
2.3	Petefészek daganatok jellemzése .....	16
2.3.1	Osztályozás.....	17
2.3.2	Kezelési lehetőségek .....	17
2.3.2.1	Gyógyszeres kezelés .....	17
2.3.3	Prediktív biomarkerek .....	19
2.4	A mikro-RNS-ek jellemzése .....	19
2.5	Citotoxikus szerek a rosszindulatú daganatok kezelésében.....	20
2.5.1	Sejtciklusban ható kemoterápiás szerek.....	22
2.5.1.1	Antimetabolitok .....	22
2.5.1.2	Vinca alkaloidok .....	22
2.5.1.3	Taxánok .....	22
2.5.1.4	Podophyllotoxinok.....	23
2.5.1.5	Epotilonok.....	23
2.5.1.6	Kamptotecinek .....	23
2.5.2	Sejtciklustól függetlenül ható kemoterapeutikumok.....	24
2.5.2.1	Alkilező szerek .....	24
2.5.2.2	Antibiotikumok.....	24
2.5.3	Paclitaxel .....	25
2.5.3.1	Hatásmechanizmus és kemorezisztencia .....	25
2.5.4	Platina tartalmú vegyületek.....	25

2.5.4.1	Hatásmechanizmus és kemorezisztencia .....	26
2.6	A daganatos betegségek epidemiológiája .....	28
2.7	Bioinformatika és biostatisztika.....	29
2.7.1	Adatforrások.....	29
2.7.1.1	The Cancer Genome Atlas .....	29
2.7.1.2	Gene Expression Omnibus (GEO).....	29
2.7.2	Gén-chip .....	30
2.7.3	Gépi tanulás.....	31
2.7.3.1	Logisztikus regresszió.....	31
2.7.4	Receiver Operating Characteristic (ROC) elemzés.....	32
<b>3</b>	<b>CÉLKITŰZÉSEK.....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>MÓDSZEREK.....</b>	<b>35</b>
4.1	Prediktív biomarkerek azonosítása emlőtumorokban.....	35
4.1.1	Adatbázis építés, előfeldolgozás és adattisztítás .....	35
4.1.2	Molekuláris altípusok meghatározása .....	37
4.1.3	A terápiás válasz kategorizálása.....	37
4.1.4	Statisztikai módszerek.....	38
4.1.5	Az adatbázis validációja és új biomarker jelöltek azonosítása .....	38
4.2	A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészkek daganatokban .....	39
4.2.1	Adatbázis építés és előfeldolgozás .....	39
4.2.2	Statisztikai módszerek.....	39
4.2.3	Klinikai minták.....	40
4.2.4	RNS izolálás .....	40
4.2.5	Kvantitatív PCR .....	41
4.2.6	A klinikai minták statisztikai elemzése.....	41
4.3	A terápiás választ meghatározó miRNS mintázat meghatározása laphámcarcinómákban .....	42
4.3.1	Adatbázis építés és előfeldolgozás.....	42
4.3.2	A terápiás válasz kategorizálása.....	43
4.3.3	Statisztikai módszerek.....	43
4.3.4	Gépi tanulás logisztikus regresszióval .....	44
4.3.5	KEGG célgén előrejelzés .....	45

4.4	A daganatos betegségek incidenciája és mortalitása Magyarországon az 1996-2030 időszakban .....	45
4.4.1	Adatforrások.....	45
4.4.2	Adatok standardizálása.....	46
4.4.3	Statisztikai analízis.....	46
<b>5</b>	<b>EREDMÉNYEK.....</b>	<b>48</b>
5.1	Prediktív biomarkerek azonosítása emlőtumороkban.....	48
5.1.1	Adatbázis építés és előfeldolgozás .....	48
5.1.1.1	pCR adathalmaz .....	48
5.1.1.2	RFS adathalmaz .....	48
5.1.2	Molekuláris altípusok eloszlása .....	52
5.1.3	Kezelési csoportok .....	53
5.1.4	Az online alkalmazás kezelőfelülete .....	54
5.1.5	Az adatbázis validálása .....	56
5.2	A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban ....	63
5.2.1	Adatbázis építés és előfeldolgozás.....	63
5.2.2	Kezelési csoportok .....	65
5.2.3	Potenciális prediktív biomarkerek azonosítása .....	65
5.2.4	Az eredmények független igazolása.....	66
5.3	A terápiás választ meghatározó miRNS mintázatok laphámkarcinómákban ..	70
5.3.1	Adatbázis építés és előfeldolgozás.....	70
5.3.2	A kezelés kimenetelével kapcsolatba hozható mikroRNS-ek listája tumortípusonként .....	71
5.3.2.1	Méhnyak tumorok.....	71
5.3.2.2	Fej-nyaki tumorok.....	71
5.3.2.3	Tüdő laphám tumorok.....	71
5.3.2.4	A laphámtumorok összehasonlító vizsgálata .....	72
5.3.3	Logisztikus regressziós modell .....	77
5.3.4	Célpont gének becslése .....	79
5.4	A daganatos betegségek incidenciája és mortalitása Magyarországon az 1996-2030 időszakban .....	80
5.4.1	Incidencia és mortalitás a 2006-2015-ös időszakban.....	80

5.4.2	Demográfiai változások.....	82
5.4.3	Átlagos éves százalékos változás .....	84
5.4.4	Incidencia és mortalitás becslése a 2020-2030 időszakra tumortípus szerint 87	
<b>6</b>	<b>MEGBESZÉLÉS.....</b>	<b>95</b>
6.1	Prediktív biomarkerek az emlőtumorokban.....	95
6.2	A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban .....	97
6.3	A terápiás választ meghatározó miRNS mintázatok laphámkarcinómákban	100
6.4	A daganatos betegségek incidenciája és mortalitása Magyarországon az 1996- 2030 időszakban .....	102
<b>7</b>	<b>KÖVETKEZTETÉSEK .....</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>106</b>
<b>10</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>107</b>
<b>11</b>	<b>SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK .....</b>	<b>131</b>
11.1	A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke.....	131
11.2	A disszertációtól független publikációk jegyzéke .....	131
<b>12</b>	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>133</b>
	<b>FÜGGELÉK .....</b>	<b>134</b>
	Függelék 1: A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban .....	134

## 1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<b>rövidítés</b>	<b>magyar kifejezés</b>
ASCO	amerikai onkológiai társaság
AUC	görbe alatti terület
cDNS	komplementer DNS
DNS	dezoxiribonukleinsav
EGFR	epidermális növekedési faktor jelfogó
EMA	európai gyógyszerügynökség
ER	ösztrogén receptor
FDA	amerikai élelmiszer és gyógyszer ügynökség
FDR	hamis találati arány
GEO	gén expressziós omnibusz
KSH	központi Statisztikai Hivatal
LHRH	luteinizáló hormon kibocsátó hormon
miRNS	mikro RNS
PCR	patológiás komplett válasz
PGR	progeszteron receptor
RFS	relapszus mentes túlélés
ROC	hatásteljesítmény mérő karakterisztika
RS	kiújulási pontszám
RT-PCR	valós idejű PCR
TNBC	tripla-negatív emlődaganat

## **2 BEVEZETÉS**

Dolgozatomban négy vizsgálat eredményeit dolgoztam fel, amelyek módszereit és eredményeit külön alfejezetekben mutatom be. Elsőként az emlőtumorok génexpresszió alapú prediktív biomarkereinek a vizsgálatait segítő online alkalmazást és annak validálását fogom bemutatni. Másodikként a petefészekdaganatok terápiás biomarkereinek azonosítását szolgáló bioinformatikai elemzést és az eredmények független, klinikai mintákon történő validálását fogom ismertetni a platina és taxán kombinált terápia esetén. Harmadikként a platina alapú terápia sikerességét előrejelezni képes mesterséges intelligencia alapú modellt ismertetem laphámkarcinómák esetében. Végül a daganatos megbetegedések incidenciáját és mortalitását leíró, és az esetszámokat 2030-ig előrejelző modell bemutatásával zárom a dolgozatomat.

### **2.1 Biomarkerek az onkológiában**

Biomarkernek az olyan objektíven mérhető és értékelhető jelzőmolekulákat nevezzük, amelyek normál, vagy patológiás élettani folyamatok indikátorai lehetnek, de jelezhetnek sikeres, vagy sikertelen terápiás választ egy kezelésre, vagy a kezelést potenciálisan kizáró mellékhatást (1). A biomarkerek alkalmazásuk alapján három kategóriába oszthatók: prognosztikus, prediktív és diagnosztikus biomarkerek. A dolgozatomban a prognosztikus és a prediktív biomarkereket ismertetem részletesebben.

#### **2.1.1 Prognosztikus biomarkerek**

A prognosztikus biomarkerek a betegség kimenetelével kapcsolatban adnak információt. Például emlődaganatban a Mammaprint teszt a távoli metasztázisok kialakulásának, a daganat kiújulásának a becslésére alkalmazható nyirokcsomó negatív betegek esetében. A teszt 70 gén expresszióját figyelembe véve határozza meg a kiújulás valószínűségét és kategorizálja azt alacsony és magas kockázatként. Alacsony kockázatú az a személy, akinél 10% az esélye annak, hogy kiújul a daganat 10 éven belül bármilyen adjuváns terápia alkalmazása nélkül, míg magas kockázatúaknál ennek a valószínűsége 29% (2). A Mammaprint használatát az Európai Unióban és az Egyesült Államokban is engedélyezték és a hormonreceptor státusztól függetlenül alkalmazható korai stádiumú tumoros betegekben. Szintén az emlődaganatos betegek esetében alkalmazható az

Oncotype DX, amelyet viszont ösztrogén receptor pozitív tumorok kockázatbecslésére validáltak (3). A kockázat elemzésen túl prediktív információkat is hordoz, amelyről a 2.2.4 fejezetben esik szó.

### 2.1.2 Prediktív biomarkerek

A prediktív biomarkerek a terápiás beavatkozások kimenetelének előrejelzésére alkalmasak, ennek megfelelően szolgáltathatnak információt a terápia várható sikerességéről, a terápiás rezisztencia meglétéről, vagy a súlyos mellékhatás kialakulásáról. Megjegyzendő, hogy egy biomarker egyidejűleg szolgáltathat mind prediktív, mind pedig prognosztikus információt is. Ennek példája emlőtumorokban a megnövekedett ösztrogén és / vagy progeszteron receptor pozitívítás, amely esetén várható, hogy a beteg reagálni fog az endokrin terápiára. Viszont nemcsak az endokrin terápia várható sikerességét képes előrejelezni, de prognosztikus információt is hordoz, mivel a megnövekedett receptor pozitívítás önmagában kedvezőbb kimenetű betegséget jelent a terápiától függetlenül is (4).

A prediktív biomarkerek tovább osztályozhatók funkciójuk szerint is. A kezelések várható toxicitásának előrejelzésére több biomarker is használatos a klinikai gyakorlatban. Így például az UDP-glükuronoziltranszferáz gén (UGT1A1) polimorfizmusai esetén megnövekedik a májtoxicitás kockázata irinotecan, belinostat, pazopanib, és nilotinib kezelés esetén (5). Megnövekedett mellékhatás kockázatot hordoznak a tiopurin metiltranszferáz (TPMT) bizonyos polimorfizmusai az antimetabolit, például tioguanin, vagy mercaptourin terápia esetén (6). Továbbá a dihidropirimidin dehidrogenáz (DPD) enzim hiánya okoz kezelést korlátozó mellékhatást fluoropirimidin (5-fluorouracil, capecitabine) terápia esetén (7). A rezisztencia előrejelzésére használhatók a prediktív biomarkerek egy másik csoportja. Például a KRAS esetében a 12 és 13-as kodon mutációi a terápiát korlátozó elváltozások, mivel ezekben az esetekben az EGFR gátlók hatástalanok (8). Hasonlóképp rezisztencia miatt lehet sikertelen az imatinib kezelés a BCR-ABL1 fúziós gén bizonyos mutációja esetén akut limfoid leukémiában (9).

Végül a prediktív biomarkerek jelentős része terápiás haszon előrejelzésére alkalmazható. Így például a BRAF<sup>V600E</sup> mutációt hordozó melanoma betegek esetében a

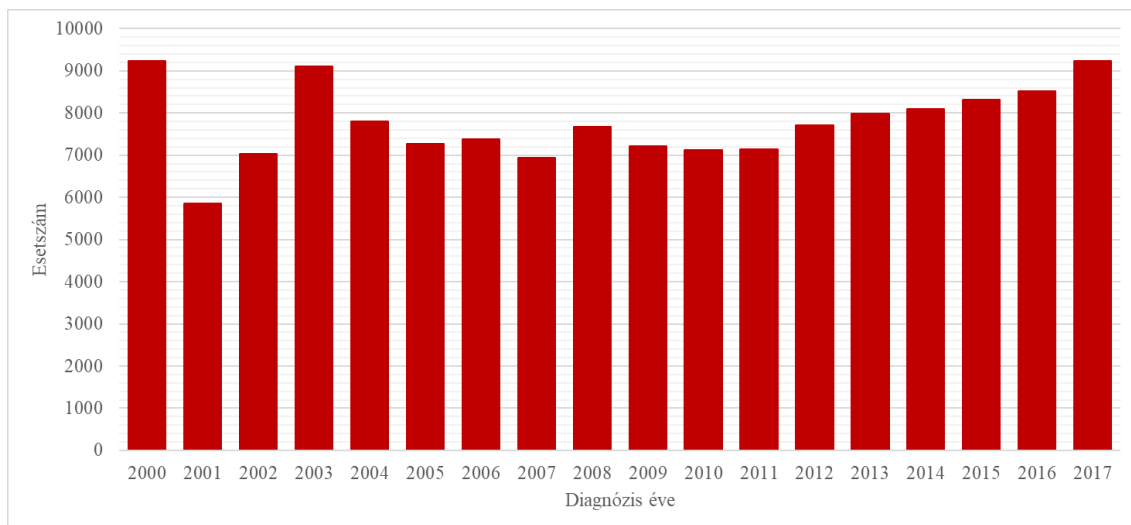


BRAF gátlók (9), a megnövekedett EGFR expresszió esetén az EGFR gátlók, mint például erlotinib, gefitinib, lapatinib alkalmazhatók (10). Az EML4-ALK fúziós génnel azonosított tüdődaganatos betegekben pedig az ALK gátló crizotinib kezelés esetén várható terápiás válasz (11).

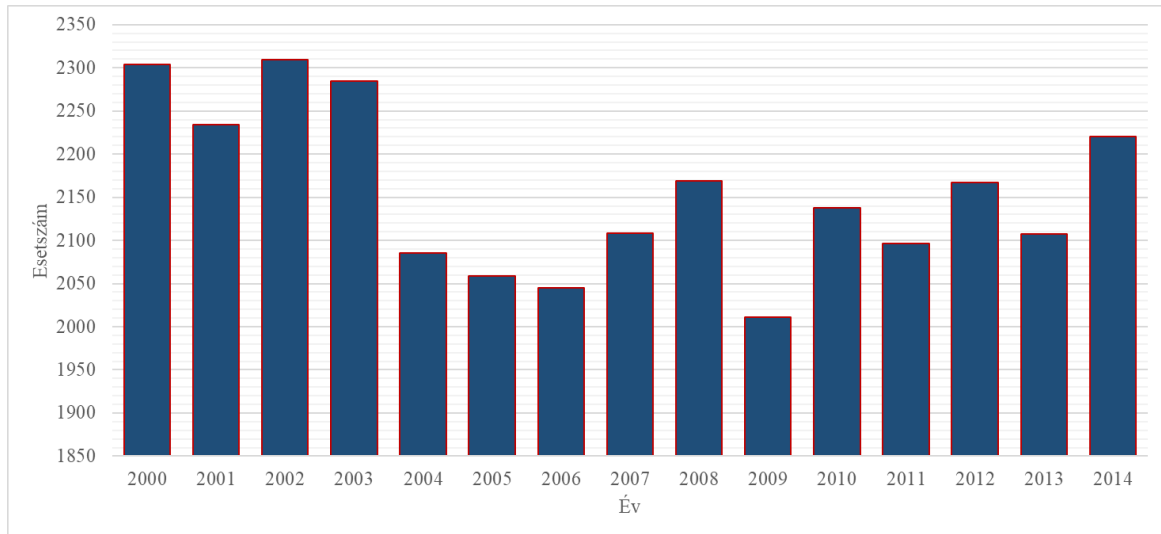
## 2.2 Emlődaganatok jellemzése

### 2.2.1 Epidemiológia

Az emlő daganatos megbetegedése világszerte a leggyakrabban előforduló rosszindulatú elváltozásnak számít a nők körében. Egy 2017-es évre vonatkozó becstelt adat szerint 1.961 ezer nő és 23 ezer férfi esetében diagnosztizáltak, ebből 612 ezer nő és 11 ezer férfi esetében okozott halált a betegség (12). Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2017-ben 9.472 fő esetében regisztráltak emlődaganatot, amelyből 234 eset fordult elő férfiaknál és 9.238 eset nőknél (**1. ábra**). Nők körében a tüdőrák mögött a második leggyakoribb halálok. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint 2015-ben 2.220 honfitársunk halt meg a betegség következtében (**2. ábra**).



**1. ábra** Az emlődaganatok incidenciája 2000-2017 között a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján



**2. ábra** Az emlődaganatok mortalitása 2000-2014 között a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján

### 2.2.2 Molekuláris altípusok

Az emlőrák nem egységes betegség, hanem mint az a többi daganattípusnál is megfigyelhető, az emlőtumorok esetében is meghatározhatók olyan molekuláris altípusok, amelyeknek eltérő a biológiai viselkedésük, prognózisuk és a terápiájuk is.

A St. Gallen konszenzus konferencia ajánlásai alapján az emlőrások esetében az ösztrogén (ER), a progesteron (PR), a human epidermális növekedési faktor receptor 2-es típus (HER2) receptorok, valamint a Ki-67 sejtproliferációs marker méréseivel a betegség négy molekuláris altípusba sorolható (13).

A luminális A altípus a leggyakrabban (50-60%) előforduló emlődaganat, amelyet ER pozitívítás és/ vagy magas PR expresszió jellemez. További jellemzőjük még a Ki-67 proliferációs marker alacsony kifejeződési értéke. A többi altípussal összehasonlítva alacsonyabb relapszus ráta és jobb prognózis jellemzi őket (14). A luminális B altípusba sorolt daganatokat ER pozitívítás és HER2 negativitás, továbbá a Ki67 magas és / vagy a PR alacsony kifejeződési értéke jellemzi. Az emlődaganatok mintegy 15-20%-a sorolható ide. A luminális A altípussal összehasonlítva a prognózis rosszabb és növekvő relapszus ráta figyelhető meg (15). Az emlőtumorok mintegy 15-20%-át a 17-es kromoszómán elhelyezkedő HER2 onkogén fokozott expressziója jellemzi. A tumorokat magas proliferációs ráta jellemzi és ugyan közel felükben ER pozitívítás is kimutatható, a

receptor expressziója alacsony szintű. A HER2 altípusba tartozó tumorok prognózisa a célzott terápiák megjelenéséig rossz volt (14). A tripla-negatív emlőtumorokat mind a hormon, mind pedig a HER2 receptor negativitás jellemzi. Az összes emlőtumor 10-15 %-a tartozik ebbe az altípusba. A tripla-negatív tumorok (TNBC) esetében lényegesen rosszabb prognózisra lehet számítani a lúminális A, vagy B, illetve a HER2 pozitív tumorokkal összehasonlítva. Korai kiújulás, rövidebb progressziómentes és általános túlélés jellemzi a TNBC eseteket (16).

### **2.2.3 Kezelési lehetőségek**

Az emlődaganatok kezelése során elsődlegesen a sebészeti megoldásra törekednek. Ezt egészítheti ki a sugárterápia és a gyógyszeres kezelés.

#### **2.2.3.1 Gyógyszeres kezelés**

A gyógyszeres kezelési lehetőségeket a daganat TNM rendszer szerinti beosztása, a hormonreceptor és a HER2 receptor státusz, a patológiai és a beteg klinikai jellemzői határozzák meg. A gyógyszeres terápia lehet műtétet megelőző (neoadjuváns), vagy műtétet követő (adjuváns). Neoadjuváns kezelést korai emlődaganatok esetében lehet alkalmazni és többnyire antraciklin és taxán tartalmú terápiát kapnak a betegek. A kezelés sikerességének a megítélése ellentmondásos. Egy meta-analízisben, amely 16 randomizált klinikai vizsgálat eredményeit elemezte, megállapították, hogy a neoadjuváns kezeléssel nem csökkent az emlődaganatok mortalitása, ezzel szemben mérsékelten növekedett a tumor helyi kiújulásának a kockázata (17).

A hormonreceptor pozitív tumorok esetében az endokrin terápia alkalmazása az elsődleges. Menopauza előtt antiösztrogén terápia (tamoxifen), míg menopauzát követően aromatáz inhibitorok használatosak. A tamoxifen egy szelektív ösztrogén receptor modulátor, amely gátolja az ösztrogén kötődését az ösztrogén receptorhoz (18). Az aromatáz gátlók, mint az anasztrozol, exemesztán és letrozol az androgén hormonok ösztrogénná alakulását gátolják ezzel csökkentve az ösztrogén szintet (19). A petefészkek ösztrogén szintjének csökkentése érdekében menopauza előtti nőkben goserelint is alkalmaznak, amely egy LHRH (luteinizáló hormon-releasing hormon) agonista (20).

A terápiás lehetőségek eszköztára az utóbbi időben a ciklin-függő kináz gátlók alkalmazásával bővült. Mivel a ciklinek a ciklin-függő kinázokkal komplexet alkotva szabályozzák a sejtciklust (20), a ciklin-függő kinázok gátlásával a sejtciklus felfüggeszthető és ez apoptózishoz vezet. A hormonreceptor pozitív emlőrákok terápiájában aromatáz inhibitor, vagy fulvestrant alkalmazása mellett alkalmazhatóak a ciklin-függő kináz gátlók (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) (21).

Kemoterápiás kezelést a hormonreceptor pozitív tumorok esetében csak ritkán alkalmaznak, alkalmazásukra akkor van szükség, ha a tumor kiterjedt. Ugyan a lúminális B altípusba tartozó tumorokban is magasabb az ösztrogén / progeszteron receptorok kifejeződése, azonban a tumorokat rosszabb differenciáltság, magasabb proliferációs ráta is jellemezheti. Egy retrospektív elemzés eredménye alapján azok a lúminális B altípusú tumorral diagnosztizált betegek, akik adjuváns kemoterápiában is részesültek, szignifikánsan magasabb volt az általános és a betegség mentes túlélésük azon betegekkel összehasonlítva, akik nem kaptak kemoterápiát (22).

A HER-2 altípusba tartozó tumorok sokáig rendkívül rossz prognózisúnak számítottak, amiben a célzott terápia alkalmazása hozott változást. A trastuzumabot 1998-ban hagyta jóvá az FDA, majd röviddel később az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is. A célzott HER2 gátlásra alkalmazható készítmények száma azóta nőtt, másodikként a lapatinibet engedélyezték, amely reverzibilisen gátolja az EGFR és HER2 receptorokat (23), majd pedig a pertuzumabot, amely a HER2 receptor a trastuzumabtól eltérő extracelluláris doménjén köt és gátolja a HER2/HER3 heterodimerek kialakulását (24). A 2019-ben FDA engedélyt kapott a trastuzumab-emtansin, egy antitest-gyógyszer konjugátum, amely citotoxikus anyagot juttat a HER2 pozitív tumorsejtekhez (25). A tavalyi év során két újabb HER2 pozitív emlőrákos betegekben alkalmazható célzott terápiát engedélyeztek a hatóságok: a neratinib irreverzibilis pán-HER tirozin-kináz gátló, míg a tucatinib egy HER2 gátló (26). A célzott terápian túl kemoterápia alkalmazása is szükséges a HER2 pozitív betegekben. A kezelések során az antraciklinek és taxánok alkalmazása a leggyakoribb (27).

A tripla negatív emlőtumorokat a hormonreceptorok, és a HER2 receptor kifejeződésének a hiánya jellemzi, ebből következően az ezeket célzó kezelések alkalmazása nem lehetséges. A leggyakrabban alkalmazott kezelések a taxánok,

antraciklinek, cyclophosphamide, carboplatin, fluorouracil tartalmú kombinációs terápiák. (28). Újabb terápiás lehetőséget jelenthetnek az immunellenőrzőpont-gátlók és a PARP gátlók. Az immunellenőrzőpont-gátlók közül az atezolizumab alkalmazása kapott FDA engedélyt előrehaladott tripla-negatív emlődaganatok kezelésére (29), míg a PARP gátlók közül az olaparib alkalmazható HER2 negatív metasztatikus emlőrákban (30).

Az emlőtumorokban alkalmazott kezelések listáját az **1. táblázat** és a **2. táblázat** tartalmazza.

**1. táblázat** Az emlőtumorok kezelése során alkalmazott hormon- és célzott terápiák

Gyógyszer	Terápia	Támadási pont
Abemaciclib	Célzott terápia	ciklinfüggő kináz gátló
Alpelisib	Célzott terápia	PI3K gátló
Anastrozole	Hormonterápia	aromatáz gátló
Atezolizumab	Célzott terápia	PD-L1 gátló
Bevacizumab	Célzott terápia	VEGF gátló
Everolimus	Célzott terápia	mTOR gátló
Exemesztán	Hormonterápia	aromatáz gátló
Fulvestrant	Hormonterápia	aromatáz gátló
Goserelin	Hormonterápia	LHRH agonista
Lapatinib	Célzott terápia	HER2 / EGFR gátló
Letrozol	Hormonterápia	aromatáz gátló
Neratinib	Célzott terápia	HER2 gátló
Olaparib	Célzott terápia	PARP gátló
Palbociclib	Célzott terápia	ciklinfüggő kináz gátló
Pertuzumab	Célzott terápia	HER2 gátló
Ribociclib	Célzott terápia	ciklinfüggő kináz gátló
Tamoxifen	Hormonterápia	ösztrogén jelfogó
Toremifene	Hormonterápia	ösztrogén jelfogó
Trastuzumab	Célzott terápia	HER2 gátló
Trastuzumab-emtansine	Célzott terápia	HER2
Tucatinib	Célzott terápia	HER2 gátló

**2. táblázat** Az emlőtumorok kezelése során alkalmazott kemoterápiás szerek

Gyógyszer	Hatóanyag csoport
5-fluorouracil	antimetabolit
Capecitabine	antimetabolit

Gyógyszer	Hatóanyag csoport
Carboplatin	alkiláló
Cyclophosphamide	alkiláló
Docetaxel	taxán
Doxorubicin	antibiotikum
Epirubicin	antibiotikum
Gemcitabine	antimetabolit
Ixabepilone	epotilon
Methotrexat	antimetabolit
Paclitaxel	taxán
Vinorelbine	vinca-alkaloid

#### 2.2.4 Prediktív biomarkerek

Az emlőrák esetében kiemelt szereppel bír az ösztrogén receptor, amely ugyan prognosztikus információt is nyújt, de a receptor státusz ellenőrzésének klinikai jelentőségét elsősorban az adja, hogy ismerete alapján lehetséges azon betegek kiválasztása, akik esetében az endokrin terápia alkalmazható. Az amerikai onkológiai társaság (ASCO) ajánlása alapján immunhisztokémiával vizsgálva azok a tumorerőkin tekinthetők hormonreceptor pozitívnak, amelyek esetében az 1%-ot meghaladja a receptor pozitívítás (31) A progesteron receptor adjuváns hormonterápiára vonatkozó szerepének megítélése ellentmondásos, ennek ellenére a receptor státusz tesztelése prognosztikus információt hordoz (32).

Az emlődaganatok másik, a betegség diagnosztizálását követően kötelezően tesztelt jellemzője a HER2 receptor státusz vizsgálata, amelynek fokozott expressziója szükséges a HER2 gátlók alkalmazásához. Az ASCO ajánlása szerint - immunhisztokémiával mérve a receptor kifejeződést – három pozitív eredmény szükséges a HER2 pozitívítás igazolásához (33).

A Ki67, egy minden osztódó sejtben expresszálandó fehérje, amely a sejt proliferációs aktivitásának mérésére is használható. A Ki-67 megítélése mint prognosztikus és prediktív biomarker jelenleg is ellentmondásos. Alkalmazásához szükséges lenne a mérőmódszerek standardizálására és döntést segítő vágópontok meghatározására. A St. Gallen konszenzus konferencia ajánlása szerint a kemoterápiás kezeléseknél a 20%-ot meghaladó Ki67 expresszió lehetne az indikátor (34). Prediktív biomarkerként történő alkalmazását vizsgálták egy több mint 10 ezer hormonreceptor pozitív, HER2 pozitív és tripla-negatív emlődaganatos, neoadjuváns kemoterápiával

kezelt beteg adatait feldolgozó meta analízisben. A magas Ki67 expresszió esetében statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a patológiás komplett választ adók aránya az antraciklin és taxán kombinált, illetve az antraciklin monoterápiában részesült betegekben (35).

Habár az elmúlt időszakban több olyan eszközt (például MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict) is fejlesztettek, amelyek több gén hatását vizsgálják, ezek az Oncotype DX kivételével szinte csak prognosztikus információt nyújtanak (36).

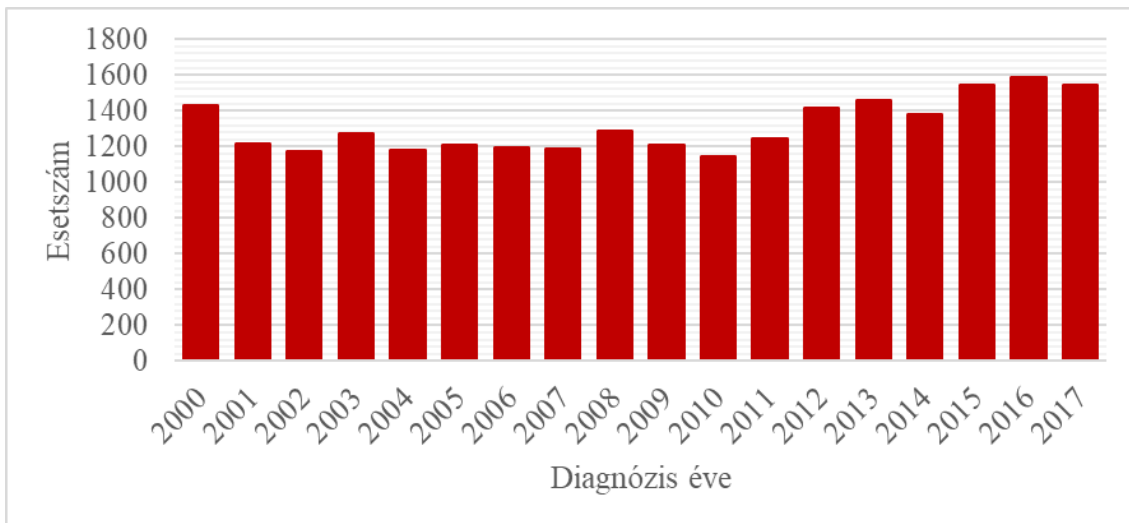
Az Oncotype DX Recurrence Score teszt 21 gén (16 emlőrákkal kapcsolatos gén, míg 5 kontroll) expresszióját feldolgozva nyújt a prognózisra vonatkozó információt ösztrogén receptor pozitív betegek esetében. A teszt egy 0-100 közötti kiújulási pontszámot ad (recurrence score, RS), amellyel a betegség kiújulási valószínűségéről kapunk információt. Ezenfelül tájékoztat a hormonterápia mellett alkalmazott kemoterápia várható hasznáról is. Azoknál a betegeknél, akiknél magas volt a kiújulási pontszám, a kemoterápia alkalmazása további terápiás előnnyel járt (37). Egy másik vizsgálat szerint azon a pácienseknél, akiknél a tumor már beszűrődött a nyirokcsomókba és alacsony kiújulási pontszámmal rendelkeztek, a további antraciklin kezelés nem járt terápiás előnnyel. Ezzel szemben azoknál, akiknél magas az kiújulási pont értéke az antraciklin kezelés a nyirokcsomó státusztól függetlenül előnyös lehet (38).

További erőfeszítések is ismertek olyan multigénes eszköz fejlesztésére, amely képes lehet egyes terápiás szerek hatásosságának az előrejelzésére. Ilyen algoritmus az „A score”, amely az epirubicin monoterápia várható eredményességét méri ösztrogén receptor negatív tumorral regisztrált betegekben. Az „A score” a topoizomeráz II, valamint a stromához és az immunválaszhoz köthető génexpressziós mintázatokat használja a kiértékelés során. A pontszámnak magas negatív prediktív értéke van az antraciklin kezelt betegekben a HER2 expressziótól függetlenül (39).

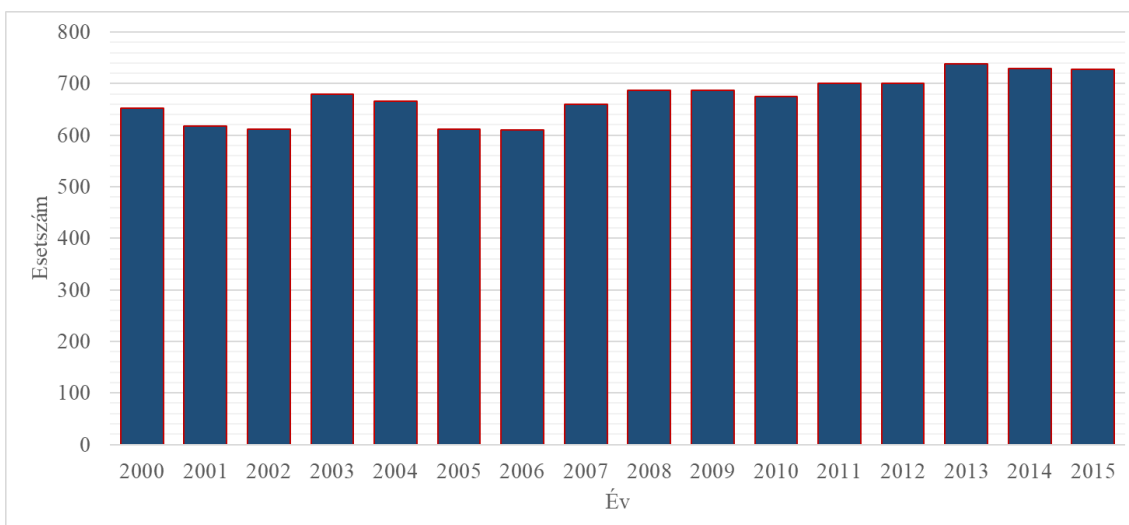
Az endokrin terápia sikerességének az előrejelzésére alkalmas a SET index, amely 165, az ESR1 génhez kapcsolódó gén expresszióját használja az endokrin terápia szenzitivitásának a mérésére (40). A SET index további fejlesztése vezetett el egy olyan prediktív algoritmushoz (41), amely HER2 negatív emlődaganatos esetekben képes a taxán és antraciklin neoadjuváns kezelések hatásosságát mérni.

### 2.3 Petefészek daganatok jellemzése

A petefészek rosszindulatú daganata a leggyakoribb halálesetet követelő nőgyógyászati jellegű tumor. Egy 2017-es évre vonatkozó becslést szerint világszerte 286 ezer új esetet diagnosztizáltak és 176 ezer fő esetében okozott halált a betegség (12). Hazánkban a petefészek-daganatok incidenciája emelkedett 2000-től, amikor 1.429 esetet, míg 2017-ben 1.545 új esetet regisztráltak (**3. ábra**). A KSH adatai szerint 2015-ben 727-en haltak meg a betegség következtében (**4. ábra**).



**3. ábra** A petefészekdaganatok incidenciája 2000-2017 között a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján



**4. ábra** A petefészekdaganatok mortalitása 2000-2015 között a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján



### 2.3.1 Osztályozás

A petefészekdaganatok szöveti eredetük alapján több csoportba sorolhatók. A rosszindulatú tumorok között a leggyakoribbak az epitheliális eredetű tumorok, amelyek az összes eset mintegy 85-90%-át adják. Kisebb számban fordulnak elő csírasejtes és stroma tumorok. A hámeredetű tumorok hisztológiai szempontból tovább oszthatók serosus, endometrioid, mucinosus, világossejtes, Brenner és kevert Müller tumorokra, amelyek közül a leggyakoribb típus a serosus szövettani kategória (42).

A serosus tumorok esetében további osztályozás a tumor differenciáltsága (grade) alapján is lehetséges. A magas differenciáltságú tumorokban kevésbé jellemző a kromoszóma instabilitás, lassabb a tumor fejlődése és gyakran figyelhető meg mutáció a KRAS, BRAF és HER2 génekben. A fentiekén túl ezeknél a tumoroknál magasabb arányban fordul elő rezisztencia a paclitaxel és a carboplatin kezelésekre. Ezzel szemben az alacsony differenciáltságú daganatokat a kromoszóma instabilitás, a gyors tumorfejlődés, a TP53 gén mutációja jellemzi, és kevésbé gyakori a taxánokkal és platinákkal szembeni rezisztencia (43).

### 2.3.2 Kezelési lehetőségek

Az elsődleges beavatkozásnak a petefészekdaganatok esetében is a sebészeti kezelés tekinthető. A műtéti beavatkozás alapvetően kétféle kimenetet eredményezhet: Optimális, ha szabad szemmel nem figyelhető meg visszamaradt tumor (R0 rezekció), vagy a visszamaradt tumor kisebb mint 1 cm (R1 rezekció). Szuboptimális, ha a visszamaradt tumor mérete nagyobb mint 1 cm (R2 rezekció). Vizsgálatok alapján a műtét kimenetele prognosztikus, az optimális műtétet követően a betegek prognózisa kedvezőbb (44).

#### 2.3.2.1 Gyógyszeres kezelés

A műtéti beavatkozást követően a kombinált platina és taxán az elsődlegesen választandó terápia. Az IA / IB stádiumú, illetve a G1/G2 differenciáltsági fokú tumorok esetében a kemoterápia egyes ajánlások alapján elhagyható. Mivel az előrehaladottabb állapotú tumorokban előfordul, hogy a daganat eltávolítása nem lehetséges, ezért neoadjuváns kezelést is alkalmaznak. Amennyiben a beteg reagál a kezelésre a műtétet követően folytatják a kemoterápiát (45).

A betegek körülbelül kétharmadában figyelhető meg terápiás válasz az első vonalbeli kombinált kezelésre, ennek ellenére a későbbi kiújulás kockázata magas, amely akár a terápia végén teljes remissziót mutató betegek akár 85%-át is elérheti (46).

Egy beteg platina szerek iránti szenzitivitásának a felméréséhez a kezelés befejezése és az esetleges kiújulás között eltelt időt használják. Ez alapján abszolút platina rezisztens (refractory) az, akinél már a kezelés alatt, vagy a kezelést követő 4 héten belül progresszió figyelhető meg. A platina rezisztensek esetében a kezelést követő 6 hónapon belül, részleges szenzitív, ha 6 és 12 hónap között, és szenzitív, ha 12 hónapon túl lép fel progresszió (47).

Sikertelen platina alapú kezelés, vagy a daganat kiújulása esetén több másodvonalbeli kezelést alkalmaznak. A szóba jöhető kezelések a doxorubicin, topotecan, gemcitabine, doxorubicin vagy paclitaxel (48).

Az petefészek tumorokban alkalmazott kezelések listáját a **3. táblázat** és a **4. táblázat** tartalmazza.

**3. táblázat** A petefészek tumorok kezelésében alkalmazott kemoterápiás kezelések

Gyógyszer	Hatóanyag csoport
Altretamine	alkiláló
Capecitabine	antimetabolit
Carboplatin	alkiláló
Cisplatin	alkiláló
Cyclophosphamide	alkiláló
Doxorubicin	antibiotikum
Etoposide	epipodofillotoxin
Gemcitabine	antimetabolit
Ixabepilone	epotilon
Paclitaxel	taxán
Pemetrexed	antimetabolit
Topotecan	kamptotecin
Vinorelbine	vinca-alkaloid

A petefészek daganatok kezelésében további kezelési szintet jelentenek a poli-(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) gátló szerek, amelyek olyan betegeknél alkalmazhatók, akiknél a BRCA1 vagy BRCA2 mutáció mutatható ki. Mivel a mutációk gátolják a kettős láncú törések javítását, a hibajavító szerepet a PARP enzimek veszik át, amelyek az

egyszálú törések javítását végzik. Az enzimek által végzett javítás gátlásával viszont a sejt apoptózisba vihető (49). Jelenleg három PARP gátló rendelkezik FDA engedéllyel a petefészek daganatos betegek kezelésére. Az olaparib és a niraparib PARP 1/2 enzimeket gátolják, míg a rucaparib a PARP 1,2 és 3-at is gátolja (50).

#### 4. táblázat A petefészek tumorok terápiájában használt célzott kezelések

Gyógyszer	Támadáspont
Bevacizumab	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) gátló
Niraparib	poli-(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) gátló
Olaparib	poli-(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) gátló
Rucaparib	poli-(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) gátló

#### 2.3.3 Prediktív biomarkerek

A betegség monitorozására a szérumban mért CA125 (cancer antigen 125) használatos. Kezdetben a diagnózis felállítására alkalmazták, azonban erre a teszt alacsony szenzitivitása miatt nem alkalmas (51). Annak ellenére, hogy mutatkozik összefüggés a CA125 és a kemoterápiás válasz között, ez nem validált (52). A petefészek daganatok esetében csak a PARP gátlók alkalmazásához kötött BRCA 1/2 mutációs státusz vizsgálata szolgál prediktív biomarkerként (53).

#### 2.4 A mikro-RNS-ek jellemzése

A mikro-RNS-ek (miRNS) olyan rövid, 22-25 nukleotid bázisból álló, nem kódoló RNS molekulák, amelyek a gének transzkripciót követő szabályozásában vesznek részt. A mintegy 2000 miRNS becslések szerint a humán genom egyharmadának génexpressziós szabályozásában vesznek részt. A miRNS-eket kódoló gének a nem-kódoló DNS szakaszokban, míg más esetekben protein kódoló gének intronjában, vagy nem transzlálódó régiójában (UTR) találhatóak. A gének transzkripcióját követően először egy elsődleges, úgynevezett pri-miRNS jön létre, amely már a sejtmagban átalakul pre-miRNS-sé és ebben a formában jutnak ki transzportmolekulák segítségével a citoplazmába, ahol a DICER fehérje alakítja ki az érett miRNS-t. Az érett miRNS ezt követően kerül a RISC (RNA induced silencing complex) komplexbe, amelynek részeként kapcsolódik a célpont mRNS-hez (54).

Korábbi vizsgálatok már bizonyították, hogy a miRNS szint módosulásai különböző betegségek patogenezisében is szerepet játszanak. A rosszindulatú tumoros

megbetegedések kapcsán is megállapítást nyert, hogy egyes miRNS-ek kifejeződése, vagy a hiánya befolyásolja az egyes sejtproliferációban, vagy apoptózisban részt vevő gének működését (55).

A daganatos betegségek vonatkozásában a miRNS-ek tumorszuppresszor vagy onkogén hatásúak lehetnek. A tumorszuppresszor miRNS-ek célgénjei onkogének, így azok kifejeződését csökkentik. Például a let-7 miRNS a RAS (HRAS, KRAS, NRAS) gének negatív szabályozásában vesz részt. Korábbi eredmények alapján a tüdődaganatok esetében a let-7 expressziója alacsony, míg a RAS kifejeződése magas (56). A miR-34 több daganat típus esetében is szerepet tölthet be olyan gének expressziójának szabályozása révén, amelyek a sejtciklus és az apoptózis szabályozásában vesznek részt (57).

A miRNS-ek másik csoportjának a tumor szuppresszor gének a célpontjai, amelyeket onkogén hatású miRNS-eknek nevezünk. Például a miR-21 hematológiai és szolid tumorokban is az egyik leggyakrabban felülszabályozott miRNS. Kifejeződése összefüggésbe hozható a proliferációt, apoptózist, migrációt és inváziót is gátló tumorszuppresszorok szabályozásával is, mint például a PTEN, TPM1, vagy a TP53 (58).

A miRNS expresszió módosulásai és a terápiás válasz között is leírtak összefüggéseket. Platinával kezelt nem kissejtes tüdődaganatos minták esetében a miR-205 hozzájárult a kemorezisztencia növekedéséhez (59), egy másik vizsgálatban a miR-128 és a miR-155 prediktív szerepe került leírásra (60). A kombinált kemoterápia és a sugárterápia egyik potenciális terápiás biomarkere a miR-200b és a miR-155 fej-nyaki tumorokban. További 25 olyan prediktív miRNS került leírásra cervix daganatos sejtvonalakban, amelyek az acetoxychavicol acetate és/vagy cisplatin terápia sikerességét jelezték előre (61).

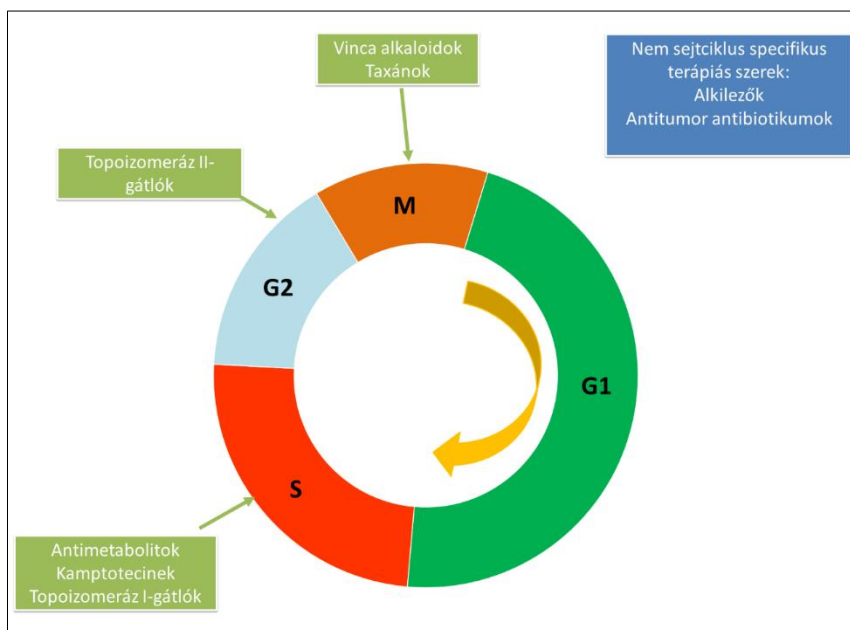
## **2.5 Citotoxikus szerek a rosszindulatú daganatok kezelésében**

A daganatos betegek gyógyításának három alappillérét a sebészeti és a sugárterápiás kezelés mellett a gyógyszeres terápia jelenti. Habár napjainkban egyre több célzott terápia áll rendelkezésre, a hagyományos kemoterápiás szerek alkalmazása a legtöbb daganattípus esetében továbbra sem megkerülhető. A terápia célja a tumorszövet növekedésének, a sejtek inváziójának és a távoli metasztázisok kialakulásának a gátlása,

amely a szervezetben található makromolekulák működésének befolyásolásával érhető el. Mivel a tumorsejt alapjaiban nem különbözik a normál sejttől, ezért hatásuk a normál sejtek működését is befolyásolják, így gyakoriak az alkalmazásuk során jelentkező mellékhatások.

A kemoterápiás szerek fejlesztése a második világháború végén vette kezdetét. Az első kemoterápiás szer az alkilező szerek csoportjába tartozó mustárnitrogén volt, amit időben az antimetabolitok fejlesztése követett. Az 1960-as évektől kezdtek el terjedni a kombinációs terápiák, amelyek alkalmazásával javítható a kezelés hatékonysága. A kezelés hatékonyságának növekedésében fontos szerepe van annak is, hogy a tumorok nagyszámú olyan sejtet tartalmaznak, amelyek aktuálisan nem osztódnak, ezért az egy ponton ható terápiás szerek nem tudják elpusztítani a tumorsejtek nagy részét, amelyek viszont a későbbiekben kialakuló rezisztencia egyik alapját képezhetik. Jelenleg a daganatos betegségek kezelésében szinte csak kombinációs terápiával találkozunk (62).

A kemoterápiás szerek két nagy csoportba oszthatók attól függően, hogy a sejtciklusban, vagy attól függetlenül hatnak (**5. ábra**). A sejtciklusban ható szerek jellemzően csak a ciklusnak egy bizonyos fázisában hatnak (63).



**5. ábra** A sejtciklusban és attól függetlenül ható kemoterápiás szerek csoportjai

## 2.5.1 Sejtciklusban ható kemoterápiás szerek

### 2.5.1.1 Antimetabolitok

Az antimetabolitok a normál sejtműködéshez és a DNS szintézishez szükséges purin és pirimidin bázisok szintézisét gátolják. Működésüket a sejtciklus S fázisban fejtik ki. A purin analógok (például mercaptourine, thioguanine, fludarabine) olyan antimetabolitok, amelyek a purin bázisok felépítéséhez szükséges metabolitok struktúráját másolva gátolják a DNS szintézist. Hasonló elven működnek a pirimidin analógok is, amelyek ismertebb tagjai az 5-fluorouracil, a citozin-arabinozid, vagy a gemcitabine. Külön csoportot alkotnak az antifolat analógok, amelyek a folsav tetrahidrofolsavvá alakító dihidrofolát-reduktáz enzim működésének gátlásával szintén a nukleinsav bázisok szintézisét blokkolják. Ilyen szer a methotrexát és a pemetrexed (64).

### 2.5.1.2 Vinca alkaloidok

A mikrotubulusok polimerizációjának a gátlásával fejtik ki citotoxikus hatásukat. A terápiás hatásának a lényege az, hogy a mitotikus orsó mikrotubulusai megmerevednek a sejtciklus M (metafázis) fázisa során, így azok nem tudnak a pólusoktól középre mozogni. Mivel a mitotikus ellenőrző pont detektálja ezt, a sejtet apoptózisba küldi. További hatásuk, hogy *in-vitro* angiogenezis gátló hatással is rendelkeznek. A klinikumban jelenleg öt szer használatos, ezek a vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine és a vinflunine (65).

### 2.5.1.3 Taxánok

A vinca alkaloidokhoz hasonlóan a sejtciklus M fázisában ható kemoterápiás szerek. A klinikumban három taxánt használnak, a paclitaxelt, a docetaxelt és a cabazitaxelt. Az első engedélyezett szer a paclitaxel volt, amit az eltérő farmakokinetikájú és mellékhatás profilú docetaxel követett. Időben a cabazitaxel fejlesztése történt meg a legkésőbb, aminek során a cél az volt, hogy a szer kevésbé kötődjön a P-glikoproteinhez, amely a paclitaxel és docetaxel rezisztencia egyik kulcsszereplője. A taxánok, a vinca-alkaloidokhoz hasonlóan a tubulinhoz kötődnek, azonban azoktól eltérően nem a mikrotubulusok polimerizációját, hanem azok depolimerizációját gátolják(66).

#### **2.5.1.4 Podophyllotoxinok**

A borbolyafélék egyes növényeinek a fő hatóanyaga a podophyllotoxin, amelynek a származékai az epipodophyllotoxinok. A podophyllotoxinok a tubulin polimerizációt, míg az utóbbiak a topoizomeráz II működését gátolják. Klinikumban két vegyület használatos ezek az etoposid és a teniposid. Az etoposidot heredaganatok és kissejtes tüdődaganatok, míg a teniposidot akut limfoblasztos leukémia terápiájában alkalmazzák. Hatásukat a késői S és G2 fázisban fejtik ki (67).

#### **2.5.1.5 Epotilonok**

Az epotilonok a taxánokhoz hasonlóan a mikrotubulusokat stabilizáló hatású vegyületek. Fontos különbséget jelent viszont az a tulajdonságuk, hogy a gyógyszerrezisztenciáért felelős ABC transzporterek magasabb kifejeződése, a  $\beta$  III tubulin izoformák és a tubulin mutációk csak kisebb mértékben befolyásolják a citotoxikus hatásukat, így használatuk a taxánokra rezisztens betegeknél is lehetséges. Hatásukat az M fázisban fejtik ki. Jelenleg az emlőrákos betegek kezelésére használt ixabepilon rendelkezik engedéllyel, de több más epotilon származék vizsgálata van folyamatban (68).

#### **2.5.1.6 Kamptotecinek**

A topoizomerázok a DNS replikációjában, a transzkripcióban, a lánc javításában részt vevő kulcsfontosságú enzimek. A kamptotecinek a topoizomeráz I-et gátolják úgy, hogy az enzim-DNS komplexet kötik meg, ezáltal a szálak egyesítése és a törések helyreállítása is gátolt. A klinikumban az irinotecant és a topotecant alkalmazzák. Előbbit vastagbél- és végbél daganatok, valamint tüdődaganatok esetében, míg a topotecant petefészekdaganatok, kissejtes tüdődaganatok és méhnyakrák esetében alkalmazzák. Hatásukat a G2 fázisban fejtik ki és a topoizomeráz I enzimet érintő mutációk, valamint az enzim csökkent kifejeződése a kezelésre rezisztensé tehetik a beteget (69).

## **2.5.2 Sejtciklustól függetlenül ható kemoterapeutikumok**

### **2.5.2.1 Alkilező szerek**

Az alkilező szerek kovalensen kötődnek a szervezetben található molekulák nukleofil csoportjához, ezzel gátolva azok működését. A kemoterápia során az alkilező szereknek ezt a tulajdonságát használjuk fel, mivel a DNS lánc bázisaival is, különösen a guaninnal képes keresztkötés kialakítására, így gátolva a DNS szétválását a szintézis folyamán. További tulajdonsága az alkilezőknek, hogy hatásukra DNS lánctörések fordulnak elő, amikor a DNS javító enzimek megpróbálják kicserélni az alkilezett bázisokat. Végül a nukleotidok hibás párosítása révén mutációkat is okoz. Hatásuk a sejtciklustól független (70).

Az alkilezők több csoportját is alkalmazzák kemoterápiás szerként. Így a mustárnitrogén származékok közül a cyclophosphamide több indikációban is használatos, Burkitt-lymphomában, leukémiában, illetve emlőrákban is. Ez utóbbi daganatok esetében kombinációs terápiában 5-fluorouracillal és methotrexattal (CMF), 5-fluorouracillal és epirubicinnal (FEC), illetve doxorubicinnal és 5-fluorouracillal (FAC) alkalmazzák. A cyclophosphamide kezelésre kialakuló rezisztencia kiváltói lehetnek az aldehid-dehidrogenáz enzim aktiválódása, de rezisztens sejtekben a glutathion és glutathion S transzferáz szint is magasabb (71).

Az alkilezők egy másik csoportját a nitrozoureák alkotják. Főleg agyi tumorok kezelésében használatosak, mert lipofil tulajdonságuk miatt átjutnak a vér-agy gáton. Glioblastoma, anaplasztikus glioma esetében a lomustine, carmustine és fotemustine-t használják (72). A központi idegrendszert érintő daganatos betegségek kezelésében a másik gyakran használt kemoterápiás szer a triazének csoportjába tartozó temozolomide (73).

### **2.5.2.2 Antibiotikumok**

Az antraciklinek tumorelles hatást mutató citotoxikus antibiotikumok, amelyeket először a *Streptomyces peucetis* gombafajból izoláltak. A daganatterápiában több tulajdonságukat is kihasználják: egyrészt beépülnek a DNS-t alkotó polinukleotid láncok közé, gátolják a topoizomeráz II enzim működését. Továbbá gátolják a



transzkripciót a DNS függő RNS polimeráz révén. A kezelés során citotoxikus hatású szabad gyökök képződnek, amelyek károsítják a DNS-t. A daganatterápiában leggyakrabban alkalmazott antraciklinek a doxorubicin, daunorubicin, epirubicin és az idarubicin (74).

### **2.5.3 Paclitaxel**

A paclitaxelt a csendes óceáni tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből izolálták először. A taxánok csoportjába tartozó kemoterápiás szer, amelynek elsődleges célpontja a vinca-alkaloidokhoz hasonlóan a mitotikus orsó. Sejtciklus specifikusan ható szer, amely az M (mitózis) fázis során aktív. A paclitaxel a platina tartalmú vegyületek mellett az egyik legtöbb indikációban használt szer, így alkalmazzák petefészek-, emlő-, tüdő-, fej-nyaki-, nyelőcső-, prosztatata- és húgyhólyagrák esetében is (75).

#### **2.5.3.1 Hatásmechanizmus és kemorezisztencia**

A paclitaxel a mikrotubulusok részegységeinek  $\beta$ -tubulin alkotóelemeihez köt nagy affinitással. A kötés következtében stabilizálódik a mikrotubulusok szerkezete és gátlás alá kerül a depolimerizáció, aminek következtében megszakad a mikrotubulusok fel- és leépülésének dinamikus ciklusa, a mitózis lehetetlenné válik és ez apoptózishoz vezet (75).

A paclitaxel rezisztencia kialakulásában több tényező is szerepet játszik, de a legjelentősebb hatással az ABC transzporterek bírnak. A gyógyszerek sejtből történő kipumpálásáért felelős MDR1 (ABCB1) és MDR2 (ABCB4) mellett az ABCC3 transzporter fokozott expressziója is összefüggésbe hozható a rezisztenciával (76, 77). Habár a paclitaxel a  $\beta$ -tubulinhoz köt, korábbi vizsgálatok szerint nemcsak a  $\beta$ - , de az  $\alpha$ -tubulin mutációi, illetve a módosult izoformák jelenléte is befolyásolja a vegyület elleni rezisztenciát (78).

### **2.5.4 Platina tartalmú vegyületek**

A platina tartalmú vegyületek az alkilező szerek csoportjába tartoznak, amelyek hatása nem függ a sejtciklustól. A platina analógok jelenleg a legszélesebb körben használt kemoterápiás szerek közé tartoznak.

A **cisplatin** (cis-diammin–dikloro-platina) volt az első engedélyt kapott vegyület, amely egy központi platinából, két ammóniacsoportból és két cisz helyzetű kloridcsoportból áll. Here-, petefészek-, húgyhólyag-, fej-nyaki- nyelőcső-, tüdődaganatok, non-Hodgin lymphoma és trofoblasztos neoplazmák esetében alkalmazzák a klinikumban. A **carboplatin** (cis-diammin- [ciklobután 1,1-dikarboxilát] platina) volt a következő engedélyt kapott terapeutikum, amelyben a kloridionok csoportját ciklobután-dikarboxilát csoport váltja. Tumorellenes hatása megegyezik a ciszplatinéval, ellenben mellékhatás profilja és adagolása is előnyösebb. Terápiában petefészek-, fej-nyaki-, tüdő-, húgyhólyag-, endometrium daganatokban, leukémiában és csirasejtes tumorok esetén alkalmazzák. Az **oxaliplatin** ([1R,2R-1, 2-ciklohexánandiamin-N,N'] [oxalát(2-)-O,O'] platina) a harmadik generációjú analóg, amelyben az 1,2 ciklohexán-diamin ligand található az aminocsoportok helyén. Az oxaliplatin alkalmazásakor kevesebb DNS addukt keletkezik, de nagyobb mértékű citotoxikus hatással rendelkezik a ciszplatinnal összehasonlítva. Gasztrointesztinális tumorokban, jellemzően vastagbél és végbél daganatok esetében alkalmazzák, amely tumorok esetében a ciszplatin és a carboplatin nem hatékony. További két platina tartalmú vegyület a nedaplatin és a lobaplatin, melyeket viszont csak Ázsia egyes országaiban alkalmaznak (79).

#### 2.5.4.1 Hatásmechanizmus és kemorezisztencia

A platina analógok elsődleges hatása, hogy kovalens keresztkötések kialakítására képesek elsődlegesen az N7-es pozícióban levő guaninhoz és adeninhez. Az így létrejött DNS adduktok az örökítőanyag szintézisét, illetve a génekről történő transzkripciót is gátolják, valamint a DNS lánc töréséhez vezetnek. A láncok közötti (interstrand) keresztkötés a DNS molekula két szálának guanin vagy citozin bázisának N donoratomjával. A láncon belüli (intrastrand) keresztkötés egy DNS szál két szomszédos purinbázisának N7 atomjával.

A platina tartalmú kezelésekkel szemben kialakuló rezisztencia okaként négy jelentősebb mechanizmust tártak fel. Ezek a kemoterápiás szer sejtbe történő felvételéért felelős mechanizmusok módosulása, a vegyület sejtben belüli inaktiválása, a DNS hibajavító rendszerének a módosulásai és a megváltozott apoptotikus folyamatok (80).

A platina sejtekbe jutása a koncentráció gradienssel megegyező passzív transzporttal és aktív transzporttal is lehetséges, azonban az előbbi szerepe idővel megkérdőjeleződött. Korábbi vizsgálatok szerint elsődlegesen az SLC22, SLC47 és SLC31 transzporterek vesznek részt a platina tartalmú gyógyszerek felvételében. *In vitro* vizsgálatok során a CTR-1 és CTR-2 gének expressziója a vegyület felvételében, míg az ATP7A és ATP7B gének a sejtből történő kipumpálásért lehetnek felelősek (81). További, a szer kipumpálásáért felelős transzporterként az irodalomban az MRP1, MRP2 és MRP4 kerültek leírásra (79).

A sejtbe bejutott és az ott található makromolekulákkal kialakuló platina komplexek inaktiválásának kulcsszereplője a glutation, amely nagy affinitással képes a platina kötésére. A glutation és a glutation-S-transzferáz magasabb szintje volt megfigyelhető például platina rezisztens húgyhólyag sejtekben is (82). A detoxifikációban részt vevő vegyületek a metallotioneinek is, amelyek a cink homeosztázisban vesznek részt és jelenlétük összefüggést mutat a platina rezisztenciával (83).

A kemorezisztens fenotípus kialakulásában jelentős szereppel bírnak a DNS javító mechanizmusai, amelyeket a DNS adduktok kialakulása miatt bekövetkezett lánctörések indukálnak. A DNS javításában elsődlegesen a nukleotid kivágási javítás (NER) rendszer vesz részt (84). A láncok közötti keresztkötések eltávolítását végző ERCC1 túlzott kifejeződése összefüggést mutat a platina alapú terápiák csökkent hatékonyságával mind petefészekdaganatok, mind pedig nem kissejtes tüdődaganatok esetében (85). A mismatch repair (MMR) egyes fehérjéi a fentiekkel ellentétes hatást mutatnak, így például a hMLH1, hMSH2 vagy a hMSH6 hiány és csökkent expresszió növeli a rezisztenciát és csökkenti az apoptózist (86).

Végül az apoptózis útvonalak módosulásai is növelik a kemorezisztencia kialakulásának valószínűségét. A p53 fehérje mutációi összefüggést mutatnak a cisplatin rezisztenciával több tumortípus esetében is. További vizsgálatok pedig az apoptózis gátlásban szereplő gének – BCL2, BCL-XL – expressziós módosulásait is összefüggésbe hozták a rezisztenciával (85).

## 2.6 A daganatos betegségek epidemiológiája

A daganatos megbetegedések előfordulása és a betegség okozta halálozások száma világszerte növekvő tendenciát mutat. Az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján a daganatok a 70 éven aluliak csoportjában az első vagy második vezető halálokot jelentik a statisztikában szereplő 183 országból 112-ben (87).

A 2020-as évre vonatkozó becslés alapján 19,3 millió új esetet diagnosztizáltak és 10 millió daganatos betegséghez köthető elhalálozás történt világszerte. Kontinensek szerint vizsgálva az incidenciát és mortalitást adatokat megállapítható, hogy az új esetek mintegy fele és a halálozások 58,3 %-a Ázsiát érintette, ahol a világ népességének 59,5%-a él. Európához a világszerte diagnosztizált esetek 22,8%-a és a halálozások 19,6%-a köthető, míg a földrész lakossága a világ népességének csak 9,7%-a. (87).

Mindkét nemet vizsgálva a tíz leggyakoribb daganat az összes új eset több mint 60 százalékáért és az összes halálozás több mint 70 százalékáért felelős. Az incidenciát vizsgálva az emlőrák a leggyakrabban diagnosztizált daganat (11,7%), amit a tüdő- (11,4%), a vastagbél és végbél- (10,0%), a prosztatata- (7,3%) és a gyomorrák (5,6%) követ. A mortalitás tekintetében a legtöbb haláleset tüdőrák miatt következett be (18%), amit a vastagbél és végbél- (9,4%), a máj (8,3%), a gyomor- (7,7%) és a női emlőrák (6,9%) követ (87).

A daganatos betegségek incidenciát és mortalitást mutatóit vizsgálva az Európai Unió 27 tagállamában 1,267 millió daganatos betegség okozta halálozást prognosztizáltak 2021-re. Férfiakban ez 100 ezer főre vetítve 130,4 főt, míg nők esetében 81 főt jelent. Ezeket összehasonlítva a 2015-ös számokkal a férfiakban 6,6%-os, míg a nők esetében 4,5%-os csökkenést jelent. A tanulmány szerzői felhívták a figyelmet arra, hogy míg a férfiak esetében a tüdőrák okozta halálozás csökken, addig a nők körében a vizsgált időszakban 6,6%-os növekedés figyelhető meg (88).

## **2.7 Bioinformatika és biostatisztika**

### **2.7.1 Adatforrások**

#### **2.7.1.1 The Cancer Genome Atlas**

A The Cancer Genome Atlas (TCGA) az Egyesült Államokbeli National Cancer Institute (NCI) és a National Human Genome Research Institute által koordinált program. Az adatbázis több mint 20.000 elsődleges tumor és normál szövetmintát tartalmaz. A tumoros minták 33 különböző tumortípusból származnak. Az adatbázis minden egyes mintához tartalmazza a klinikai adatokat, valamint változó összetételben, de genomikai, epigenetikai, transzkriptomikus és proteomikai adatok is elérhetők. A TCGA projekt 2017-ben fejeződött be, az adatokat a Genomic Data Commons (GDC) vette át. A GDC portálon a TCGA projektből származó adatokon túl a TARGET (Tumor Alterations Relevant for Genomics-driven Therapy) és más nem szabadon hozzáférhető projektek adatai (például Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange - GENIE, Count Me In – CMI) is elérhetők.

#### **2.7.1.2 Gene Expression Omnibus (GEO)**

A Gene Expression Omnibus (GEO) a National Center for Biotechnology Information (NCBI) támogatásával jött létre 2000-ben, azzal a céllal, hogy összegyűjtsék és elérhetővé tegyék a kutatások során a nagy áteresztőképességű technológiák alkalmazásával nyert adatokat. Ez magában foglalja a nyers és feldolgozott génextpressziós és más omikai jellegű adatokat. A projekt sikerességét nagy mértékben segítette, hogy 2002-től a jelentősebb tudományos folyóiratok részéről megfogalmazódott az a törekvés, hogy a kutatások transzparenciáját erősítendő a kutatások során keletkezett adatok nyilvános elérhetőségét biztosítani kell mindenki számára és ennek érdekében az adatok adattárházban való megjelentetése mintegy arany standarddá vált (89). Az adattárház jelenleg (2021.06.14) 153.602 adathalmazt és 4.471.621 mintát tartalmaz.

## 2.7.2 Gén-chip

Az első gén-chip módszerrel készült mérést 1995-ben publikálták, amikor 45 *Arabidopsis* gén egyidejű expresszióját mérték (90). Ezt követően másfél évtizeden keresztül a legelterjedtebb nagy áteresztőképességű genomikai analízisnek számított. Annak ellenére, hogy napjainkban az újgenerációs szekvenálási módszerek térnyerése figyelhető meg, a gén-chipek alkalmazása mind a kutatásokban, mind pedig a klinikumban továbbra is jelentős. Habár több cég is kínál gén-chipeket, azok fejlesztése és kereskedelme terén az Affymetrix cég számított úttörőnek és a nyilvánosan elérhető adattárházakban is ezen cég termékeivel mért kísérleti adatok érhetőek el a legnagyobb számban.

A génexpresszió mérésére használható gén-chipek esetében próbának nevezett rövid - Affymetrix gén-chip esetében 25 bázisból álló - oligonukleotidokat illesztenek szilárd hordozóra. Ezek cellaszerűen vannak elhelyezve a felületen és ezres nagyságrendben találhatók a próbák a gén-chip felületen (91). A gén-chip által mért gének mindegyikét 11 pár próba méri, amely így lefedheti az adott gén teljes átírásra kerülő részét (92).

A gén-chip módszerrel történő mérés első két lépésében az RNS izolálása és cDNS formára történő visszaírása történik meg. Ezt követően a mintákat fluoreszcens festékkel jelölik és hibridizáltatják a gén-chip felületén kihorganyzott oligonukleotidokhoz. A leolvasást végző készülék lézerrel gerjeszti a festékkel jelzett próbát és a jel intenzitása alapján határozható meg egy adott gén expressziós szintje (91).

A gén-chip mérésből származó eredmények feldolgozásához előfeldolgozás szükséges, amely magában foglalja a normalizálást és a minőségellenőrzést is. Az előfeldolgozáshoz szükséges programok széles tárháza érhető el R statisztikai környezetben, elsősorban a Bioconductor eszköztár csomagjai alkalmasak az Affymetrix gén-chipek eredményeinek feldolgozására. Az adattárházakból .CEL kiterjesztésű formátumban érhetőek el az egyes minták nyers jeleit tartalmazó fájlok. A CEL fájlok statisztikai feldolgozásához normalizálás szükséges, amely révén biztosítható az, hogy a különböző mérések közötti intenzitásbeli különbségeket kompenzáljuk. A két leggyakoribb gén-chip adatok normalizálására használható módszer a MAS5 és az RMA normalizálás (93).

### 2.7.3 Gépi tanulás

A gépi tanulás a mesterséges intelligencia algoritmusok egyik részhalmaza. A gépi tanulás során a célunk az, hogy az algoritmus az adatok ismétlődő (iteratív) feldolgozása során mintázatokat ismerjen fel és tanuljon meg. A tanulási folyamat kimenete a modell, amely prediktív, prognosztikus, vagy diagnosztikus becslésre használható.

A gépi tanulást alkalmazó algoritmusok két nagyobb, szemléletében különböző ágra tagolható. Felügyelt tanulás esetén az algoritmust egy tanuló adatbázison tanítjuk. A tanuló halmazban előre definiált csoportok (címkék) vannak kialakítva, amelyek segítségével az algoritmus képes az adatokban levő mintázat megtanulására. A megtanult információ révén lesz képes az algoritmus egy korábban nem látott minta esetében becslést adni annak csoportba sorolására. Nem felügyelt tanulás esetén nincsenek előre definiált csoportok, hanem az algoritmus az adatbázis adatait használva próbál csoportokat kialakítani (94).

#### 2.7.3.1 Logisztikus regresszió

A logisztikus regresszió egy gyakran használt, nem felügyelt tanulást megvalósító osztályozó algoritmus. Habár az újabb fejlesztésű gépi tanulást megvalósító algoritmusok egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek, egy összehasonlító vizsgálat megállapítása szerint nem jobb a hatékonyságuk a logisztikus regresszióval összehasonlítva (95). Hasonló megállapításra jutottak egy másik vizsgálatban is, amelyben különböző krónikus betegségek kockázatbecslésén végezték el több gépi tanulást alkalmazó algoritmus összehasonlítását (96).

Működése hasonlít a lineáris regresszióhoz, azonban a logisztikus regresszióban nem folytonos skálán mért érték a független változó, amelynek a kimenetelésre végezzük el a becslést, hanem dichotom. Ezért olyan problémák vizsgálata esetén jelenthet megoldást, ahol a vizsgálat kimenete két állapotba sorolható be. További hasonlóságot jelent a lineáris regresszióval, hogy ebben az esetben is lineáris kapcsolatot tételezünk fel a független és függő változók között. A regressziós modellek alkalmazásakor előnyt jelent, hogy az algoritmus működése átlátható és az eredményként kapott

esélyhányadosok könnyen értelmezhetők a függő és független változók közötti kapcsolatok elemzésére (97).

#### 2.7.4 Receiver Operating Characteristic (ROC) elemzés

A Receiver Operating Characteristic (ROC) analízis egy olyan statisztikai módszer, amelyet először a második világháborút követően alkalmaztak arra, hogy felmérjék milyen pontosan képes a radart kezelő operátor elkülöníteni a valódi jeleket a zajtól. A módszer alkalmazása az 1980-as évektől kezdődően kezdett el terjedni az élettudományokban, és a 2000-es évektől használata újabb lendületet kapott a mesterséges intelligencia algoritmusok elterjedésének köszönhetően. A ROC elemzés segítségével nemcsak egy diagnosztikai teszt hatékonysága, de a gépi tanulással létrehozott modellek pontossága is mérhető (98). Az 1990-es évektől egyre növekszik azon közlemények száma, amelyekben ROC analízist alkalmaztak (**6. ábra**). A ROC elemzés áttekintését a **7. ábra** tartalmazza.

Egyik jellemző alkalmazása a diagnosztika területéhez köthető. Egy folytonos skálán mérő teszt hatékonyságát a szenzitivitással és a specificitással tudjuk leírni. A szenzitivitás (valós pozitív ráta) azon pozitívak aránya, akiket a teszt is pozitívnek minősített, míg a specificitás azon negatívak arányát méri, akiket a teszt is negatívnek mért. Kiszámításuk az alábbi képletekkel lehetséges:

$$\text{Szenzitivitás (valós pozitív ráta)} = TP/(TP+FN)$$

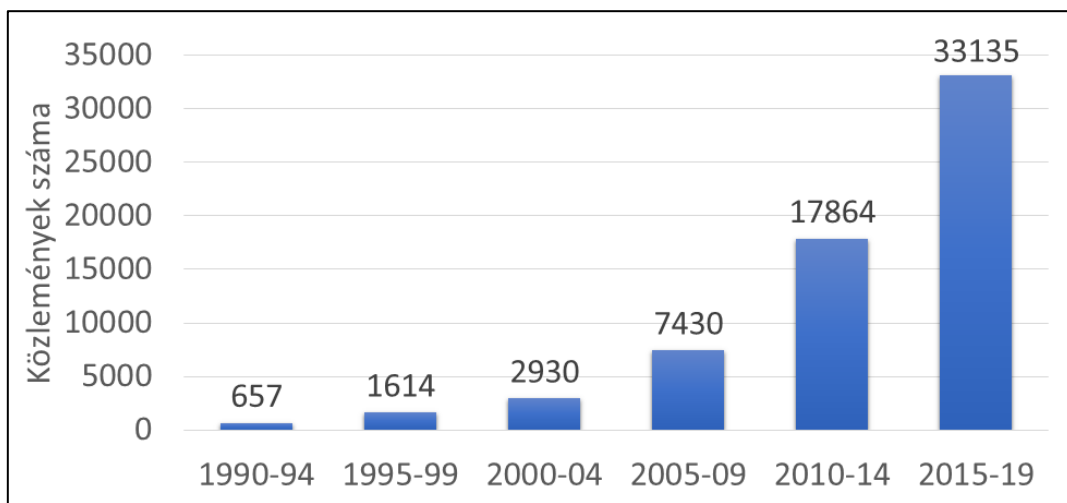
$$\text{Specificitás} = TN/(TN+FP)$$

ahol TP: valódi pozitív, TN: valódi negatív, FP: álpozitív, FN: álnegatív.

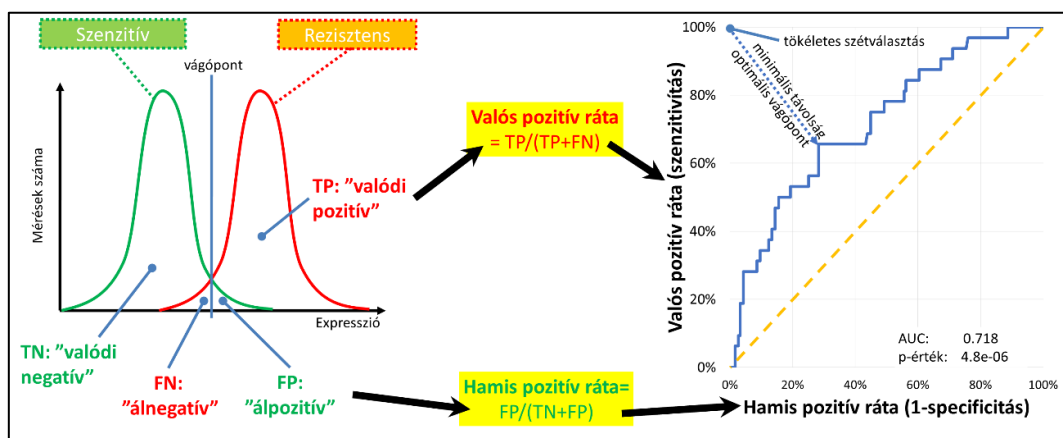
A ROC görbe egy kétdimenziós diagram, amelyben a szenzitivitást (valós pozitív ráta) ábrázoljuk az Y tengelyen, míg a hamis pozitív rátát (1-specificitás) az X tengelyen. A bal alsó sarokból indulva valamennyi a tesztünk által mért értékhez kiszámított szenzitivitás és specificitás értékpárt rögzítjük a diagramon. Minél közelebb húzódik a görbe a bal felső sarokhoz annál jobb a teszt diagnosztikai hatékonysága. Azt a pontot a görbén, amely a legközelebb található a bal felső sarokhoz optimális vágópontnak is nevezzük, amelynek alkalmazásával a legmagasabb szenzitivitás és specificitás érhető el (99).



A ROC görbe alatti terület (area under the curve, AUC) értékével mérhetjük meg azt, hogy a teszt mennyire képes meghatározni azt, hogy egy adott állapot fennáll, vagy sem. Értéke ugyan 0 és 1 közötti értéket vehet fel, azonban a gyakorlati minimum értéknek a 0,5 számít. Amennyiben az AUC értéke 0,5, akkor a görbe a diagram bal alsó sarkától a jobb felső sarkáig húzódó átló mentén halad és ebben az esetben a teszt diszkriminációs képessége nem jobb a véletlennél. Ezzel szemben, ha az AUC értéke 1, akkor a görbe a bal felső sarkot érinti és a teszt tökéletesen választja szét a két állapotot. Az AUC segítségével két vagy több teszt teljesítményének összehasonlítása is lehetséges (100).



**6. ábra** A ROC analízist alkalmazó közlemények száma 1990-2019 között a Pubmed adatbázisban



**7. ábra** A ROC analízis áttekintő ábrája

### 3 CÉLKITŰZÉSEK

A munkám során a rosszindulatú daganatos megbetegedések prediktív biomarkereinek azonosításával, illetve incidenciájának és mortalitásának előrejelzésével foglalkoztam.

A célkitűzéseim az egyes témákban:

- 3.1 Emlődaganatos minták génexpressziós adatainak felhasználásával a kemoterápiás kezelésre adott válasz előrejelzésére képes prediktív biomarkerek azonosítására és validálására alkalmas online alkalmazás készítése.
- 3.2 Az emlő rosszindulatú tumorainak kezelésében alkalmazott szerekkel szembeni rezisztencia génjeinek irodalmi adatokon történő validálása.
- 3.3 A petefészekdaganatok génexpresszió alapú potenciális prediktív biomarkereinek azonosítása.
- 3.4 A petefészekdaganatokban azonosított prediktív biomarker jelöltek validálása független klinikai minták felhasználásával.
- 3.5 A platina alapú kezelésben részesült laphámkarcinómás esetek miRNS mintázatának azonosítása és gépi tanulással támogatott elemzése.
- 3.5 A rosszindulatú daganatos megbetegedések hazánkban mért incidenciájának és mortalitásának dokumentálása az 1996-2015 közti időszakban, illetve előrejelzés készítése a 2025 és 2030-as évekre.

## 4 MÓDSZEREK

### 4.1 Prediktív biomarkerek azonosítása emlőtumorokban

#### 4.1.1 Adatbázis építés, előfeldolgozás és adattisztítás

Az online alkalmazás készítése során alkalmazott módszerek áttekintését a **8. ábra** tartalmazza. Az emlőtumoros adatok kereséséhez az NCBI GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) és az Array Express (<https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress>) adattárházak adatbázisait használtam. Az adatgyűjtés során a „breast”, „cancer”, „therapy” kulcsszavakkal végeztem a keresést. Az eredménylista pontosítása érdekében több szűrést is alkalmaztam: egyrészt olyan adathalmazokat kerestem, amelyek legalább 30 mintát tartalmaztak, másrészt olyan mintákra volt szükség, amelyek esetében azok együttes kiértékelése lehetséges, azaz a méréshez használt gén-chip eszközön alkalmazott próbák átfedése miatt azok megfeleltethetők egymásnak. Ennek érdekében az Affymetrix cég három - “GPL96” (HG-U133A), “GPL570” (HG-U133 Plus 2.0) és “GPL571” (HG-U133A\_2) - közös próbákat tartalmazó platformjára szűkítettem a találatlistát. Továbbá a klinikai annotáció meglétét is ellenőriztem. Végül, a potenciálisan felhasználható adathalmazok esetében ellenőrzésre került, hogy megfelelnek-e a „Minimum Information About a Microarray Experiment” (MIAME) kritériumoknak, amely szerint egy adathalmaznak minimális információként tartalmaznia kell a mintavételi és leolvasási protokollt, a hibridizáció módját és a feldolgozási lépések leírását.

Az előzetes követelményeknek megfelelő adathalmazok a génexpressziós adatokkal és a klinikai annotációval együtt kerültek letöltésre. A génexpressziós adatok minőségellenőrzése magában foglalta a háttérjel intenzitásának a vizsgálatát, a hibridizációs kontrollt jelentő bioB-, bioC-, bioD-, cre-, dap-, lys-, phe-, thr- és try- tüskék jelenlétének, valamint a gliceraldehid-3-foszfát (GAPDH) és a béta-aktin 30-50 százalékos arányának ellenőrzését (101). Azok a minták, amelyeknél több mint egy paraméter értéke kívül esett az összes mintában megfigyelt értékek 95%-án, kizárásra kerültek a további elemzésből.

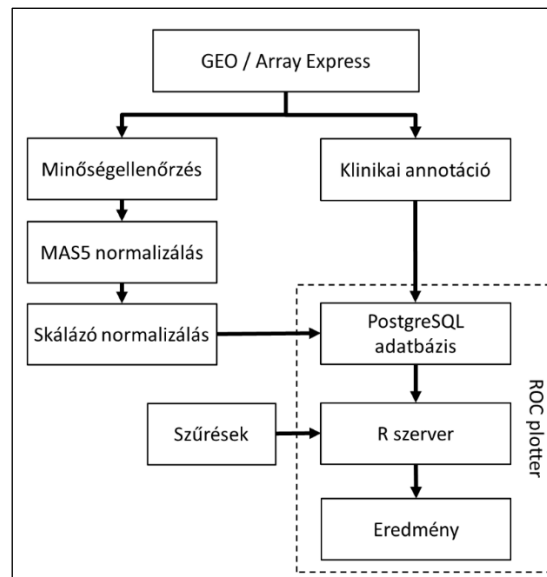
A .CEL formátumú nyers génexpressziós adatokat először MAS5 algoritmussal normalizáltam (102), majd egy második skálázó normalizálást is végeztem, amely az

expressziós értékek átlagát 1000-re állította mintánként azon 22 277 próba esetében, amelyek közösek a három választott gén-chipen (103).

Mivel egy adott gént több próba is mérhet, ezért szükséges volt az adott génhez tartozó legjobb próba kiválasztása. Ehhez a JetSet szűrőt használtam, amely minden egyes próba esetében egy pontszám alapján megadja a hozzá legjobban illeszkedő gént (104).

Egy további adattisztítási lépésként redundáns mintákat kerestem. Ennek kiszűrésére 100 véletlenszerűen kiválasztott gén átlagos expressziós értékét határoztam meg. Amennyiben ez az érték egyezést mutatott más mintákkal, akkor feltételezhető volt, hogy a minták megegyeznek. Ezekben az esetekben az időben legkorábbi mintát hagytam meg az elemzésben.

Némely adathalmaz randomizált klinikai vizsgálatból származott. Mivel ezen típusú vizsgálatok eredményei jobban általánosíthatók egy megfigyeléses, vagy egy nem randomizált vizsgálat eredményeivel összehasonlítva, ezért ezeket az adathalmazokat külön jelöltem a bioinformatikai elemzés adatbázisában, illetve az online alkalmazás is tartalmaz egy szűrőt, amely lehetővé teszi, hogy csak azokon a mintákon futtassuk az elemzést, amelyek randomizált klinikai vizsgálatokból származnak.



**8. ábra** A prediktív biomarkerek azonosítására és validálására alkalmas online alkalmazás kialakításának áttekintő ábrája

Az adatokat a feldolgozást követően egy PostgreSQL adatbázisba töltöttem fel. Ez biztosítja a ROC Plotter online alkalmazás számára az adatok elérését. Az online felület kialakítása PHP programnyelv alapjain nyugvó Yii2 keretrendszer felhasználásával készült. Az online felület és a háttéradatbázis közötti kommunikációt R programozási környezetben készített szkript végzi.

#### **4.1.2 Molekuláris altípusok meghatározása**

A molekuláris altípusok meghatározása a gén-chip mérés eredménye alapján történt, amelyekhez az ösztrogén receptor 1 (ESR1), a erbb2 receptor (HER2/ErBB2) és a Ki67 proliferációs marker (MKI67) expresszióját használtam fel. Az ESR1 (gén-chip próba: 205225\_at) esetében használt vágópont értéke 500, a HER2 (gén-chip próba: 216836\_s\_at) esetében használt vágópont értéke 4800 és az MKI67 (gén-chip próba: 212021\_s\_at) esetében használt vágópont értéke pedig 470 volt (101). A gén-chip alapú és az immunhisztokémiával mért laboratóriumi eredmények összehasonlítására Kohen-féle kappa statisztikát használtam. A kappa értéke alapján a következő kategóriákat használtam: 0–0,20 enyhe, 0,21–0,40 igazságos, 0,41–0,60 mérsékelt, 0,61–0,80 lényeges és 0,81–1 szinte tökéletes egyetértés (105).

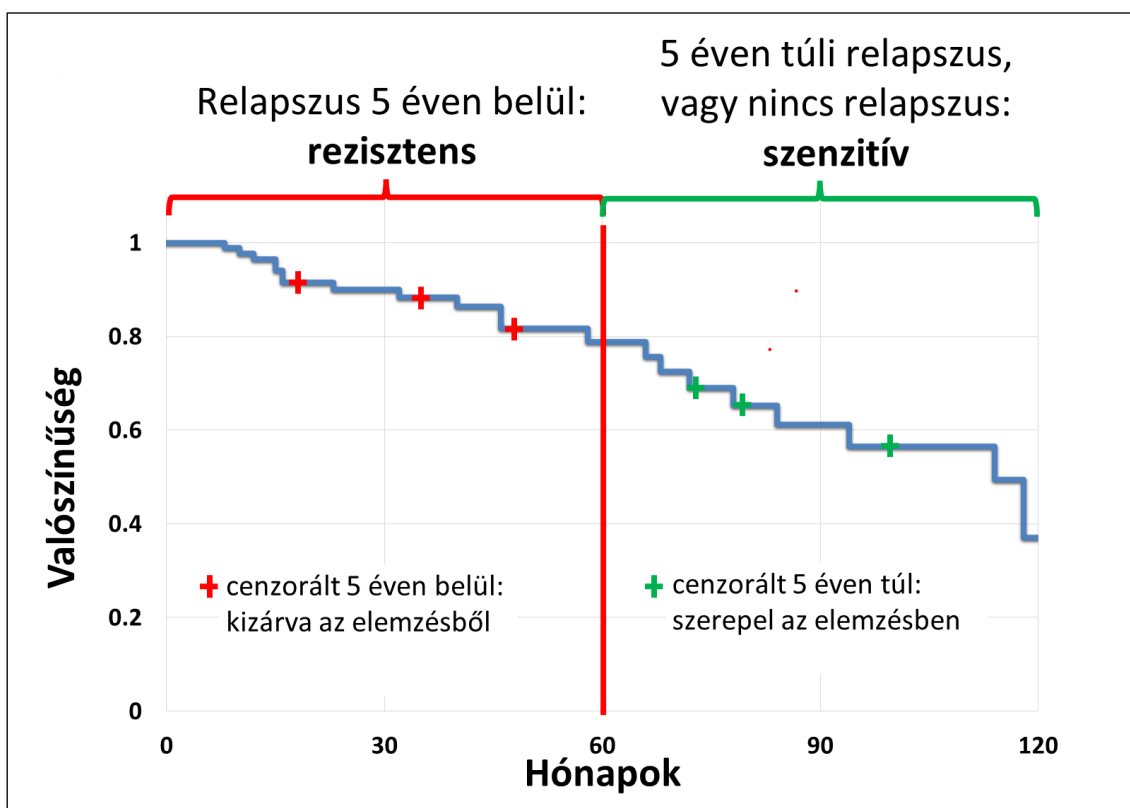
#### **4.1.3 A terápiás válasz kategorizálása**

A betegmintákat a terápia szempontjából rezisztens és szenzitív csoportokra bontottam a rendelkezésre álló klinikai annotáció alapján.

Azon betegek esetében, akiknél a patológiás komplett válasz volt ismert, az egyes terápiás kimeneteket (progresszív betegség, stabil betegség, részleges válasz és komplett válasz) két csoportra szűkítettem, így azon betegeknél, akiknél nem volt klinikailag igazolható a tumor a kezelést követően, szenzitívnek, míg azok, akiknél továbbra is jelen volt a tumor, rezisztensnek lettek kategorizálva.

Az adjuváns terápiában részesült betegek kategorizálásának az alapja a relapszusmentes túlélés volt. Akiknél 5 éven belül regisztráltak relapszust, azokat a betegeket rezisztensnek, akik esetében pedig egyáltalán nem jelentettek relapszust, vagy akiknél ez csak 5 éven túl következett be, azokat szenzitívnek kategorizáltam. Azon betegeket,

akiknél nem regisztráltak eseményt és a követési idő nem érte el az 5 évet, azokat kizártam az elemzésekből (9. ábra).



9. ábra A terápiás válasz kategorizálása a relapszusmentes túlélés alapján

#### 4.1.4 Statisztikai módszerek

Az egyes gének expressziójának összehasonlításához a szenzitív és rezisztens betegcsoportok között Mann-Whitney U tesztet, míg a diszkriminációs képességük értékelésére Receiver Operating Characteristic (ROC) elemzést végeztem. Az elemzést R statisztikai környezetben végeztem (106) a Bioconductor programcsomag (107) elemeit felhasználva. Egy eredményt akkor tekintettem statisztikailag szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt mint 0,05.

#### 4.1.5 Az adatbázis validációja és új biomarker jelöltek azonosítása

Első körben azokat a már elfogadott prediktív biomarkerek eredményeit ellenőriztem, amelyeket jelenleg is használnak a terápiás döntések kapcsán. Ezek a progesteron receptor, a HER2 receptor, valamint a TP53 voltak.

Második körben előzőleg már publikált, paclitaxel rezisztenciával kapcsolatba hozható gének 31 elemű csoportjának az elemzését végeztem el az adatbázison (108). A 31 gén közül csak 29 gén esetében volt elvégezhető az összehasonlító elemzés, mivel az Affymetrix gén-chipek nem tartalmazzak próbát a CSAG2 génhez, továbbá az említett vizsgálatban külön mérték a TUBB4A és TUBB4B géneket, míg az általunk elemzett gén-chip csak a TUBB4 gén esetében értelmezett. Az elemzéshez azon mintákat választottam ki, akik esetében a patológiás komplett válasz rendelkezésre állt és paclitaxel kezelésben részesültek. A kiválasztott mintákon molekuláris altípusonként vizsgálva végeztem el a ROC analízist, valamint a Mann-Whitney U tesztet.

A validációtól elkülönítve új, potenciális biomarker jelöltek azonosítása végett egy külön elemzést is készítettem azokon a betegmintákon, amelyek a tripla-negatív molekuláris altípusba tartoznak. Ebben az esetben a ROC elemzés, valamint a Mann-Whitney U teszt eredménye alapján a legjobb 10 gént határoztam meg.

## **4.2 A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban**

### **4.2.1 Adatbázis építés és előfeldolgozás**

Az *in-silico* analízishez a GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) és a TCGA (<http://cancergenome.nih.gov/>) adattárházak adatait használtam. A keresés során alkalmazott kulcsszavak az „ovarian”, „cancer”, „treatment”, „response” és „survival” voltak. Csak azokat a találatokat (adathalmaz) vettem figyelembe, ahol rendelkezésre állt a nyers génchip expressziós adat, a terápiás válasz, de legalább a túlélésre vonatkozó információ és legalább 20 betegről tartalmazott információt az adathalmaz.

Az adatbázis építés, előfeldolgozás során alkalmazott módszerek a továbbiakban megegyeztek az emlőtumoros adatbázis létrehozása során alkalmazott módszerekkel (4.1.1 fejezet).

### **4.2.2 Statisztikai módszerek**

A mintákat a klinikai karakterisztikájukat figyelembe véve szenzitív és rezisztens csoportokra osztottam. Azokat a mintákat, ahol a patológiás válasz (pCR) rendelkezésre állt, a kategorizálást az adatszettet publikáló szerző közlése alapján végeztem. Azokban az esetekben, ahol a terápiás válasz nem került közlésre, a progressziómentes túlélést

használtam a kategorizáláshoz. Azon minták, amelyeknél a progressziómentes túlélés időtartama 6 hónapnál rövidebb volt, rezisztensként, amelyek esetében pedig ennek időtartama hosszabb volt mint 6 hónap, szenzitívként lettek kategorizálva. Azon minták, amelyeknél a követési idő rövidebb volt mint 6 hónap és esemény sem következett be ezen idő alatt, kizárásra kerültek az elemzésből. A két csoport génextpressziós értékeinek összehasonlításához Mann-Whitney U tesztet és ROC analízist végeztem R statisztikai programmal(106) a Bioconductor programcsomag felhasználásával(107). A statisztikai szignifikancia határértékeként  $p < 0,05$  került beállításra.

A többszörös összehasonlítás miatt p-érték korrekciót is alkalmaztam és csak azon eredmények kerültek elfogadásra szignifikánsként, ahol az FDR értéke kisebb volt mint 5%. Az FDR kalkuláció során a qvalue programot használtam R statisztikai környezetben (109).

### **4.2.3 Klinikai minták**

Összesen 81 petefészekdaganat mintát kaptunk az Országos Onkológiai Intézettől az *in-silico* eredmények kísérletes igazolására. A minták  $-80\text{ °C}$  fokon voltak tárolva az RNS izolálásig. A vizsgálatot az Országos Onkológiai Intézet Kutatásetikai Bizottság engedélyezte az OOI-Ált-9444-1/2013/59 számon. A mintákkal párhuzamosan anonimizált klinikai adatokat is kaptunk, amely a minták klinikai karakterisztikáját és az alkalmazott kezeléseket tartalmazták.

### **4.2.4 RNS izolálás**

Az onkológiai intézettől kapott szövetmintákból az RNS izolálást AllPrep DNA/RNA Kit (Qiagen, Germany) végeztem a gyártói protokoll leírása alapján. A hemolízises homogenizálást követően 10 percig 1800-as fordulaton centrifugáltuk a mintákat. Az RNS minőségellenőrzése UV spektrofotométerrel történt (NanoDrop, Thermo Fischer Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). A kvantitatív PCR analízishez mintánként  $1\text{ }\mu\text{g}$  RNS-t írtunk át cDNS formába  $20\text{ }\mu\text{l}$ -es térfogatra, amihez a Maxima First Strand cDNA Synthesis kitet használtam, valamint dsDNase-t használtam a lehetséges DNS szennyezés eltávolítására (Thermo Fisher Scientific, USA).



#### 4.2.5 Kvantitatív PCR

A kvantitatív PCR vizsgálat CFX96 Real-Time PCR készülékkel (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, USA) készült. Az elemzéshez a SensiFAST SYBR No-ROX Kit-et használtuk (Bioline Reagents, London, UK).

Két háztartási génként a GAPDH-t és az ACTB-t használtam kontrollként. A PCR reakció 10 µl térfogaton volt végezve, amelyből 1 µl volt a cDNS és 250 nM primerenként. A kezdeti denaturációs szakaszt (2 perc 95 °C) 36 cikluson keresztül tartó három lépéses folyamat követte: 1. ) inkubáció 10 másodpercig 95 °C-on, 2. ) inkubáció 10 másodpercig 62 °C-on végül 3. ) inkubáció 20 másodpercig 72 °C-on. A PCR reakciókat háromszoros ismétlésben végeztem el. A relatív expressziót a delta CT módszerrel számítottam ki. Az elemzés során használt referenciagének, valamint a vizsgált gének főbb paramétereit az **5. táblázat** tartalmazza.

#### 4.2.6 A klinikai minták statisztikai elemzése

A rezisztens és szenzitív betegek génexpressziós értékeinek összehasonlításához Mann-Whitney U tesztet és ROC analízist végeztem. Szenzitívnek azokat a betegeket tekintettem, akik esetében nem volt progresszió az első kezelés végét követően 18 hónapon belül, míg rezisztensnek azokat, akiknél bármely progresszió volt igazolt az első kezelés végét követő 18 hónapon belül. Azon betegek mintáit, akiknél nem volt legalább 18 hónapos követési idő és ez idő alatt nem volt progressziójuk, azokat kizártam az elemzésből.

**5. táblázat** A referencia, valamint vizsgált gének adatai a kvantitatív PCR elemzéshez

Gén	NCBI szekvencia azonosító		Primer szekvencia (5'→ 3')	Hosszúság (bázispár)
<i>TFE3</i>	NM_006521.5	F:	GCTCCGAATTCAGGAACTAGAAC	102
		R:	CTGTCAGAAGCCGAAGTCGT	
<i>NCOR2</i>	NM_006312.5	F:	CCACCCTCTGTCTCCTCAGT	122
		R:	AGGGGGTTGTAGGGGAATGG	
<i>PDXK</i>	NM_003681.4	F:	ATCCAGTGTGCAAAAGCCCA	186
		R:	CAGGGACAAACACGGAGACA	
<i>AKIP1</i>	NM_020642.3	F:	TTCTGTCACTGTGGGCTCAA	85
		R:	GAAGACCAGGTCCACGCTTT	
<i>MARVELD1</i>	NM_031484.3	F:	GGGCCTGTAAGGTTTCCATGT	148
		R:	CCCCTACTGCCAGTGAAGAC	
<i>CFL1</i>	NM_005507.2	F:	AAGAAGCTGACAGGGATCAAGC	138
		R:	GCCAGAAGGGGCTCACAAA	
<i>AKIRIN2</i>	NM_018064.3	F:	ACAGCCTGCTAGCTATGTTTCA	182
		R:	AACCAGTTGCTGCTGCCTAA	
<i>SERBP1</i>	NM_001018067.1	F:	GCAGGACCGACAAGTCAAGT	79
		R:	GCATCCAGTTAAGCCAGAGC	
<i>GAPDH</i>	NM_002046.6	F:	AAATCAAGTGGGGCGATGCT	86
		R:	CAAATGAGCCCCAGCCTTCT	
<i>ACTB</i>	NM_001101.5	F:	CTGTGGCATCCACGAAACTA	200
		R:	AGTACTTGCGCTCAGGAGGA	

**4.3 A terápiás választ meghatározó miRNS mintázat meghatározása laphámkarinómákban****4.3.1 Adatbázis építés és előfeldolgozás**

A laphámkarinómás esetek (fej-nyaki tumorok, méhnyak tumorok és tüdő laphámkarinómák) miRNS expressziós adatait, valamint a minták klinikai annotációját

a GDC adattárházból (<https://portal.gdc.cancer.gov>) töltöttem le. Azokat a betegmintákat, amelyek esetében nem alkalmaztak platina alapú kezelést, vagy nem volt ismert a progressziómentes túlélés kizárására kerültek az elemzésből.

A letöltött, RPM (reads per million miRNA mapped) normalizált expressziós adatokat kettes alapú logaritmusra transzformáltam, majd csak azokat a miRNS-eket hagytam a vizsgálatban, amelyeknek az expressziója az esetek több mint felében meghaladta a nullát.

#### **4.3.2 A terápiás válasz kategorizálása**

A terápiás válasz kategorizálása a progressziómentes túlélésen alapult 18 hónapnál. A 18 hónapos vágópont meghatározása a medián túlélésen alapult. Azokban az esetekben, ahol progressziót figyeltek meg 18 hónapon belül, azokat rezisztensként, azokban az esetekben, ahol nem volt progresszió megfigyelhető, vagy azt csak 18 hónapon túl regisztráltak azokat szenzitívként kategorizáltam.

#### **4.3.3 Statisztikai módszerek**

Az expressziós értékek összehasonlítása a szenzitív és rezisztens csoportok között itt is Mann-Whitney U teszttel és ROC analízissel történt. Minden miRNS esetében meghatároztam az expressziós változás mértékét, amely a szenzitív és rezisztens betegcsoport között mért medián értékek hányadosával mértem (fold change). A többszörös hipotézis tesztelés miatt megnövekedett hibalehetőség csökkentésére hamis találati arányt (false discovery rate, FDR) számoltam a qvalue (110) R csomag felhasználásával.

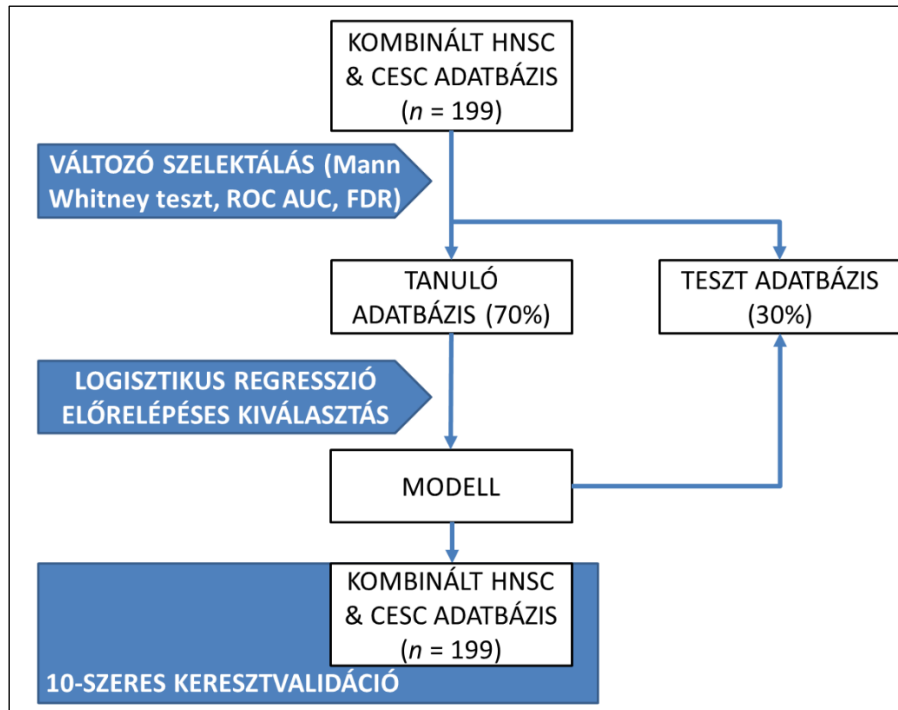
A három tumortípus miRNS mintázatának vizsgálatára fürtelemzést végeztem. Ennek első lépése a fold change értékek csökkenő sorrendbe történő rendezése volt, majd ennek alapján minden egyes miRNS egy rangot kapott tumortípusonként. A tumortípusok közötti hasonlóság mérése fürtelemzéssel és Pearson-féle korrelációanalízissel történt. A fürtelemzéshez a rankerGUI webalkalmazást használtam (111).

#### 4.3.4 Gépi tanulás logisztikus regresszióval

A fürtelemzés eredménye alapján a fej-nyaki és méhnyak tumorok miRNS mintázata mutatta a legnagyobb hasonlóságot, ezért a két tumortípus mintáit összevontam, majd az egyesített adathalmazon újra lefuttattam a Mann-Whitney tesztet és a ROC elemzést valamennyi miRNS-re. A továbbiakban csak azokat a miRNS-eket hagytam meg, amelyek esetében a ROC AUC érték legalább 0,65, a Mann-Whitney U teszt p értéke kevesebb mint 0,01, valamint az FDR értéke 5% alatti volt.

A vizsgálat következő lépésében az adathalmazt véletlen mintavétellel két részre osztottam. A tanulóhalmazba az eredeti adatszett 70%-a, míg a teszhalmazba az eredeti adatszett 30%-a került. A tanulóhalmaz elemein egy bináris logisztikus regressziós modellt építettem, amelynek a függő változója a 18 hónapnál mért progressziómentes túlélés, míg függő változói az előző lépésben meghatározott miRNS-ek voltak. A modellben tovább szűkítettem a miRNS-ek számát az előreleléses (forward) változószelektálással. A változószelektálás alkalmazása lehetőséget biztosít arra, hogy valóban csak a modell működése szempontjából fontos változókkal dolgozzon az algoritmus, csökkentve a modell túltanulása miatt bekövetkező hiba kialakulásának valószínűségét (18). Ezt követően egy újabb regressziós modellt készítettem a függő változó változatlanul hagyása mellett, független változókként pedig előreleléses változószelekció által kiválogatott miRNS-ek kerültek bevonásra.

A modell többszörös validálására 10-szeres keresztvalidációt alkalmaztam. A regressziós modell teljesítményének a mérésére ROC görbét készítettem. A regressziós modell építéséhez a caret R csomagot használtam (112). A modell építésének áttekintését a **10. ábra** tartalmazza.



**10. ábra** A logisztikus regresszióval készült modell áttekintő ábrája

#### 4.3.5 KEGG célgén előrejelzés

A regressziós modellben szignifikánsnak talált miRNS-ek potenciális célgénjeinek kereséséhez a DIANA-mirPath 3.0 webalkalmazást használtam, amely a microT-CDS algoritmust alkalmazza (113). A közös célgének által érintett útvonalak statisztikai tesztelése Fisher-egzakt teszttel történt, a többszörös hipotézis tesztelés okozta hiba csökkentése érdekében az FDR kisebb, mint 5%-ra állításával.

#### 4.4 A daganatos betegségek incidenciája és mortalitása Magyarországon az 1996-2030 időszakban

##### 4.4.1 Adatforrások

A 2001 és 2014 közötti populáció szintű adatokat a Nemzeti Rákregiszter oldaláról töltöttük le. Az Országos Onkológiai Intézet keretein belül működő Nemzeti Rákregiszter 2000-ben kezdte meg működését és szolgáltat népeségalapú adatokat a hazánkban regisztrált daganatos megbetegedésekről diagnózis, év, nem, terület és korcsoport szerinti bontásban (114). Az 1996-2015 évekre vonatkozó mortalitási adatokat a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) által biztosított adatbázisból összesítettük (115).

Mindkét letöltött adatforrás esetében 5 éves korcsoportok szerinti bontásban voltak elérhetők az adatok. Az egységes kezelés érdekében a 85 évnél idősebb korcsoportok összevonásra kerültek. Az egyes tumortípusok osztályozásának az alapja a betegségek nemzetközi osztályozására szolgáló kódrendszer (BNO) 10. átdolgozott változata volt (116). A népességszám jövőbeni alakulásának előrejelzésére a KSH Népeségtudományi Kutatóintézet honlapján publikált adatokat használtuk (117).

A mortalitási elemzésekhez és az előrejelzéshez a KSH évenkénti tagolásban közölt adataiból négy darab 5-éves periódust (1996-2000, 2001-2005, 2006-2010 és 2011-2015) összesítettünk. Az incidencia adatok esetében három darab 5-éves periódust alakítottunk ki (2001-2005, 2006-2010, 2011-2015). Mivel a kézirat írásakor a Nemzeti Rákregiszterben még nem voltak elérhetőek a 2015. évre vonatkozó adatok, azokat a két utolsó (2013-2014) év átlagával pótoltuk. A tanulmány készítése során csak anonimizált adatokat használtunk fel.

#### **4.4.2 Adatok standardizálása**

Az európai standard populációt (ESP) 2013-ban frissítették a 2010-2030 közötti, az Európai Unió (EU) 27 tagállama és az Európai Szabadkereskedelmi Társaság (EFTA) tagállamainak várható populációs korösszetételét figyelembe véve (118). Mivel jelentős számú publikáció az ESP 1976-os adatait használta standardizáláskor, ezért az adatok összehasonlítása érdekében többféle standardizálást is végeztünk. Így a tényadatok, valamint a becslések tartalmazzák a nyers arányszámot, a 2011-es magyarországi populációhoz, az 1976-os, és a 2013-as európai populációhoz viszonyított standardizált arányszámokat is. Az adatokat 100.000 főre vetítve adtuk meg.

#### **4.4.3 Statisztikai analízis**

Az incidencia és mortalitás adatok elemzését R programkörnyezetben, a Norvég Rákregiszter által fejlesztett Nordpred csomaggal végeztük. A program az életkor-periódus-kohorsz (age-period-cohort, APC) néven ismert modell módosított változatát alkalmazza, amely az életkori (5-éves korcsoportok), a periódushatás (5 éves időszakok) és a kohorsz hatásokat összegzi a modellalkotás során (119). A kohorszhatás vizsgálata származtatott változóval (kohorsz = periódus – életkor) történt. A regressziós modell a

Poisson eloszlást követő változók - például demográfiai és epidemiológiai vizsgálatokban - kiértékelésére alkalmazható (120).

A megfigyelt és becsült incidencia és mortalitás adatok átlagos éves százalékos változásának meghatározásához joinpoint regressziót használtunk. A módszert időben változó adatok elemzésében alkalmazzák, így az incidencia és mortalitás adatokban történő változások követésére is alkalmas (121). Az elemzés során a nyers arányszámokat használtuk. A modelleket a Joinpoint (verzió 4.4.0) szoftverrel készítettük (122).

Az élettartam alatt diagnosztizált daganatos betegség, valamint elhalálozás valószínűségének kiszámításához a DevCan (5.0 verzió) szoftvert használtuk (123) (124).

## 5 EREDMÉNYEK

### 5.1 Prediktív biomarkerek azonosítása emlőtumorokban

#### 5.1.1 Adatbázis építés és előfeldolgozás

Mivel az emlőtumorok terápiás válaszána kiértékelésére két lehetőség volt, ezért az elemzésben, valamint az elemzés alapjául szolgáló adatbázisban is külön adathalmazt alakítottam ki azoknak a betegmintáknak, amelyek esetében a patológiás komplett válasz (pCR adathalmaz) és amelyeknél a 60 hónapnál mért relapszusmentes túlélés (RFS adathalmaz) volt elérhető.

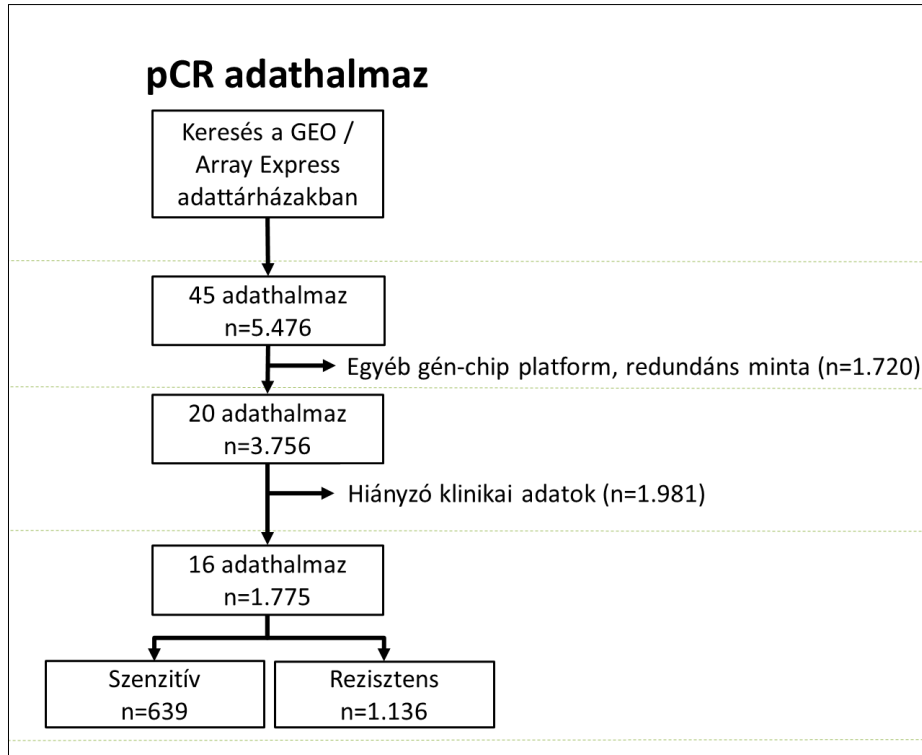
##### 5.1.1.1 pCR adathalmaz

Összesen 5.476 olyan mintát találtam a GEO és Array Express adattárházakban, ahol terápiás válaszra vonatkozó adatot közöltek. Az eredménylistából eltávolításra kerültek a redundáns minták, illetve azok, amelyeknek méréséhez nem a módszerek fejezetben (4.1.1) leírt három Affymetrix gén-chip platformot használták. Az eredménylista így 3.756 egyedi mintát tartalmazott, amelynek 20 adathalmaz volt a forrása. A klinikai adatok hiánya miatt további minták kizárása volt szükséges, így végül a végleges pCR adatszett 1.775 mintát tartalmazott, amelyek 16 különböző forrás adathalmazból származtak. Az adatbázis építés áttekintő ábráját a **11. ábra**, a felhasznált forrás adathalmazok megoszlását a **13. ábra** tartalmazza. A főbb klinikai jellemzőket a **6. táblázat** tartalmazza.

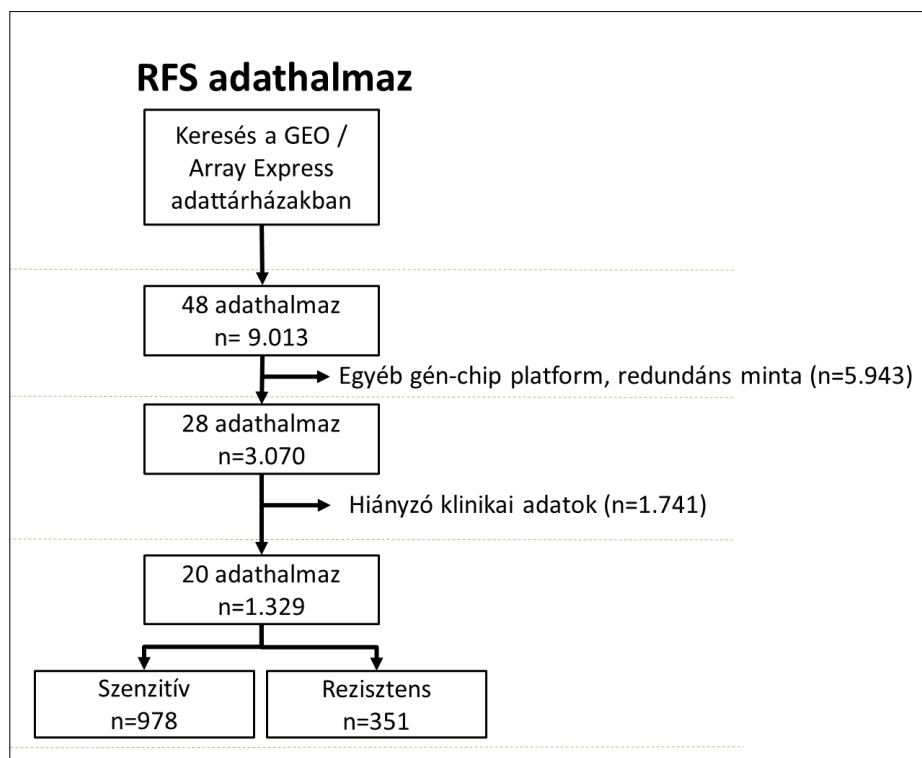
##### 5.1.1.2 RFS adathalmaz

A GEO és Array Express adattárházakban 9.103 mintát azonosítottam a keresés során. Közülük 3.070 minta volt, amelyek esetében a GPL96, GPL570 vagy GPL571 Affymetrix gén-chip platformok valamelyikét használták a mérések során. Kizárásra kerültek azok az esetek, ahol nem állt rendelkezésre a relapszusmentes túlélés, vagy nem volt ismert alkalmazott kezelés, így összesen 1.329 minta került az RFS adatszettbe, amelyek 20 különböző forrású adathalmazból származtak. Az adatbázis építést a **12. ábra** a felhasznált forrás adathalmazok megoszlását a **13. ábra**, míg a főbb klinikai jellemzőket a **7. táblázat** tartalmazza.





**11. ábra** Az adatbázis építés áttekintő ábrája a pCR adathalmazban



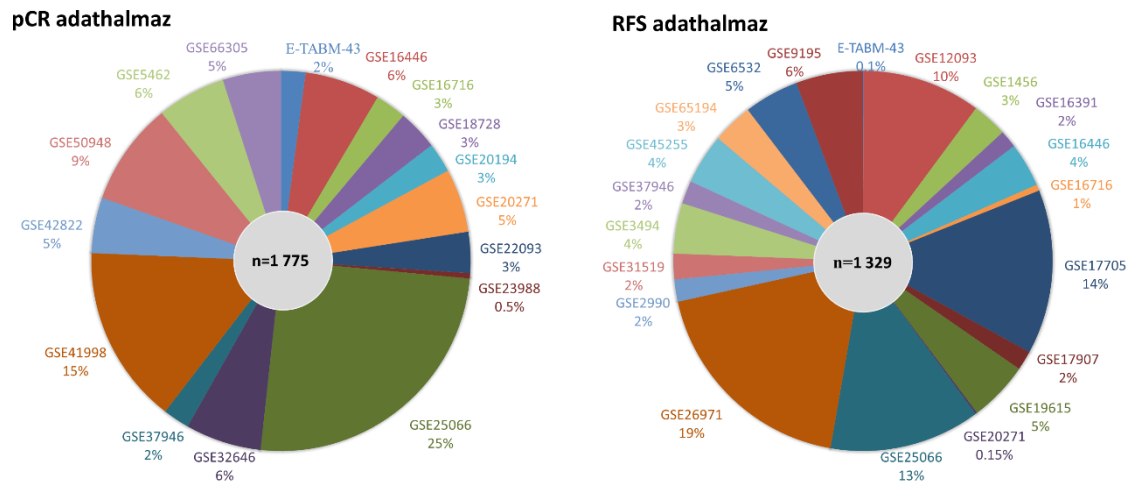
**12. ábra** Az adatbázis építés áttekintő ábrája az RFS adathalmazban

**6. táblázat** A forrás adathalmazok főbb jellemzői (pCR adathalmaz)

Forrás adathalmaz	Gén-chip platform	Referencia	Mintaszám	Életkor (év±szórás)	Szenzitív / rezisztens	Szöveti grade (1/2/3)	Nyirokcsomó státusz (negatív/pozitív)	Molekuláris altípus (Tripla-negatív / Luminális A / Luminális B / HER2 pozitív)
E-TABM-43	GPL96	(125)	37	48,51 ± 12,57	11/26	-/14/23	-	7/14/10/6
GSE5462	GPL96	(126)	104	-	74/30	-	-	-/101/3/-
GSE16446	GPL570	(39)	114	-	16/98	2/20/87	52/62	83/3/4/24
GSE16716	GPL96	(127)	47	54,38 ± 11,21	18/29	-/13/34	2/6	4/6/24/13
GSE18728	GPL570	(128)	61	-	23/38	-	-	14/35/10/2
GSE20194	GPL96	(129)	45	51,91 ± 11,52	7/38	-/8/26	9/27	9/10/19/7
GSE20271	GPL96	(130)	96	50,75 ± 10,34	12/84	5/30/41	38/57	21/18/48/9
GSE22093	GPL96	(131)	62	50,03 ± 11,34	25/37	2/19/39	18/18	20/7/28/7
GSE23988	GPL96	(131)	8	49,38 ± 9,85	7/1	-/3/4	1/7	2/2/4/-
GSE25066	GPL96	(41)	448	49,72 ± 10,51	85/363	28/157/230	151/294	128/121/194/5
GSE32646	GPL570	(132)	115	51,49 ± 10,36	27/88	16/78/21	32/83	23/49/30/13
GSE37946	GPL96	(133)	40	47,90 ± 11,05	23/17	-/10/29	32/8	4/2/25/9
GSE41998	GPL571	(134)	270	48,41 ± 10,66	201/69	-	-	113/122/15/20
GSE42822	GPL96	(135)	84	49,53 ± 8,94	36/48	-/20/49	29/52	18/36/13/17
GSE50948	GPL570	(136)	156	51,67 ± 9,96	53/103	-/67/86	-	28/37/46/45
GSE66305	GPL570	(137)	88	-	27/61	-	-	6/22/32/28
<b>Összesen:</b>			<b>1.775</b>	<b>50,04 ± 10,59</b>	<b>639/1136</b>	<b>53/439/669</b>	<b>364/612</b>	<b>480/585/505/205</b>

**7. táblázat** A forrás adathalmazok főbb jellemzői (RFS adathalmaz)

Forrás adathalmaz	Gén-chip platform	Referencia	Mintaszám	Életkor (év±szórás)	Szenzitív / rezisztens	Szöveti grade (1/2/3)	Nyirokcsomó státusz (negatív/pozitív)	Molekuláris altípus (Tripla-negatív / Luminális A / Luminális B / HER2 pozitív)
E-TABM-43	GPL96	(125)	1	-	0/1	-	-	-/-/1/-
GSE12093	GPL96	(103)	134	-	122/12	-	-	-/103/31/-
GSE1456	GPL96	(138)	40	-	26/14	-/7/30	-	16/2/21/1
GSE16391	GPL570	(139)	20	59,90 ± 8,90	10/10	-/11/9	9/11	-/14/6/-
GSE16446	GPL570	(39)	50	-	27/23	-/9/36	24/26	38/2/2/8
GSE16716	GPL96	(129)	7	54,43 ± 9,69	5/2	-/-/7	-/7	1/-/2/4
GSE17705	GPL96	(40)	186	-	158/28	-	105/76	5/95/86/-
GSE17907	GPL570	(140)	22	53,95 ± 11,99	12/10	2/4/13	8/9	-/-/5/17
GSE19615	GPL570	(141)	68	53,18 ± 11,37	57/11	19/19/30	34/34	11/34/16/7
GSE20271	GPL96	(130)	2	63,50 ± 13,43	-/2	-/1/1	-	-/-/1/1
GSE25066	GPL96	(41)	171	50,62 ± 11,06	61/110	6/58/94	45/126	60/38/69/4
GSE26971	GPL96	(142)	250	-	229/21	-	110/100	5/201/43/1
GSE2990	GPL96	(143)	25	-	18/7	13/-/12	-	-/20/5/-
GSE31519	GPL96	(144)	29	-	9/20	-/-/21	19/9	18/-/9/2
GSE3494	GPL96	(145)	57	-	35/22	-	-	-/36/21/-
GSE37946	GPL96	(133)	26	47,88 ± 12,27	16/10	-	-	3/1/16/6
GSE45255	GPL96	(146)	57	53,12 ± 11,10	37/20	5/23/28	31/26	7/16/31/3
GSE65194	GPL570	(147)	46	-	41/5	-	-	13/13/11/9
GSE6532	GPL96	(148)	62	60,72 ± 10,33	48/14	-/41/-	39/16	-/47/13/2
GSE9195	GPL570	(149)	76	64,30 ± 9,28	67/9	14/20/24	40/36	1/65/10/-
<b>Összesen:</b>			<b>1.329</b>	<b>54,92 ± 11,94</b>	<b>978/351</b>	<b>59/193/305</b>	<b>464/476</b>	<b>178/687/399/65</b>



**13. ábra** A forrás adathalmazok megoszlása a pCR és az RFS adathalmazokban

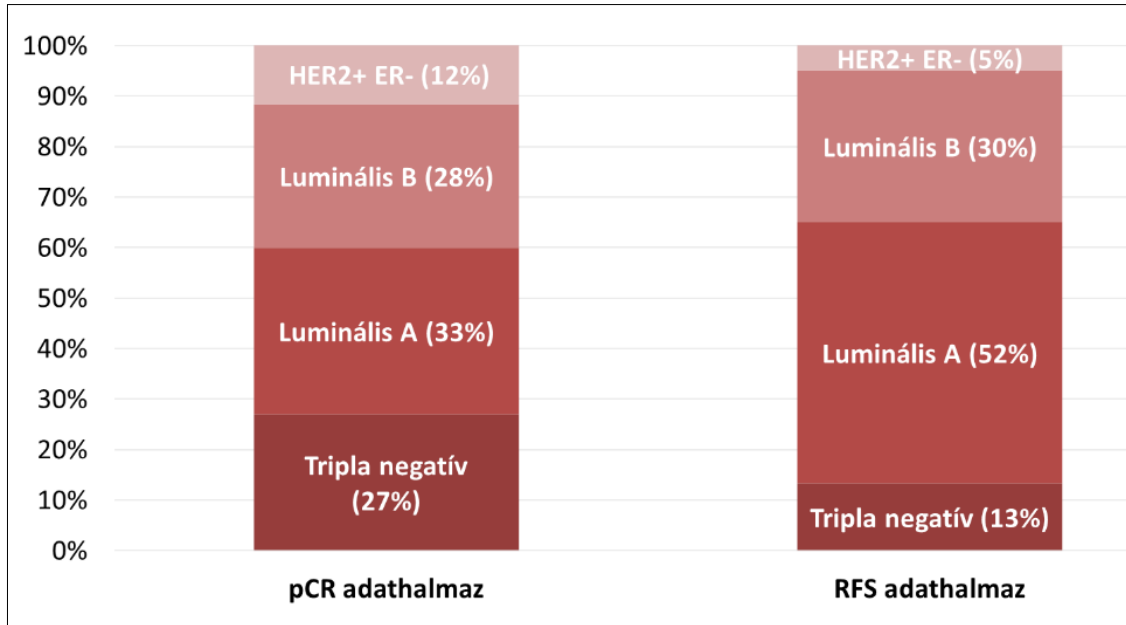
### 5.1.2 Molekuláris altípusok eloszlása

Mivel a molekuláris altípusok meghatározása a 4.1.2 fejezetben leírtak alapján történt, ezért azon minták esetében, ahol a klinikai annotáció tartalmazta az ESR1 és a HER2 receptorok laboratóriumi mérésen alapuló kategorizálását, megvizsgáltam azt, hogy a gén-chip alapú és az immunhisztokémián alapuló laboratóriumi altípus beosztás mennyire feleltethető meg egymásnak. Megállapítható, hogy a Kohen-féle kappa értéke mindegyik adathalmazban meghaladta a 0,61-es értéket, amely lényeges egyezést mutatott a módszerek eredményének összehasonlításában (**8. táblázat**).

Az RFS adathalmaz jellemzően hormonreceptor pozitív tumormintákat tartalmaz (>80%), a pCR adathalmazban az arányuk kisebb (**14. ábra**).

**8. táblázat** Az egyes receptorok státuszának összehasonlítása a laboratóriumi mérés és a gén-chip kategorizálás alapján

Gén	Adathalmaz	n	Egyezés	Kohen-féle k	Kohen-féle k p-érték
ESR1	RFS	998	91%	0.715	<0.001
HER2	RFS	423	88%	0.663	<0.001
ESR1	pCR	1424	81%	0.621	<0.001
HER2	pCR	1416	89%	0.720	<0.001



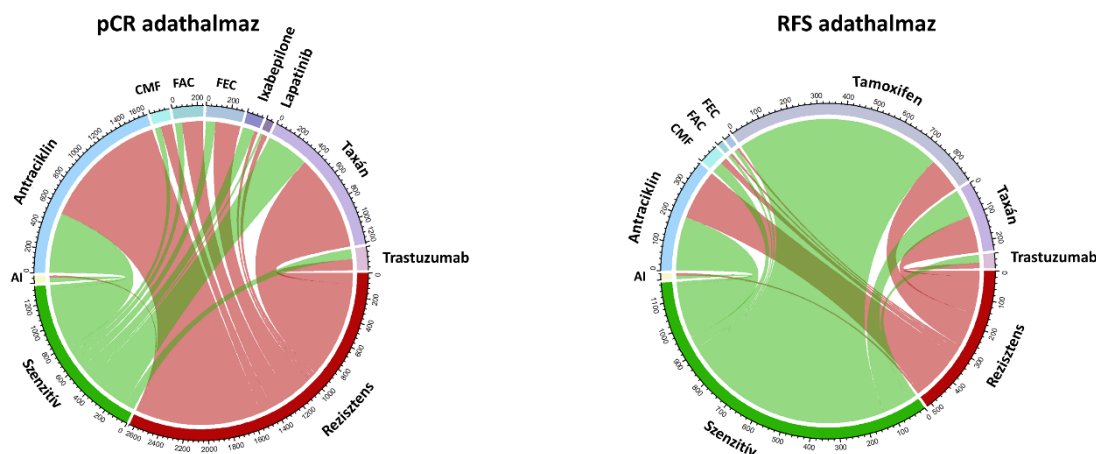
**14. ábra** Molekuláris altípusok megoszlása a pCR és RFS adathalmazokban

### 5.1.3 Kezelési csoportok

A pCR adathalmazban található betegek döntő többsége kemoterápiát kapott, melyek közül a legnagyobb számban azok képviselték magukat, akik antraciklin (n=1.626) és / vagy taxán (n=1.213) kezelésben részesültek a terápia során. Kisebb számú beteg kapott cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF; n=156), 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC; n=303), 5-fluorouracil, adriamycin, cytoxan (FAC; n= 248) kombinált terápiát. Végül, ixabepilone (n=136), lapatinib (n=65), trastuzumab (n=186) és aromatóz gátlókkal (n=58) kezelt betegek mintái is megtalálhatók az pCR adatszettben.

Az RFS adathalmazban összegyűjtött esetek 2/3-a hormonterápiában részesült (n=907). A leggyakoribb kemoterápiás szerek ez mellett az antraciklinek (n=383) és a taxánok (n=237). A betegek kisebb csoportja kapott trastuzumabot (n=50) és CMF kombinált terápiát (n=66). Kevesebb mint 50 beteg kapott FAC (n=19), vagy FEC (n=22) kombinált terápiát.

Az alkalmazott kezelések és a szenzitív rezisztens csoportok megoszlását a **15. ábra** tartalmazza.



**15. ábra** A circos diagram az alkalmazott kezeléseket és azok megoszlását mutatja a szenzitív és rezisztens betegmintákon adathalmazonként.

#### 5.1.4 Az online alkalmazás kezelőfelülete

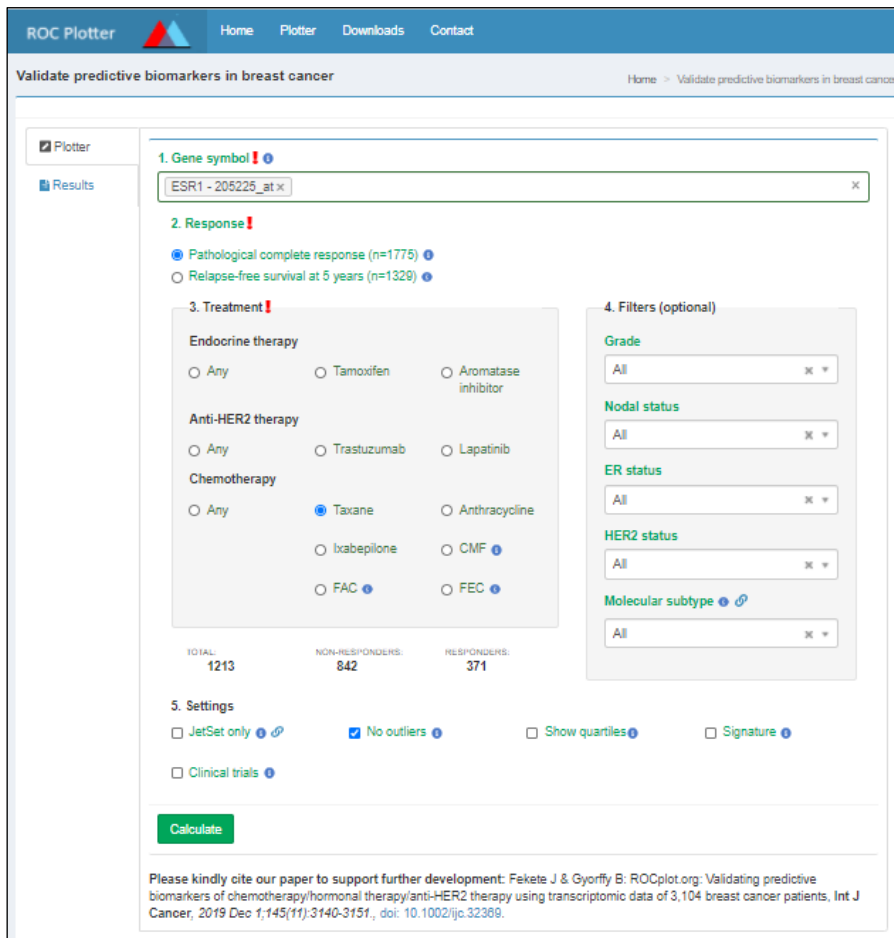
Az online alkalmazás a [www.rocplot.org/breast](http://www.rocplot.org/breast) címen érhető el (**16. ábra**). A felületen három kötelezően kitöltendő adat megadásával lehet elindítani az analízist. Legördülő keresést is lehetővé tevő mezőben egy, vagy több (maximálisan 20) transzkript egyidejű kiválasztására van lehetőség. Több gén kiválasztása esetén a rendszer lehetőséget biztosít a többszörös hipotézistesztelés során előforduló hiba valószínűségének a tesztelésére a hamis találati arány megadásával (5, 10 és 20 százalék). A második kötelezően kitöltendő elem a végpont kiválasztása, amely vagy a patológiás komplett válasz, vagy a relapszusmentes túlélés lehet. A harmadik kötelezően megadandó adat a terápia kiválasztása.

Az opcionális szűrők (grade, a nyirokcsomó státusz, az ösztrogén és HER2 receptor státusz, valamint a St. Gallen kritériumok alapján meghatározott molekuláris altípus) használatával lehetőség van arra, hogy a felhasználó igényeire szabja az elemzést.

Az alkalmazás további beállítási lehetőségeket is biztosít. A JetSet bekapcsolásával a gének keresése során csak az a próba jelenik meg, amelyet a JetSet szűrés az adott gén legerősebb próbájaként jelöl. A „no outliers” funkció bekapcsolása esetén az eredményoldal dobozdiagrammja nem jeleníti meg a kiugró értékeket. A „show quartiles” négy kvartilisre osztja a vizsgált génhez tartozó expressziós értékeket és azt vizsgálja meg khi-négyzet teszt felhasználásával, hogy a szenzitív és rezisztens minták eloszlása

különbözik-e a négy kvartilisben. A „signature” funkció beállítása több gén egyidejű lekérdezése esetén egy, az alapbeállítástól eltérő módszerrel is elvégzi az elemzést: az alkalmazás több gén esetén az elemzéseket egyesével hajtja végre és az eredménylapon egymás alá teszi az elemzés kimeneti adatait. A signature funkció aktiválásával nem külön eredményeket kapunk, hanem a választott gének expressziós átlagértékére végzi el az elemzést. Végül a „clinical trials” jelölőnégyzet bekapcsolásával lehetőségünk van arra, hogy csak a randomizált klinikai vizsgálatokból származó mintákon végezzük el az elemzést.

A beállítást követően a „calculate” gomb megnyomásával indítható az elemzés. Az eredményoldalon az aktuális elemzéshez tartozó beállítások mellett leíró statisztikai elemzést, Mann-Whitney U-teszt és ROC analízis eredményeket, valamint dobozdiagrammot és ROC görbét kapunk. Az ábrák Adobe pdf formátumban, míg az ábrák készítéséhez használt alapadatok text formátumban is letölthetők (**17. ábra**).



ROC Plotter Home Plotter Downloads Contact

Validate predictive biomarkers in breast cancer

Plotter Results

1. Gene symbol

2. Response  Pathological complete response (n=1775)  Relapse-free survival at 5 years (n=1320)

3. Treatment

Endocrine therapy  Any  Tamoxifen  Aromatase inhibitor

Anti-HER2 therapy  Any  Trastuzumab  Lapatinib

Chemotherapy  Any  Taxane  Anthracycline  Ixabepilone  CMF  FAC  FEC

4. Filters (optional)

Grade

Nodal status

ER status

HER2 status

Molecular subtype

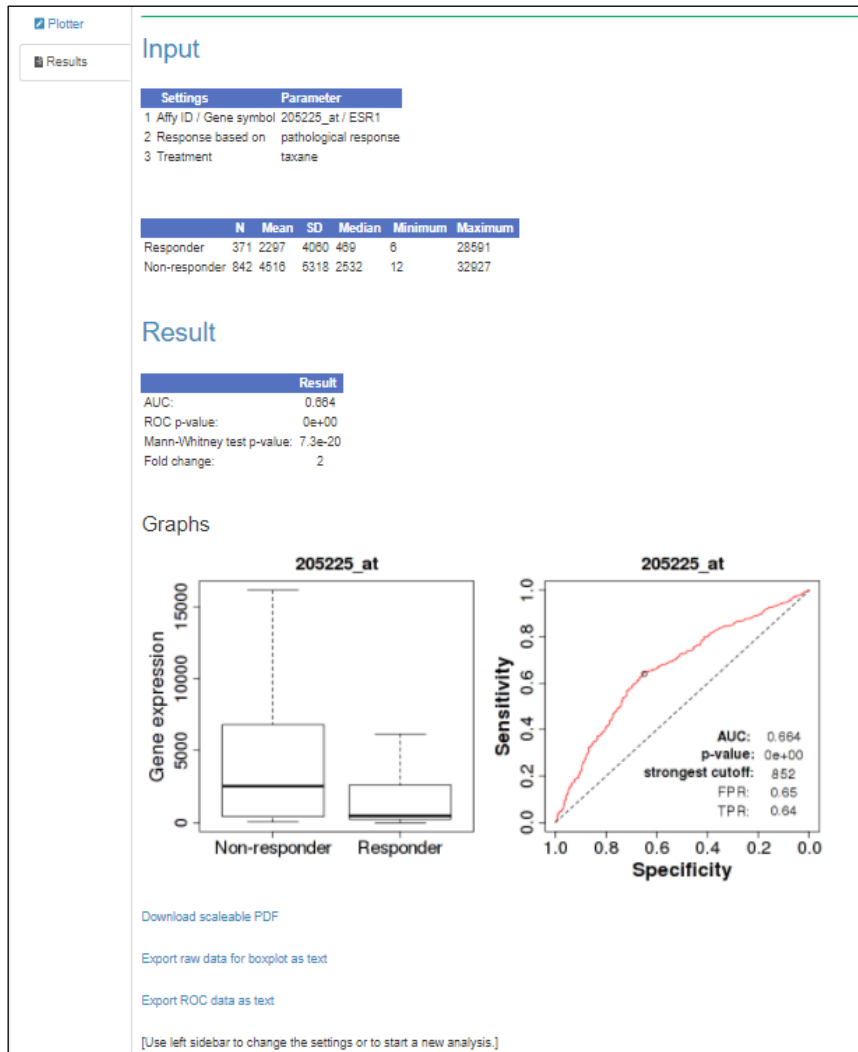
TOTAL: 1213 NON-RESPONDERS: 842 RESPONDERS: 371

5. Settings  JetSet only  No outliers  Show quartiles  Signature  Clinical trials

Calculate

Please kindly cite our paper to support further development: Fekete J & Gyorffy B. ROCplot.org: Validating predictive biomarkers of chemotherapy/hormonal therapy/anti-HER2 therapy using transcriptomic data of 3,104 breast cancer patients. Int J Cancer, 2019 Dec 1;145(11):3140-3151, doi: 10.1002/ijc.32369.

16. ábra Az online alkalmazás kezelőfelülete



17. ábra Az online alkalmazás eredményoldala

### 5.1.5 Az adatbázis validálása

Az igazolás első lépéseként olyan gének elemzését végeztem el, amelyek prediktív szerepe már jól ismert az emlődaganatokban. Mind a három tesztelt gén esetében a várt szignifikáns ROC AUC eredményt kaptam. A kemoterápiával kezelt hormonreceptor pozitív betegmintákon mért TP53 gén ( $p=1,01E-19$ ,  $AUC=0,769$ ), a HER2 gén trastuzumab kezelés esetén ( $p=8,4E-04$ ,  $AUC=0,629$ ), míg a PGR gén a hormonterápia esetén ( $p=8,6E-05$ ,  $AUC=0,7$ ) bizonyult a terápia sikerességét előrejelezni képes biomarkernek.

Második validációs lépésként a paclitaxel rezisztenciában potenciálisan szerepet játszó géneket ellenőriztem a pCR adatszetten. A rezisztenciával kapcsolatba hozott 29



gén mindegyikét ellenőriztem és összesen 23 esetben találtam szignifikáns összefüggést a terápiás válasszal. Molekuláris altípusonként elemezve 16 gén a tripla-negatív, 15 gén a luminális A, 8 gén a luminális B és 5 gén a HER2 pozitív/ ER negatív csoportban volt szignifikáns meghatározója a terápiás válasznak (**18. ábra; 9. táblázat**).

A tripla-negatív altípusban a legjobb diszkrimináló képességű gének a BMF (BCL2 modifying factor;  $p = 0,023$ , AUC = 0,688), a BCAP29 (B cell receptor-associated protein 29;  $p = 0,028$ , AUC = 0,682) és az ABCB11 (ATP binding cassette subfamily B member 11;  $p = 5,8E-05$ , AUC = 0,647) voltak.

A luminális A tumorok esetében a legerősebb hatású gének a BCL2 (BCL2 apoptosis regulator;  $p = 9,6E-13$ , AUC = 0,799), BCL2L1 (BCL2 like 1;  $p = 8,2E-13$ , AUC = 0,8) és a GBP1 (guanylate binding protein 1;  $p = 6,1E-12$ , AUC = 0,789) voltak.

A luminális B altípusban a BCAP29 ( $p = 4,04E-03$ , AUC = 0,695), TUBB1 (tubulin beta 1 class VI;  $p = 0,032$ , AUC = 0,646) és OPRK1 (opioid receptor kappa 1;  $p = 0,033$ , AUC = 0,646) gének mutatták a legerősebb kapcsolatot a terápiás válasszal.

A HER2-pozitív mintákon a CNGA3 (cyclic nucleotide gated channel alpha 3;  $p = 1,4E-03$ , AUC = 0,668), az ABCB1 (ATP binding cassette subfamily B member 1;  $p = 3,7E-03$ , AUC = 0,652) és a BCAP29 ( $p = 0,039$ , AUC = 0,643) gének mutatták a legerősebb kapcsolatot a terápiás válasszal (**19. ábra; 20. ábra**).

Végül, valamennyi olyan tripla-negatív altípusba sorolt, a kezelés során kemoterápiában részesült betegmintán lefuttattam az elemzést, akik esetében a patológias komplett választ használtuk végpontként ( $n=473$ ). Az eredményeket ROC AUC szerint rendezve a legjobb három gén a FUS ( $p = 3,30E-16$ , AUC = 0,699), a LMNB1 ( $p = 2,20E-16$ , AUC = 0,698) és az SNRNP40 ( $p = 4,20E-15$ , AUC = 0,694). A további gének listáját a **10. táblázat** tartalmazza.

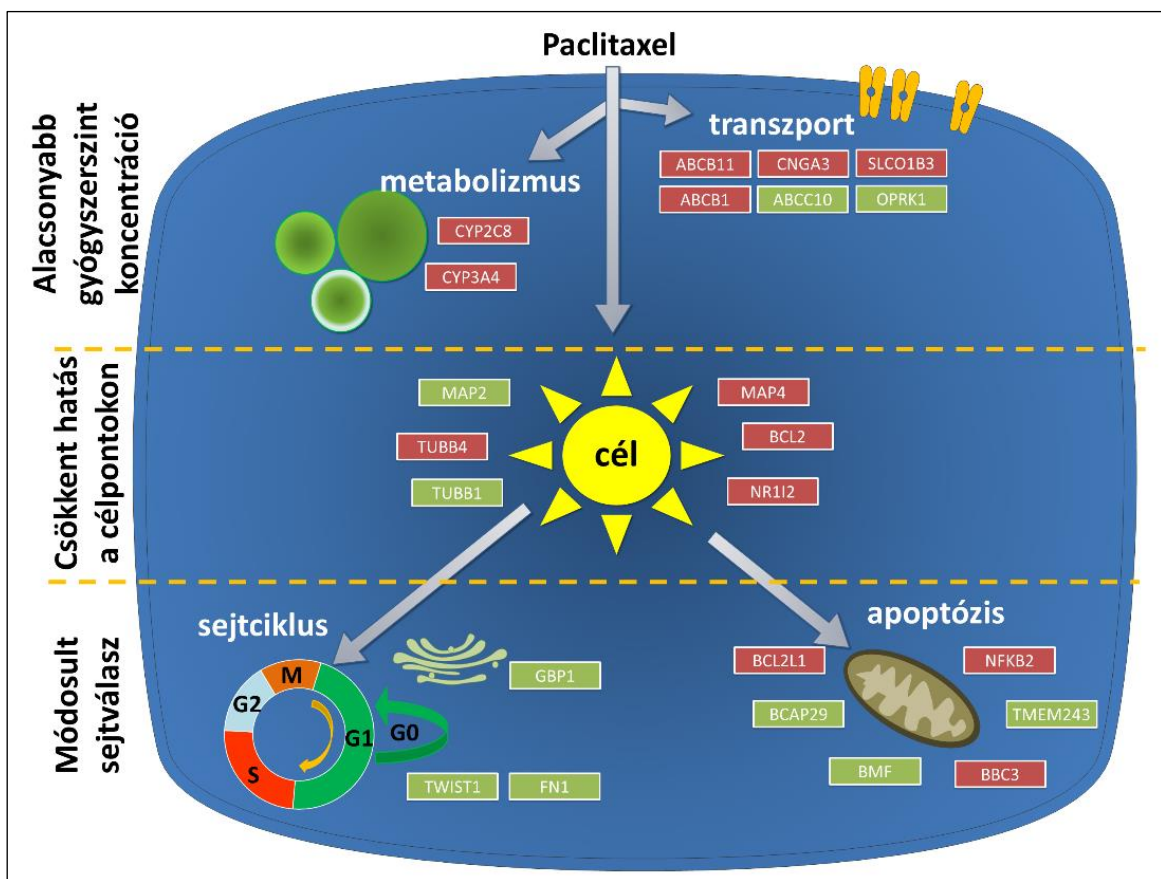
**9. táblázat** A validáció során vizsgált gének listája és a ROC analízis eredménye molekuláris altípusonként. A statisztikailag szignifikáns gének eredményei félkövér kiemeléssel.

Gén	Tripla-negatív			Luminális A			Luminális B			HER2+ ER-		
	n	AUC	AUC p-érték	n	AUC	AUC p-érték	n	AUC	AUC p-érték	n	AUC	AUC p-érték
ABCB1	<b>256</b>	<b>0,582</b>	<b>0,024</b>	302	0,511	0,796	378	0,545	0,208	<b>123</b>	<b>0,652</b>	<b>3,73E-03</b>
ABCB11	<b>256</b>	<b>0,647</b>	<b>5,81E-05</b>	<b>302</b>	<b>0,594</b>	<b>0,025</b>	378	0,517	0,645	123	0,592	0,078
ABCC10	256	0,516	0,669	302	0,576	0,069	<b>378</b>	<b>0,595</b>	<b>7,91E-03</b>	123	0,505	0,927
BBC3	<b>256</b>	<b>0,609</b>	<b>2,88E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,618</b>	<b>4,95E-03</b>	378	0,565	0,067	<b>123</b>	<b>0,615</b>	<b>0,028</b>
BCAP29	<b>57</b>	<b>0,682</b>	<b>0,028</b>	103	0,693	0,056	<b>98</b>	<b>0,696</b>	<b>4,04E-03</b>	<b>74</b>	<b>0,643</b>	<b>0,039</b>
BCL2	<b>256</b>	<b>0,586</b>	<b>0,018</b>	<b>302</b>	<b>0,799</b>	<b>9,61E-13</b>	378	0,538	0,291	123	0,571	0,173
BCL2L1	<b>256</b>	<b>0,615</b>	<b>1,56E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,8</b>	<b>8,21E-13</b>	378	0,506	0,866	123	0,584	0,109
BMF	<b>57</b>	<b>0,688</b>	<b>0,023</b>	103	0,661	0,112	98	0,563	0,357	74	0,599	0,152
CNGA3	<b>256</b>	<b>0,611</b>	<b>2,37E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,754</b>	<b>1,41E-09</b>	378	0,548	0,180	<b>123</b>	<b>0,668</b>	<b>1,41E-03</b>
CYP2C8	<b>256</b>	<b>0,587</b>	<b>0,018</b>	<b>302</b>	<b>0,614</b>	<b>6,75E-03</b>	<b>378</b>	<b>0,604</b>	<b>3,59E-03</b>	123	0,589	0,089
CYP3A4	<b>256</b>	<b>0,62</b>	<b>1,03E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,675</b>	<b>3,19E-05</b>	378	0,529	0,425	123	0,597	0,064
FN1	256	0,544	0,228	<b>302</b>	<b>0,692</b>	<b>4,84E-06</b>	378	0,504	0,902	123	0,591	0,082
GBP1	<b>256</b>	<b>0,621</b>	<b>9,12E-04</b>	<b>302</b>	<b>0,789</b>	<b>6,06E-12</b>	<b>378</b>	<b>0,6</b>	<b>5,35E-03</b>	123	0,535	0,506
MAP2	57	0,622	0,142	103	0,599	0,329	<b>98</b>	<b>0,644</b>	<b>0,034</b>	74	0,585	0,217

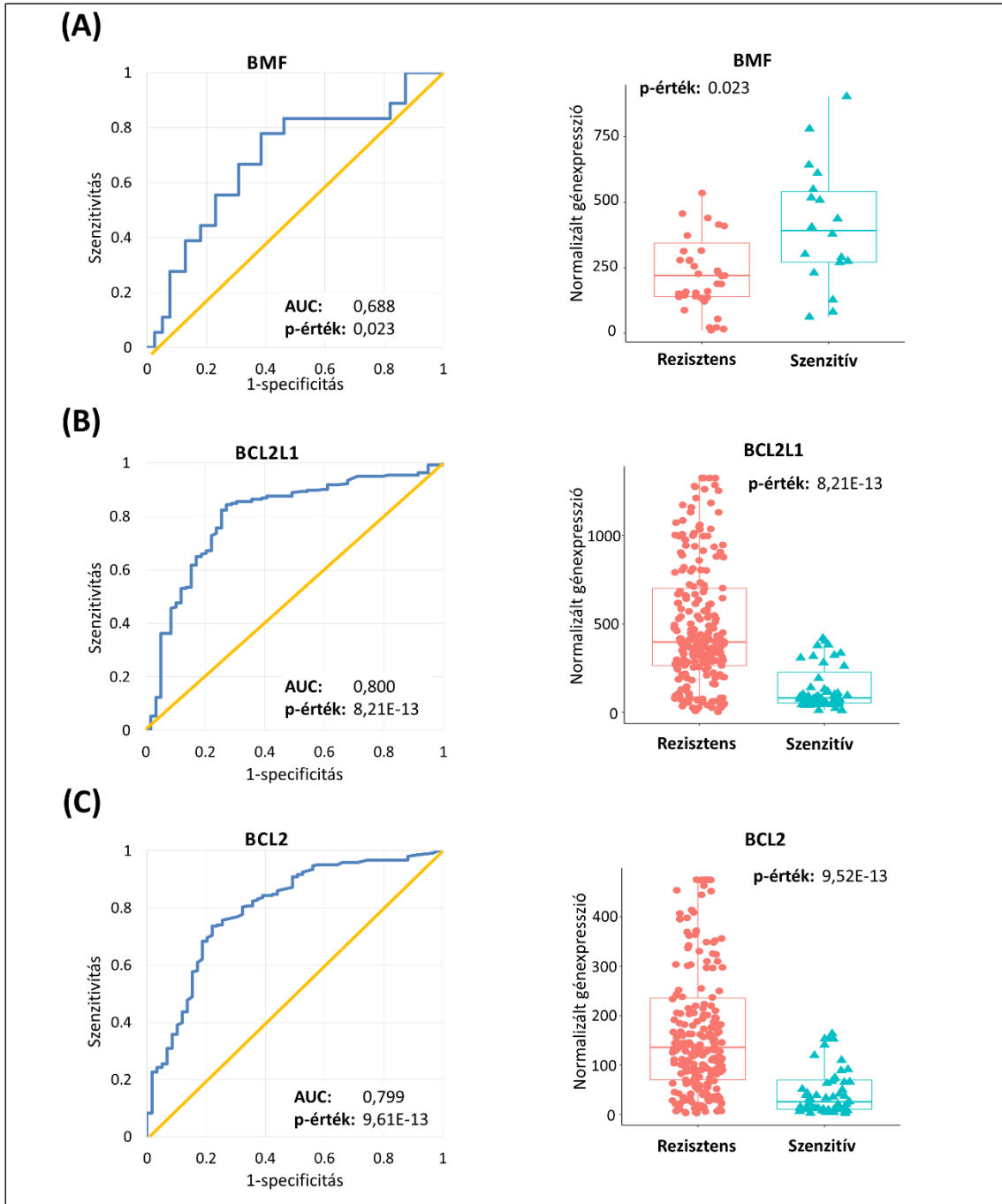
Gén	Tripla-negatív			Luminális A			Luminális B			HER2+ ER-		
	n	AUC	AUC p-érték	n	AUC	AUC p-érték	n	AUC	AUC p-érték	n	AUC	AUC p-érték
MAP4	256	0,541	0,258	<b>302</b>	<b>0,654</b>	<b>2,50E-04</b>	378	0,511	0,769	123	0,532	0,541
NFKB2	<b>256</b>	<b>0,587</b>	<b>0,018</b>	302	0,568	0,104	378	0,507	0,846	123	0,579	0,131
NR1I2	<b>256</b>	<b>0,613</b>	<b>1,95E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,661</b>	<b>1,27E-04</b>	378	0,529	0,418	<b>123</b>	<b>0,622</b>	<b>0,020</b>
OPRK1	57	0,640	0,092	103	0,600	0,321	<b>98</b>	<b>0,646</b>	<b>0,033</b>	74	0,557	0,413
SLCO1B3	<b>256</b>	<b>0,631</b>	<b>3,30E-04</b>	<b>302</b>	<b>0,732</b>	<b>3,06E-08</b>	378	0,522	0,533	123	0,595	0,071
TMEM243	<b>256</b>	<b>0,595</b>	<b>9,12E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,697</b>	<b>2,68E-06</b>	<b>378</b>	<b>0,581</b>	<b>0,024</b>	123	0,551	0,332
TUBB1	57	0,536	0,662	103	0,535	0,716	<b>98</b>	<b>0,646</b>	<b>0,032</b>	74	0,612	0,105
TUBB4	<b>256</b>	<b>0,613</b>	<b>1,95E-03</b>	<b>302</b>	<b>0,72</b>	<b>1,59E-07</b>	378	0,522	0,531	123	0,573	0,162
TWIST1	256	0,528	0,445	<b>302</b>	<b>0,65</b>	<b>3,60E-04</b>	378	0,545	0,205	123	0,545	0,388

10. táblázat A 10 legjobb a terápiás választ meghatározó gén a tripla-negatív tumorokban

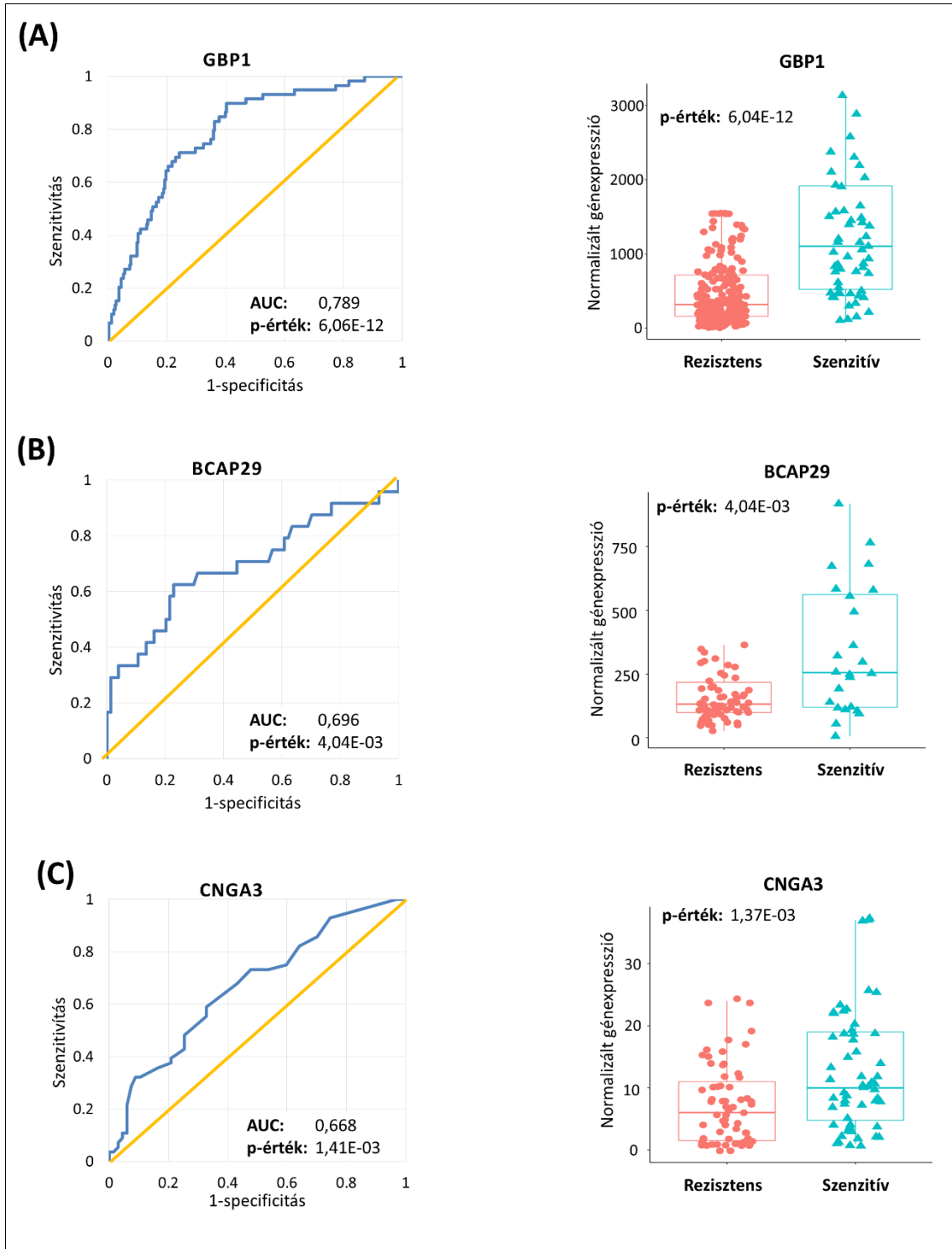
Gén	AUC	AUC p-érték
FUS	0,699	3,30E-16
LMNB1	0,698	2,20E-16
SNRNP40	0,694	4,20E-15
DNAJC7	0,693	4,20E-15
MSL2	0,678	7,70E-13
PTMA	0,677	5,60E-13
IFI6	0,676	7,80E-13
FKBP8	0,675	2,30E-12
SBNO2	0,674	3,20E-12
NDUFA7	0,671	5,80E-12



18. ábra A paclitaxel terápia sikerességét befolyásoló gének biológiai funkció szerinti összegzése. A pirossal jelölt gének felül-, míg a zölddel jelölt gének alulreguláltak voltak a rezisztens fenotípusú betegmintákban.



**19. ábra** Az analízis során a paclitaxel terápia eredményességét leginkább befolyásoló gének ROC görbéje és dobozdiagrammja. (A): BMP – tripla-negatív; (B): BCL2L1 – luminális A; (C): BCL2 – luminális A

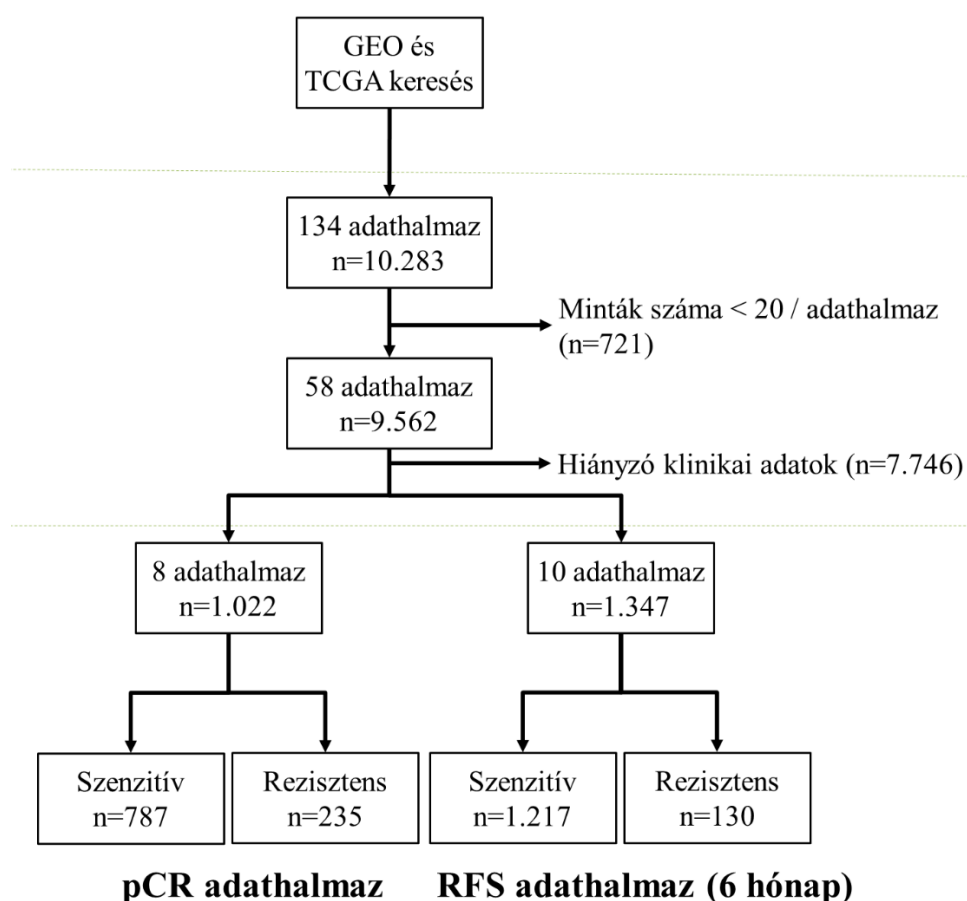


**20. ábra** Az analízis során a paclitaxel terápia eredményességét leginkább befolyásoló gének ROC görbéje és dobozdiagrammja. (A): GBP1 – luminális A; (B): BCAP29 – luminális B; (C): CNGA3 – HER2 pozitív

## 5.2 A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban

### 5.2.1 Adatbázis építés és előfeldolgozás

A TCGA és GEO adattárakban történt keresés eredménye alapján 10.283 beteg adatai voltak elérhetőek 134 adathalmazban. A találati listából kizárásra került 721 olyan beteg adata, amelyek olyan adathalmazokból származtak, melyben a minták száma kevesebb volt, mint 20. A megmaradt 58 adathalmazból (n=9.562 minta) további 7.746 minta került kizárásra a klinikai adatok hiánya miatt. Összességében 1.816 olyan mintánk maradt, amelyek esetében rendelkezésre álltak mind a génexpressziós értékek, mind pedig a mintákhoz tartozó klinikai adatok. A terápiás válasz kategorizálása, mint végpont, a patológiás válasz (pCR adathalmaz: 1.022 beteg), illetve a relapszusmentes túlélés (RFS-6 adathalmaz: 1.347 beteg) alapján történt. Az előfeldolgozási lépéseket az **21. ábra**, az adatbázis klinikai karakterisztikáját az **11. táblázat** tartalmazza.



**21. ábra** Az adatbázis építés áttekintő ábrája a petefészek tumoros adatbázisban

11. táblázat A forrás adathalmazok főbb jellemzői

		Minták száma		Szövetteni besorolás	Grade	Stádium	Citoreduktív műtét
Forrás adathalmaz	Affymetrix platform	pCR	RFS 6 hónap	Serosus/endometrioid/világos-sejtes	1/2/3/4	I/II/III/IV	Optimális műtét aránya
GSE14764(150)	GPL96	80	80	68/7/-	3/23/54/-	8/1/69/2	93%
GSE15622(151)	GPL571	35	35	31/-/-	-/7/28/-	-/-/26/9	-
GSE26712(152)	GPL96	-	291	79/8/6	7/33/67/-	20/11/59/17	44%
GSE30161(153)	GPL570	55	53	45/-/-	2/19/30/-	-/-/50/5	43%
GSE32062(154)	GPL570		10	10/-/-	-/3/7/-	-/-/6/4	40%
GSE51373(155)	GPL570	28	28	28/-/-	-/-/-/-	-/5/19/3	-
GSE63885(156)	GPL570	-	75	70/1/-	-/9/48/18	-/2/63/10	20%
GSE65986(157)	GPL570	-	51	16/14/22	-/-/-/-	23/4/11/9	-
GSE9891(158)	GPL570	230	272	252/19/1	19/93/156/-	21/17/208/22	70%
GSE23603(159)	GPL96	28	-	28/-/-	2 /8/18/-	-/-/-/-	48%
GSE3149(160)	GPL96	116	-	-/-/-	4/55/53/1	-/1/95/19	54%
TCGA(161)	GPL3921	450	452	452/-/-	5/60/378/1	11/24/349/66	73%
Összesen:		1.022	1.347	1.079/49/29	42/310/839/20	83/65/955/166	59%



### 5.2.2 Kezelési csoportok

Mind az RFS, mind pedig a pCR adathalmazokban a platina alapú monoterápia, illetve a taxánnal együtt alkalmazott kombinált kezelések voltak túlsúlyban. A másod-, illetve harmadvonalbeli terápiaként alkalmazott gemcitabine (n=126), topotecan (n=118), vagy bevacizumab (n=50) kezelések kevesebb betegmintát jellemeztek (**12. táblázat**).

#### 12. táblázat Főbb kezelések adathalmazoként

Kezelés	RFS adathalmaz (n)	pCR adathalmaz (n)
Platina	1.209	961
Taxán	888	851
Platina taxán kombinált kezelés	871	834
Docetaxel	97	99
Paclitaxel	869	828
Gemcitabine	126	121
Topotecan	118	108
Bevacizumab	50	47
Összes	1.347	1.022

### 5.2.3 Potenciális prediktív biomarkerek azonosítása

A potenciális biomarkerek azonosításához az RFS adathalmazt használtam. Az elemzés során olyan betegek mintáit dolgoztam fel, akik platina és taxán kombinált kezelést kaptak. Mivel az endometrioid és a világos sejtes tumorok kisebb részben fordultak elő a mintákban (n=32), ezért azokat kizártam az elemzésből. A ROC elemzést követően a legjobb nyolc ROC AUC értékkel rendelkező gént választottunk ki az eredmények klinikai mintákon történő validálására. Ezek a gének az AKIP1 (p = 1,60E-08, AUC = 0,728), a MARVELD1 (p=2,70E-07, AUC = 0,712), az AKIRIN2 (p = 2,60E-07, AUC = 0,704), a CFL1 (p = 8,10E-08, AUC = 0,694), a SERBP1 (p = 8,10E-07, AUC

= 0,684), a PDXK ( $p = 1,30E-04$ , AUC = 0,634), a TFE3 ( $p = 7,90E-05$ , AUC = 0,631) és az NCOR2 ( $p = 1,90E-03$ , AUC = 0,611) voltak (**13. táblázat**).

### 13. táblázat A bioinformatikai analízis eredménye

Gén-chip azonosító	Gén	n	AUC	AUC p-érték	Mann-Whitney test p-érték	FDR
242515_x_at	AKIP1	336	0,728	1,60E-08	3,40E-07	1,68E-05
223095_at	MARVELD1	336	0,712	2,70E-07	2,20E-06	1,62E-04
223144_s_at	AKIRIN2	336	0,704	2,60E-07	4,90E-06	1,59E-04
200021_at	CFL1	818	0,694	8,10E-08	8,10E-08	7,21E-05
227369_at	SERBP1	336	0,684	8,10E-07	4,00E-05	3,22E-04
218019_s_at	PDXK	818	0,634	1,30E-04	2,20E-04	8,16E-03
212457_at	TFE3	818	0,631	7,90E-05	3,00E-04	5,82E-03
207760_s_at	NCOR2	818	0,611	1,90E-03	2,00E-03	4,36E-02

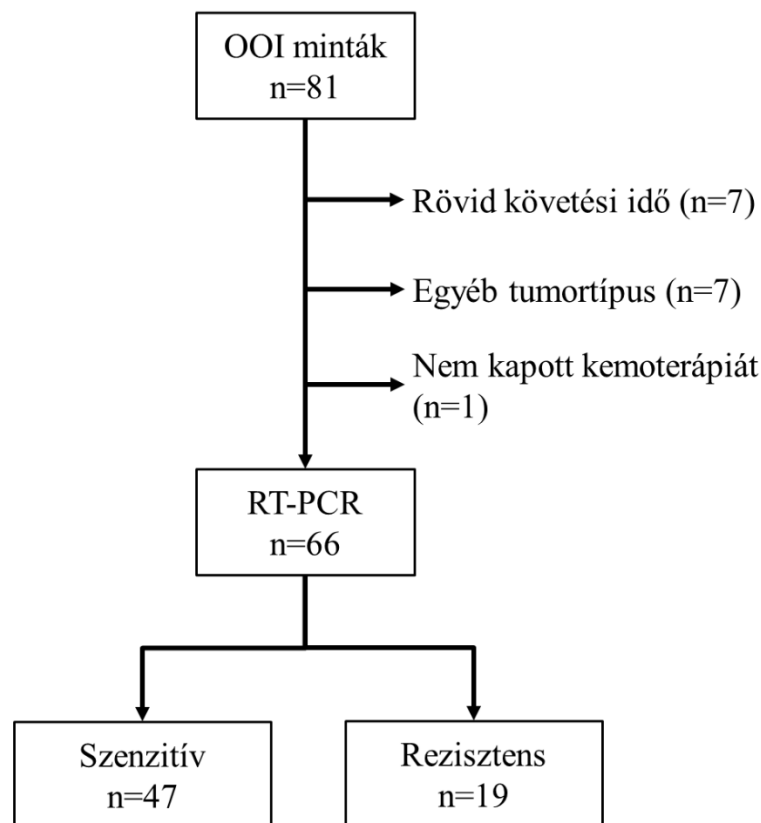
Egy különálló elemzést is végeztem, amelyben csak azok a minták szerepeltek, akik platina monoterápiát kaptak. Ezen minták esetében az AKIP1 ( $p = 4,01E-03$ , AUC = 0,693), a MARVELD1 ( $p = 1,96E-03$ , AUC = 0,708), az AKIRIN2 ( $p = 4,48E-04$ , AUC = 0,735) és a CFL1 ( $p = 8,02E-03$ , AUC = 0,667) gének mutattak szignifikáns eredményt, a platina és taxán kombinált kezelésnél megfigyelt többi szignifikáns gén nem (SERBP1, PDXK, TFE3 és NCOR2).

#### 5.2.4 Az eredmények független igazolása

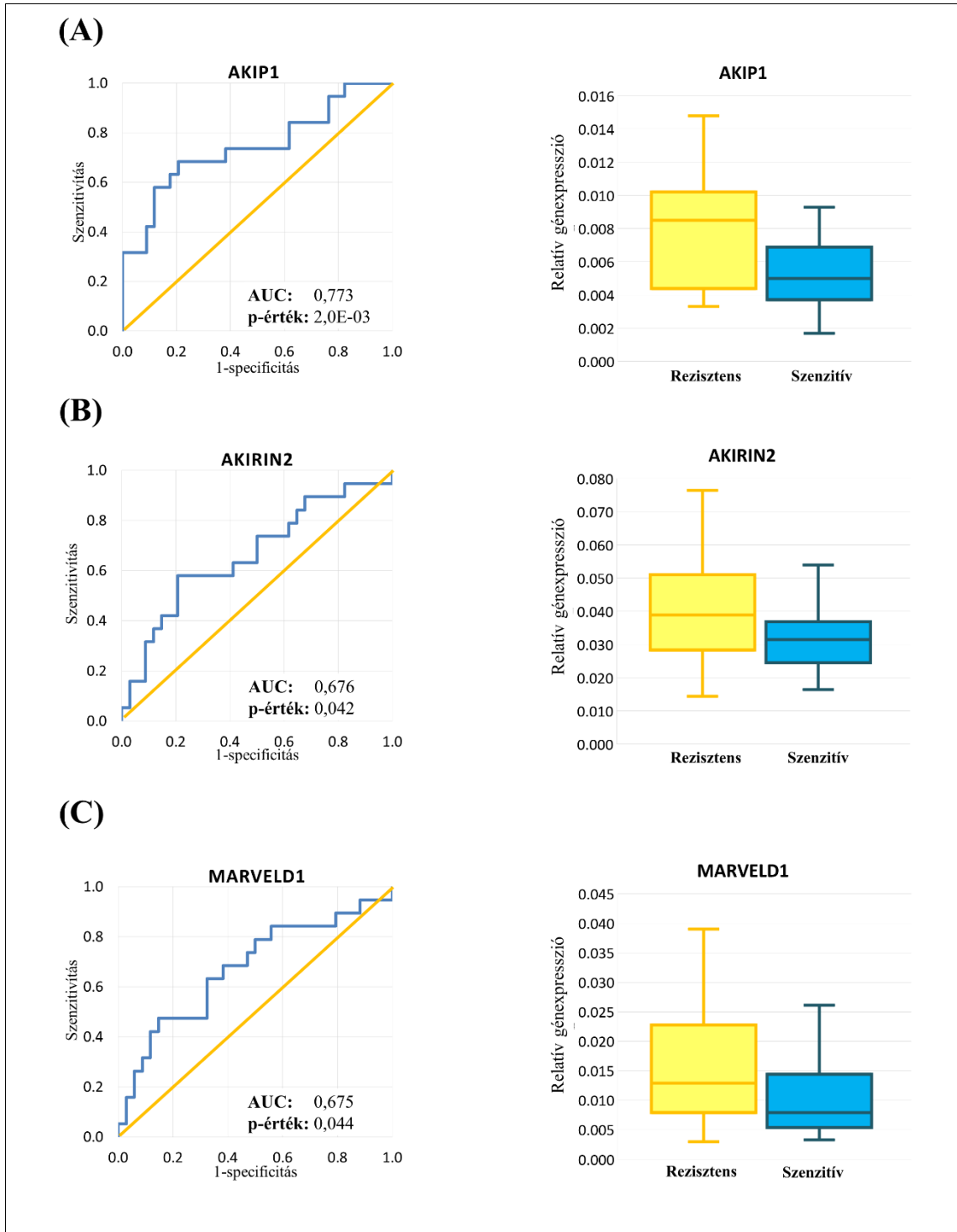
A bioinformatikai analízis eredménye alapján meghatározott 8 gént választottam ki RT-PCR validálásra. Az eredmények validálásához az Országos Onkológiai Intézet 81 mintáját használtuk fel. A 81 mintából 15 mintát kellett kizárni: rövid követési idő miatt 7 mintát, kemoterápia hiánya miatt egy mintát és nyolc mintát eltérő szövettani diagnózis miatt. A fennmaradó 66 mintából 47 minta szenzitívként, míg 19 minta rezisztensként került kategorizálásra a relapszus-mentes túlélés alapján. Az elemzésben csak a serosus

szöveteti típusba sorolt minták kerültek bevonásra, amely 34 fő terápiára szenzitív és 17 fő terápia rezisztens személy adatait tartalmazta (**22. ábra**).

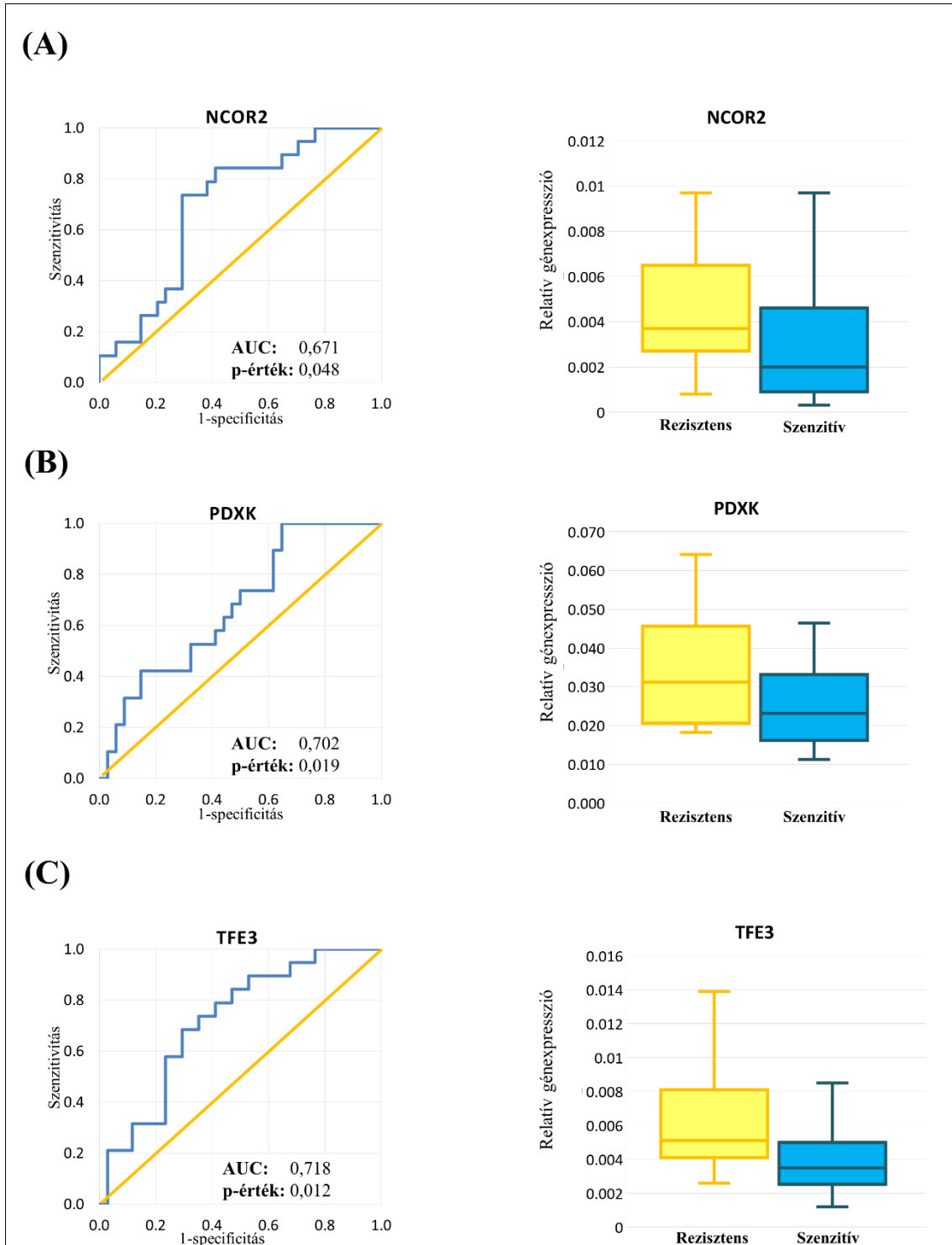
Az RT-PCR mérés során a nyolc bioinformatikai analízissel feltárt biomarker jelölt közül hat gén potenciális szerepét sikerült alátámasztani a klinikai betegmintákon is. Valamennyi gén esetében a magasabb expressziót a rezisztens fenotípusú betegmintákon regisztráltuk. A szignifikáns gének a következők voltak: TFE3 ( $p = 0,012$ ,  $AUC = 0,718$ ), NCOR2 ( $p = 0,048$ ,  $AUC = 0,671$ ), PDXK ( $p = 0,019$ ,  $AUC = 0,702$ ), AKIP1 ( $p = 0,002$ ,  $AUC = 0,773$ ), MARVELD1 ( $p = 0,044$ ,  $AUC = 0,675$ ) és az AKIRIN2 ( $p = 0,042$ ,  $AUC = 0,676$ ) (**23. ábra**; **24. ábra**). Az egyes mintákon mért génexpressziós értékeket a **Függelék 1** tartalmazza.



**22. ábra** A klinikai minták feldolgozásának áttekintő ábrája



**23. ábra** A klinikai validációval igazolt gének ROC görbéje és dobozdiagrammja

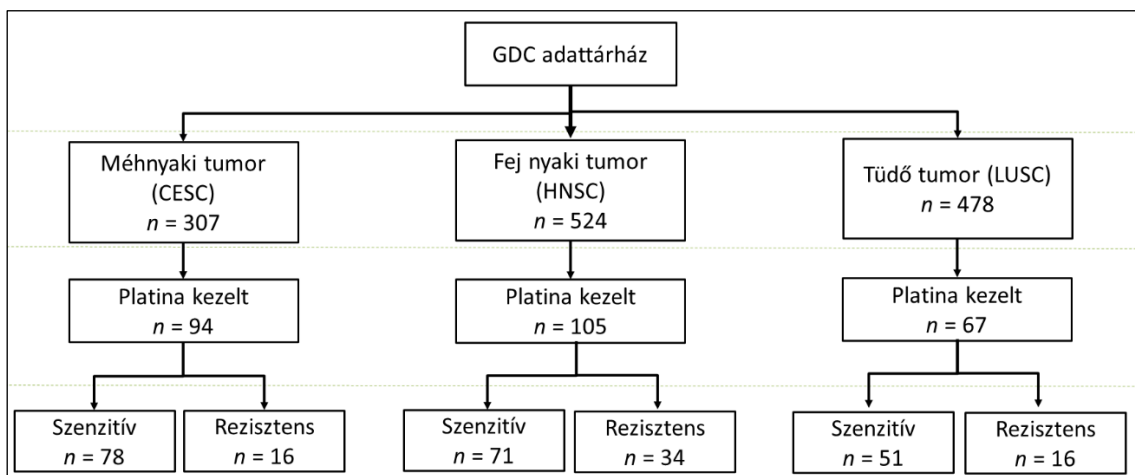


**24. ábra** A klinikai validációval igazolt gének ROC görbéje és dobozdiagrammja

### 5.3 A terápiás választ meghatározó miRNS mintázatok laphámkarinómákban

#### 5.3.1 Adatbázis építés és előfeldolgozás

Összesen 1.309 laphámkarinómás esetet találtam a GDC adattárházban. Ebből 307 méhnyak, 524 fő fej-nyaki és 478 fő tüdőkarinómás eset volt. Kizárásra kerültek azok az esetek, akiknél hiányos volt a klinikai adat, vagy nem platina tartalmú kezelést kaptak. A kizárást követően 266 olyan beteg maradt, akiknek a mintáit felhasználtam az elemzés során (**25. ábra**).



**25. ábra** Az adatbázis építés áttekintő ábrája a laphámkarinómás vizsgálatban

A 266 fő tumortípusonkénti eloszlása a következő volt: 94 eset a méhnyak-tumor alcsoportban, amelyből 16 főt rezisztensként és 78 főt szenzitívként kategorizáltam, 105 eset a fej-nyaki tumor alcsoportban, amelyből 34 rezisztens és 71 szenzitív, valamint 67 eset a tüdőtumor alcsoportban, ahol 16 rezisztens és 51 szenzitív volt. Az esetek klinikai karakterisztikáját a 14. táblázat tartalmazza. A miRNS expressziót tartalmazó adattáblában 1881 miRNS expressziós értékei voltak. Ebből 599 miRNS értékeit dolgoztam fel, kizárva az elemzésből azokat a miRNS-eket, amelyeknél a minták kevesebb mint felében volt mérhető expresszió.

**14. táblázat** Főbb klinikai és demográfiai jellemzők tumortípusonként

	<b>Méhnyak tumor</b>	<b>Fej nyaki tumor</b>	<b>Tüdő tumor</b>	<b>Összes</b>
Életkor (év ± szórás)	49,74 ± 12,50	57,12 ± 10,10	63,15 ± 9,56	56,03 ± 12,04
Nem (férfi / nő)	0 / 94	90 / 15	50 / 17	140 / 126
Stádium (ismeretlen / I / II / III / IV)	94 / - / - / - / -	27 / 1 / 3 / 8 / 66	1 / 11 / 35 / 18 / 2	122 / 12 / 38 / 26 / 68
Grádus (ismeretlen / I / II / III / IV)	8 / 3 / 46 / 36 / 1	6 / 9 / 57 / 26 / 7	67 / - / - / - / -	81 / 12 / 103 / 62 / 8
Követési idő (hónap ± szórás)	47,64 ± 39,21	32,21 ± 21,39	35,87 ± 21,00	39,68 ± 30,44

**5.3.2 A kezelés kimenetelével kapcsolatba hozható mikroRNS-ek listája tumortípusonként****5.3.2.1 Méhnyak tumorok**

A méhnyak tumoros esetekben 16 olyan miRNS-t találtam, amelyek esetében eltérő expresszió volt megfigyelhető a rezisztens és szenzitív csoportokban. A legjobb diszkriminációs képességgel rendelkező miRNS-ek ebben a csoportban a hsa-miR-342 (Mann-Whitney U teszt p-érték: 9,68E-05, ROC AUC: 0,811), a hsa-miR-7702 (Mann-Whitney U teszt p-érték: 1,11E-04, ROC AUC: 0,808) és a hsa-miR-378c (Mann-Whitney U teszt p-érték: 1,29E-04, ROC AUC: 0,805) voltak (**15. táblázat, 26. ábra A**).

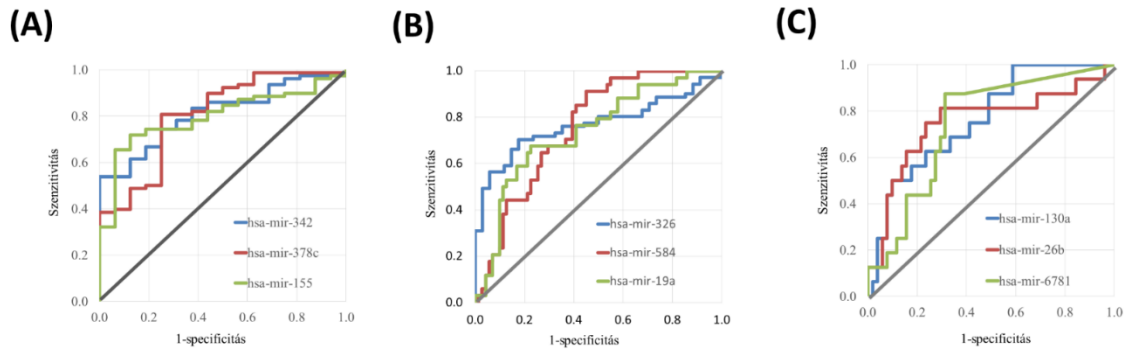
**5.3.2.2 Fej-nyaki tumorok**

A fej-nyaki tumorok csoportjában 103 eltérően expresszáldott miRNS-t találtam. A legjobb AUC értékkel rendelkező miRNS a hsa-miR-326 (Mann-Whitney U teszt p-érték: 9,24E-06, ROC AUC: 0,768), a hsa-miR-584 (Mann-Whitney U teszt p-érték: 2,02E-05, ROC AUC: 0,758) és a hsa-miR-4791 (Mann-Whitney U teszt p-érték: 4,66E-05, ROC AUC: 0,742) voltak (**16. táblázat, 26. ábra B**).

**5.3.2.3 Tüdő laphám tumorok**

A tüdő laphámkarcinómák esetében kilenc olyan miRNS-t találtam, amelyek expressziója különbözött a rezisztens és szenzitív csoportok között. A három legmagasabb AUC értékkel rendelkező miRNS-ek a hsa-miR-130a (Mann-Whitney U

teszt p-érték: 1,61E-03, ROC AUC: 0,763), a hsa-miR-26b (Mann-Whitney U teszt p-érték: 2,64E-03, ROC AUC: 0,751) és a hsa-miR-6781 (Mann-Whitney U teszt p-érték: 1,87E-03, ROC AUC: 0,744) (**17. táblázat, 26. ábra C**).



**26. ábra** A legjobb 3 miRNS ROC görbéje méhnyak- (A), fej-nyaki- (B) és tüdő- (C) tumorokban

#### 5.3.2.4 A laphámtumороk összehasonlító vizsgálata

A három tumortípusban összesen 128 olyan miRNS-t találtam, amely legalább egy típusban eltérően expresszáldott a rezisztens és szenzitív csoportokban.

Tizenegy miRNS esetében azonos irányú eltérő expresszió volt detektálható legalább két tumortípusban: a hsa-miR-130a, a hsa-miR-15a és a hsa-miR-877 miRNS-ek expressziója mind a fej-nyaki, mind pedig a tüdő laphám tumorokban eltért a szenzitív és rezisztens csoportokban (**18. táblázat**). A hsa-miR-142, hsa-miR-150, hsa-miR-16-1, hsa-miR-181b-1, hsa-miR-378a, hsa-miR-378c, hsa-miR-378d-2 és a hsa-miR-5586 a fej-nyaki és a méhnyaki daganatok esetében mutatott a két csoport között eltérő expressziót (**19. táblázat**). Nem találtam olyan miRNS-t, amely mind a méhnyaki, mind pedig a tüdő laphám tumorok esetében eltérő kifejeződést mutatott volna.

A három tumortípus miRNS mintázatának vizsgálatához az egyes miRNS-ek fold change értéke alapján kapott rangsorolt listát használtam fürtelemzéshez. A méhnyak, valamint a fej-nyaki tumorok egy klaszterbe kerültek és tőlük elkülönültek a tüdő tumoros minták. A fürtelemzés hasonlósági pontszáma a méhnyak és fej-nyaki tumorok esetében 0,31, míg a fej-nyaki és tüdő tumorok között 0,26 volt. A Pearson-féle korrelációanalízis is hasonló eredményeket hozott. A méhnyak és fej-nyaki tumorok esetében szignifikáns



korreláció volt ( $r=0,226$ ,  $p=2,38E-08$ ). Ugyan a tüdő és fej-nyaki tumorok között is szignifikáns korreláció volt megfigyelhető, de a korreláció gyenge ( $r=0,137$ ,  $p=7,51E-04$ ). A méhnyak és tüdő-tumorok között a korreláció nem volt szignifikáns ( $r=0,076$ ,  $p=6,40E-01$ ).

**15. táblázat** A legjobb 10 biomarker jelölt méhnyak tumorokban (n=94)

miRNS	Átlag (rezisztens)	Átlag (szenzitív)	Fold change	Mann-Whitney U teszt p-érték	AUC	AUC (p- érték)	FDR
hsa-miR-342	6,390	7,445	1,17	9,68E-05	0,811	8,30E-11	1,1E-05
hsa-miR-7702	0,397	1,413	3,56	1,11E-04	0,808	1,90E-07	1,8E-04
hsa-miR-378c	2,226	3,293	1,48	1,29E-04	0,805	3,60E-07	3,5E-04
hsa-miR-155	7,603	8,896	1,17	2,01E-04	0,796	4,40E-09	1,1E-05
hsa-miR-378a	8,302	9,693	1,17	3,22E-04	0,787	8,00E-06	6,0E-03
hsa-miR-502	3,118	3,624	1,16	1,61E-03	0,752	9,10E-04	1,2E-01
hsa-miR-150	7,926	9,468	1,19	1,91E-03	0,748	4,00E-05	2,9E-02
hsa-miR-5586	1,128	1,784	1,58	2,12E-03	0,745	7,40E-06	5,6E-03
hsa-let-7g	8,820	9,226	1,05	2,85E-03	0,738	2,30E-04	7,5E-02
hsa-miR-378d-2	0,299	0,600	2,01	5,72E-03	0,72	1,40E-03	1,4E-01

**16. táblázat** A legjobb 10 biomarker jelölt fej-nyaki tumorokban (n=105)

miRNS	Átlag (rezisztens)	Átlag (szenzitív)	Fold change	Mann-Whitney U teszt p-érték	AUC	AUC (p- érték)	FDR
hsa-miR-326	1,366	2,312	1,69	9,24E-06	0,768	1,80E-09	1,3E-05
hsa-miR-584	7,750	6,430	1,21	2,02E-05	0,758	1,20E-08	1,5E-05
hsa-miR-4791	0,275	0,809	2,94	4,66E-05	0,742	2,80E-07	1,7E-04
hsa-miR-19a	5,587	4,705	1,19	8,11E-05	0,739	2,50E-06	6,4E-04
hsa-miR-3610	0,659	1,100	1,67	8,54E-05	0,738	3,60E-06	8,0E-04
hsa-miR-632	0,226	0,567	2,51	1,11E-04	0,732	4,30E-07	2,2E-04
hsa-miR-5091	0,291	0,600	2,06	1,39E-04	0,729	2,60E-06	6,6E-04
hsa-miR-326	1,366	2,312	1,69	9,24E-06	0,768	1,80E-09	1,3E-05
hsa-miR-584	7,750	6,430	1,21	2,02E-05	0,758	1,20E-08	1,5E-05
hsa-miR-4791	0,275	0,809	2,94	4,66E-05	0,742	2,80E-07	1,7E-04

**17. táblázat** A legjobb 10 biomarker jelölt tüdő tumorokban (n=67)

miRNS	Átlag (rezisztens)	Átlag (szenzitív)	Fold change	Mann-Whitney U teszt p-érték	AUC	AUC (p-érték)	FDR
hsa-miR-130a	7,168	6,496	1,1	1,61E-03	0,763	2,30E-05	2,5E-02
hsa-miR-26b	9,977	9,315	1,07	2,64E-03	0,751	1,00E-03	1,3E-01
hsa-miR-6781	0,626	0,259	2,42	1,87E-03	0,744	9,60E-05	5,2E-02
hsa-miR-361	8,940	8,398	1,06	4,64E-03	0,737	1,60E-03	1,6E-01
hsa-miR-877	2,844	1,998	1,42	6,09E-03	0,729	1,40E-03	1,5E-01
hsa-miR-30c-2	8,583	7,958	1,08	6,66E-03	0,727	7,70E-04	1,2E-01
hsa-miR-335	7,650	6,918	1,11	7,94E-03	0,722	2,40E-04	7,6E-02
hsa-miR-30c-1	8,484	7,834	1,08	8,66E-03	0,719	1,30E-03	1,4E-01
hsa-miR-3193	0,207	0,541	2,62	9,20E-03	0,713	1,90E-03	1,7E-01
hsa-miR-15a	7,618	7,172	1,06	1,12E-02	0,712	3,10E-04	8,4E-02

75

**18. táblázat** A fej-nyaki és tüdő daganatokban egyaránt szignifikáns miRNS-ek listája

miRNS	Tumor	Átlag (rezisztens)	Átlag (szenzitív)	Fold change	Mann-Whitney U teszt p-érték	AUC	AUC (p-érték)	FDR
hsa-mir-130a	fej-nyak	6,783	6,146	1,1	6,57E-04	0,706	3,20E-05	3,40E-03
	tüdő	7,168	6,496	1,1	1,61E-03	0,763	2,30E-05	2,50E-02
hsa-mir-15a	fej-nyak	7,805	7,516	1,04	1,44E-02	0,648	4,10E-03	8,90E-02
	tüdő	7,618	7,172	1,06	1,12E-02	0,712	3,10E-04	8,40E-02
hsa-mir-877	fej-nyak	2,015	1,534	1,31	1,94E-02	0,642	7,30E-03	1,30E-01
	tüdő	2,844	1,998	1,42	6,09E-03	0,729	1,40E-03	1,50E-01

**19. táblázat** A fej-nyaki és méhnyak daganatokban egyaránt szignifikáns miRNS-ek listája

<b>miRNS</b>	<b>Tumor</b>	<b>Átlag (rezisztens)</b>	<b>Átlag (szenzitív)</b>	<b>Fold change</b>	<b>Mann-Whitney U teszt p-érték</b>	<b>AUC</b>	<b>AUC (p-érték)</b>	<b>FDR</b>
hsa-mir-142	méhnyak	10,184	11,129	1,09	8,77E-03	0,709	1,10E-03	1,30E-01
	fej-nyak	10,471	11,295	1,08	3,42E-03	0,677	7,40E-04	3,10E-02
hsa-mir-150	méhnyak	7,926	9,468	1,19	1,91E-03	0,748	4,00E-05	2,90E-02
	fej-nyak	8,525	9,636	1,13	1,34E-03	0,694	2,90E-04	1,70E-02
hsa-mir-16-1	méhnyak	8,128	8,478	1,04	2,59E-02	0,678	1,00E-03	1,20E-01
	fej-nyak	8,101	8,491	1,05	2,77E-02	0,633	8,30E-03	1,40E-01
hsa-mir-181b-1	méhnyak	7,671	7,044	1,09	9,86E-03	0,706	1,80E-03	1,50E-01
	fej-nyak	7,519	7,231	1,04	2,40E-02	0,637	8,10E-03	1,30E-01
hsa-mir-378a	méhnyak	8,302	9,693	1,17	3,22E-04	0,787	8,00E-06	6,00E-03
	fej-nyak	9,663	10,285	1,06	7,65E-03	0,662	2,30E-03	6,30E-02
hsa-mir-378c	méhnyak	2,226	3,293	1,48	1,29E-04	0,805	3,60E-07	3,50E-04
	fej-nyak	2,66	3,294	1,24	1,86E-03	0,688	8,80E-04	3,50E-02
hsa-mir-378d-2	méhnyak	0,299	0,6	2,01	5,72E-03	0,72	1,40E-03	1,40E-01
	fej-nyak	0,411	0,558	1,36	1,59E-02	0,645	5,50E-03	1,10E-01
hsa-mir-5586	méhnyak	1,128	1,784	1,58	2,12E-03	0,745	7,40E-06	5,60E-03
	fej-nyak	1,421	1,88	1,32	9,35E-03	0,657	2,40E-03	6,40E-02

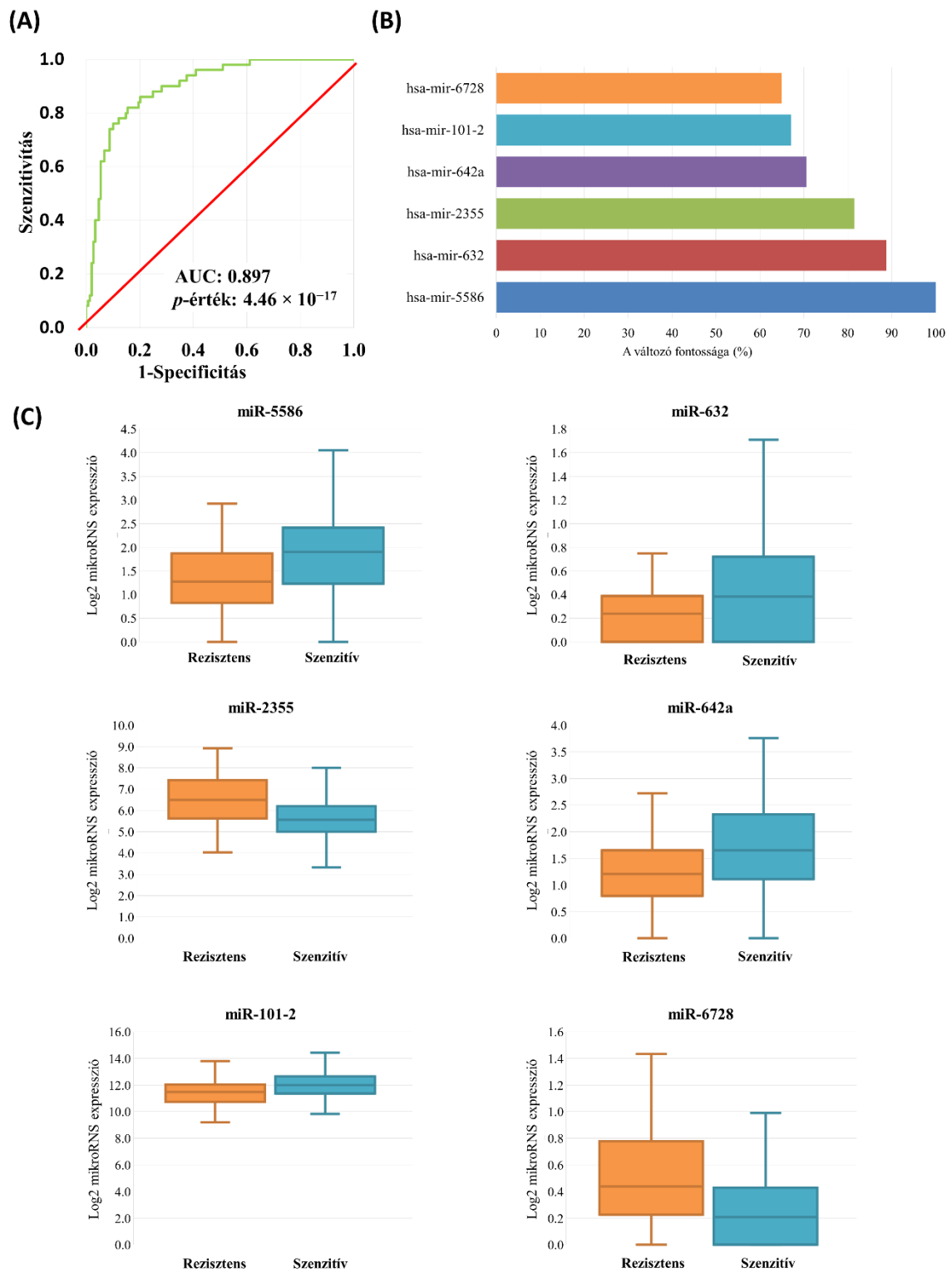
### 5.3.3 Logisztikus regressziós modell

A fej-nyaki- és méhnyak tumoros mintákat egy közös adathalmazba egyesítettem. A Mann-Whitney U teszt és a ROC elemzés eredménye alapján 30 olyan miRNS került kiválasztásra, amelyek esetében az FDR értéke 0,05 alatti, míg a ROC AUC értéke legalább 0,66 volt. Az adathalmazt véletlen mintavétellel választottam két részre, amelynek során a minták 70%-a a tanuló és 30%-a a teszhalmazba került. Az előző lépésben kiválogatott 30 legjobban teljesítő miRNS-t használtam a logisztikus regresszió függő változóiként, míg a független változó a 18 hónapnál mért progressziómentes túlélés volt. A modellezés során használt előrelépéses változószelekciót követően kilenc olyan miRNS maradt a modellben, amelyeknek a kezelés sikerességével kapcsolatba hozható prediktív hatását tovább vizsgáltam egy második regressziós modellben. Ebben a végleges modellben a bevont kilencből hat miRNS mutatott szignifikáns kapcsolatot a terápia sikerességével (**20. táblázat**).

A modell pontosságát a ROC elemzés AUC értékével mértem, amelynek értéke 0,88 (95% konfidencia intervallum 0,80 – 0,93) volt. A szenzitivitás értéke 0,69, míg a specificitásé 0,94 volt. A modell teljesítményét a teszhalmazon is ellenőriztem, ahol az AUC értéke 0,81 (95% konfidencia intervallum 0,69 – 0,90) volt, a szenzitivitás 0,60, míg a specificitás 0,89. 10-szeres keresztellenőrzést alkalmazva a modell pontossága 0,85, a 95% konfidencia intervallum 0,79 – 0,90, a szenzitivitás 0,60 és a specificitás 0,94 (**27. ábra**).

**20. táblázat** A logisztikus regresszió modell eredménye

miRNS	Esélyhányados	Esélyhányados 95% konfidencia intervalluma	p-érték
hsa-miR-5586	2,937	1,565 - 5,511	0,001
hsa-miR-632	10,751	2,341 - 49,372	0,002
hsa-miR-2355	0,481	0,292 - 0,793	0,004
hsa-miR-642a	2,222	1,213 - 4,069	0,010
hsa-miR-101-2	0,388	0,184 - 0,817	0,013
hsa-miR-6728	0,209	0,059 - 0,745	0,016
hsa-miR-181b-2	0,645	0,383 - 1,089	0,101
hsa-miR-26a-2	2,513	0,982 - 6,429	0,054
hsa-miR-584	0,888	0,646 - 1,222	0,467
Konstans	5315,361		0,068



**27. ábra** A modell ROC görbéje a teljes adatbázison (A), az egyes miRNS-ek fontossága a modellben (B), a szignifikáns miRNS-ek ROC görbéje (C)

### 5.3.4 Célpont gének becslése

A modellben szignifikáns miRNS-ek további vizsgálatát a DIANA tools segítségével végeztem el. Külön vizsgálatam az alulexpresszált és a felulexpresszált miRNS-eket. A rezisztens fenotípusban felulexpresszáladó hsa-miR-2355 és a hsa-miR-6728 két közös lehetséges célgénje az ENTPD5 és az NT5C3A. Ezek a gének több KEGG útvonalban is szerepet töltenek be, közös útvonal a purin és pirimidin metabolizmus. (**21. táblázat**). Az alulexpresszált miRNS-ek becsült célgénjeit a **22. táblázat** tartalmazza.

**21. táblázat** A hsa-mir-2355, has-mir-6728 potenciális célgénjei és az érintett KEGG útvonalak.

KEGG útvonal	p-érték	Célgén
Purin metabolizmus (hsa00230)	6,47E-10	ENTPD5; NT5C3A
Pirimidin metabolizmus (hsa00240)	5,20E-08	ENTPD5; NT5C3A
Nikotin és nikotinamin metabolizmus (hsa00760)	0,001042	NT5C3A
Metabolikus útvonal (hsa01100)	0,004729	NT5C3A

**22. táblázat** A hsa-mir-5586, hsa-mir-642a, has-mir-101, has-mir-632 célgénjei és az érintett KEGG útvonalak

KEGG útvonal	p-érték	Célgén
Cirkadián szabályozás (hsa04713)	2,17E-06	FOS; GNB1; CREB1; GNAQ; GRIN2A; GRIN2B
Amfetamin függőség (hsa05031)	6,15E-05	FOS; CREB1; GRIN2A; GRIN2B
Dopaminerg szinapszus (hsa04728)	0,009603	FOS; GSK3B; GNB1; CREB1; GNAQ; GRIN2A; GRIN2B
AMPK szignál útvonal (hsa04152)	0,04017	CREB1; PPARGC1A; FOXO1

## 5.4 A daganatos betegségek incidenciája és mortalitása Magyarországon az 1996-2030 időszakban

### 5.4.1 Incidencia és mortalitás a 2006-2015-ös időszakban

A 2006-2015-ös időszakban 712.785 új esetet diagnosztizáltak hazánkban, amelyek 364.004 férfit és 348.781 nőt érintettek. Férfiak esetében a leggyakrabban azonosított daganatok a tüdő-, a vastagbél és végbél-, valamint a prosztaták volt. Ez a három típus az összes regisztrált eset 45%-a. A negyedik leggyakrabban diagnosztizált tumortípus a szájüreg és a garat tumoros elváltozása az összes eset 7,5%-át adta. Nőknél az emlő, a kolorektális és a tüdő daganatos megbetegedései az összes eset 46 százalékáért voltak felelősek. Kiemelendő, hogy önmagában az emlő rosszindulatú daganata az összes megbetegedés 21%-át adta (**23. táblázat**).

**23. táblázat** Az újonnan diagnosztizált esetek megoszlása nemenként a 2006-2015 közötti időszakban tumortípusonként.

Férfiak		Nők	
Hörgő és tüdő	19,3%	Emlő	20,9%
Vastagbél és végbél	15,0%	Vastagbél és végbél	13,2%
Prosztata	11,0%	Hörgő és tüdő	12,3%
Szájüreg és garat	7,5%	Méhtest	4,0%
Húgyhólyag	5,8%	Petefészek	3,6%
Gyomor	3,8%	Hasnyálmirigy	3,6%
Vese	3,4%	Melanoma	3,2%
Hasnyálmirigy	3,3%	Méhnyak	3,1%
Gége	2,8%	Gyomor	3,0%
Melanoma	2,7%	Húgyhólyag	2,7%
Központi idegrendszer	2,6%	Szájüreg és garat	2,7%
Leukémia	2,5%	Vese	2,6%
Máj	2,5%	Non-Hodgkin lymphoma	2,5%
Non-Hodgkin lymphoma	2,2%	Központi idegrendszer	2,5%
Nyelőcső	1,9%	Leukémia	2,4%
Lágyrész	1,8%	Lágyrész	2,0%
Here	1,6%	Epehólyag és epeutak	1,9%
Epehólyag és epeutak	1,2%	Máj	1,8%
Csontok és ízületek	1,0%	Pajzsmirigy	1,4%
Pajzsmirigy	0,4%	Csontok és ízületek	0,9%
Egyéb	7,6%	Egyéb	9,5%
<b>Összesen</b>	<b>100,0%</b>	<b>Összesen</b>	<b>100,0%</b>



Ugyanezt az időszakot vizsgálva 331.119 daganatos megbetegedéshez köthető halálozást regisztráltak, amely azt is jelenti, hogy napi szinten 92 honfitársunk halt meg a daganatos megbetegedés következtében. A nemek közötti eloszlás egyenlőtlen, a férfiak körében 33.781 fő többlet mutatkozott. A férfiak körében a tüdő és a kolorektális daganatok okozta halálozás az összes halálest 45%-át tette ki. A szájüregi és garat, valamint a prosztatata daganatok okozta halálozás az összes halálest több mint 13%-át tette ki. A nők körében a tüődaganatok (20%), a kolorektális daganatok (14%) és az emlődaganatok (14%) jelentették a leggyakoribb halálokat (**24. táblázat**).

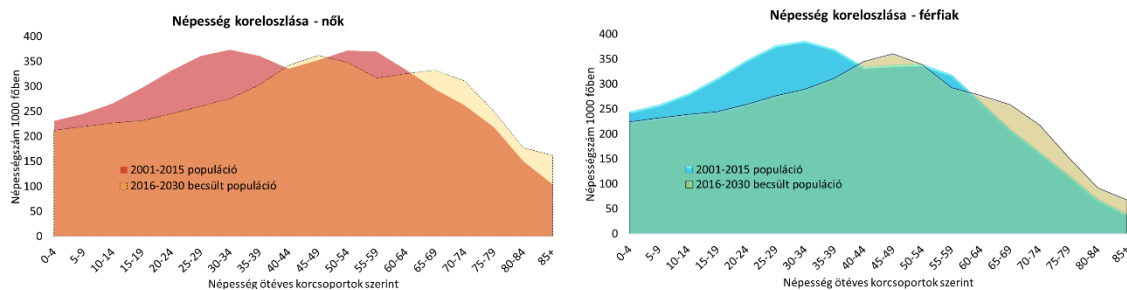
**24. táblázat** Halálozesetek megoszlása nemenként a 2006-2015 közötti időszakban tumortípusonként.

<b>Férfiak</b>		<b>Nők</b>	
Hörgő és tüdő	30,5%	Hörgő és tüdő	19,7%
Vastagbél és végbél	15,0%	Vastagbél és végbél	14,2%
Szájüreg és garat	6,8%	Emlő	14,2%
Prosztata	6,6%	Hasnyálmirigy	6,5%
Gyomor	5,3%	Gyomor	4,9%
Hasnyálmirigy	5,0%	Petefészek	4,7%
Húgyhólyag	3,4%	Leukémia	3,0%
Máj	2,8%	Epehólyag és epeutak	2,9%
Nyelőcső	2,7%	Méhnyak	2,8%
Gége	2,6%	Központi idegrendszer	2,0%
Leukemia	2,6%	Szájüreg és garat	1,9%
Vese	2,4%	Kidney	1,9%
Központi idegrendszer	1,7%	Non-Hodgkin lymphoma	1,9%
Non-Hodgkin lymphoma	1,6%	Máj	1,8%
Epehólyag és epeutak	1,2%	Húgyhólyag	1,8%
Melanoma	1,1%	Méhtest	1,8%
Multiple myeloma	0,7%	Melanoma	1,0%
Here	0,3%	Multiple myeloma	1,0%
Csontok és ízületek	0,1%	Nyelőcső	0,7%
Hodgkin lymphoma	0,1%	Gége	0,4%
Egyéb	7,6%	Csontok és ízületek	0,1%
<b>Összesen</b>	<b>100,0%</b>	Hodgkin lymphoma	0,1%
		Egyéb	10,8%
		<b>Összesen</b>	<b>100,0%</b>

Daganat kialakulásának a valószínűsége férfiak körében 56,9%, míg nők körében kicsivel alacsonyabb 51,9% volt és hasonló irányú eltérés volt a rák okozta elhalálozás valószínűségében is, amely férfiak között 27,6%, nők között pedig 21,7% volt. Megjegyzendő, hogy az 50 éves kor alattiaknál a nők körében magasabb volt a daganat kialakulásának kockázata vélhetően az emlő, pajzsmirigy és nemi szervek korábbi életkorban megfigyelhető relatív magasabb gyakorisága miatt.

#### 5.4.2 Demográfiai változások

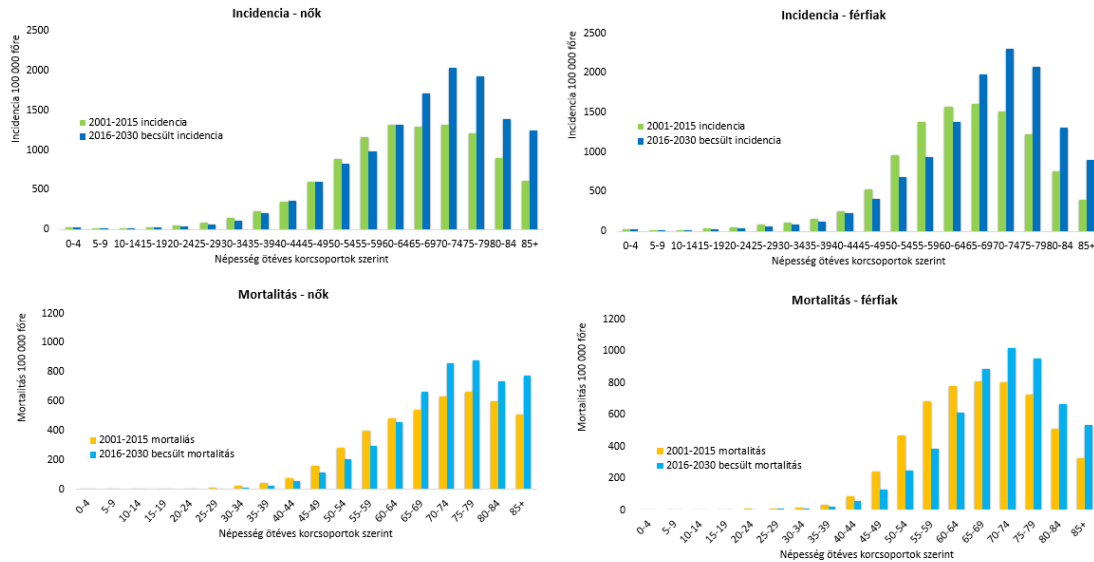
A rendelkezésünkre álló adatok alapján 2016 és 2030 között hazánk lakossága várhatóan 6%-kal fog zsugorodni a 2015-ös állapothoz viszonyítva. Mint az a **28. ábrán** is látszik, az idősebb népesség részarányának a növekedése várható a vizsgált időszakban. Így például a 60 évnél idősebbek csoportjában közel 18%-os növekedés várható, ezzel szemben a 60 éven aluliak csoportjában 12%-kal kevesebb férfi és 14%-kal kevesebb nő lesz. Tovább vizsgálva a 60 éven aluliak csoportját a 30-34 éves korosztályban 24%-kal kevesebb férfi és 26%-kal kevesebb nő várható a 2030-ig tartó periódusban.



**28. ábra** Hazánk népességének alakulása 2001-2030 között. A 2001-2015 közötti időszak a Központi Statisztikai Hivatal hivatalos tényadatain, míg a 2016-2030 időszak adatai becslésen alapulnak.

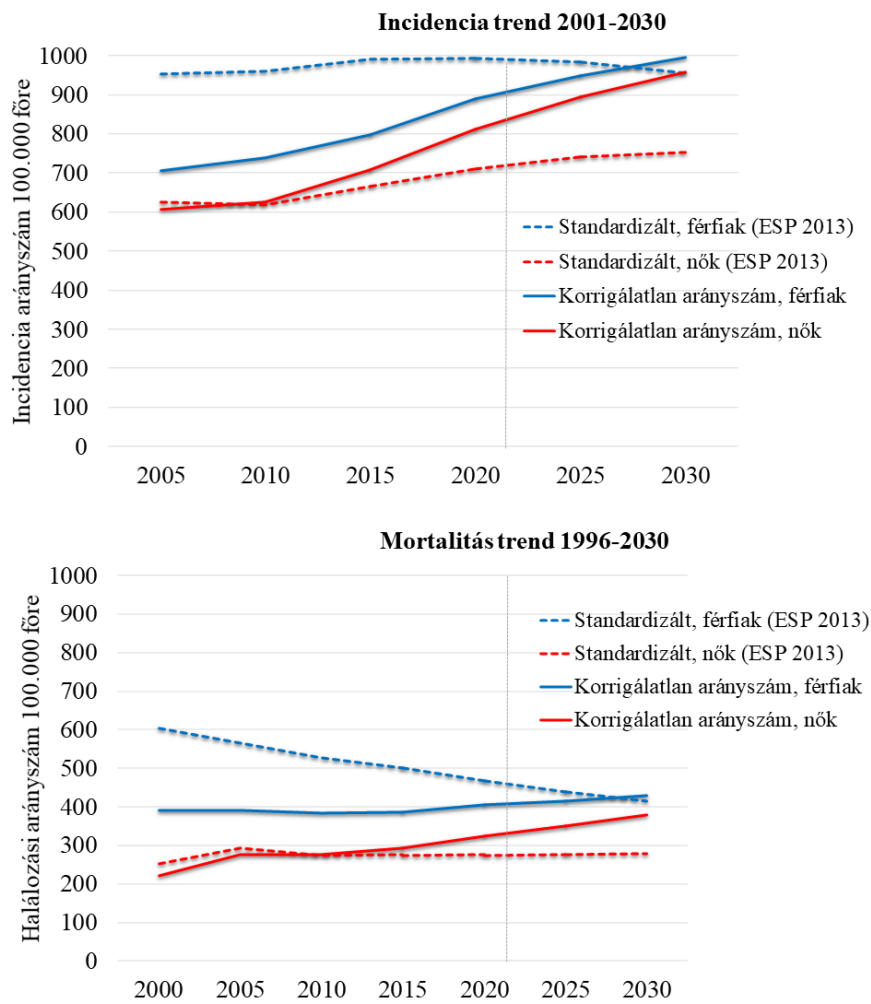
A daganatos megbetegedések egyik jelentős rizikófaktora az életkor. Ebből következően, a fiatalabb korosztályokban várható létszámcsökkenés egyben azt is jelenti, hogy a daganatfejlődés szempontjából kisebb relatív kockázatot viselő korcsoportok aránya is csökken a teljes népességben belül. Az új daganatos betegségek tekintetében a 65 éven felüli korosztályban ez 35%-os növekedést jelenthet 2016 és 2030 között

(844.000 fő becslést), a 2001 és 2015 közötti időszakhoz képest (541.000 fő tény). A mortalitást vizsgálva 30%-os növekedés várható a 2016-2030 (399.000 fő becslést) közötti időszakot a 2001-2015 közöttivel összehasonlítva (303.000 fő tény) (**29. ábra**).



**29. ábra** A megfigyelt és becslött mortalitás és incidencia adatok nemenként

A fokozatosan változó népességösszetétel egyenetlen trendet eredményez a nyers és a standardizált incidencia és halálozási arányszám között. A halálozási arányszám vonatkozásában a férfiaknál csökkenő tendencia, míg nők esetében stagnáló trendvonal figyelhető meg. Férfiakban a standardizált incidencia csúcsát a 2011-2015 közötti időszakban érte el, a becslés szerint ezt követően enyhén csökkenő, míg a nők esetében enyhe, de fokozatosan növekvő trend várható. Ezzel szemben a nyers incidencia arányszámok mind a férfiak, mind pedig a nők esetében is növekvő tendenciát mutatnak (**30. ábra**).



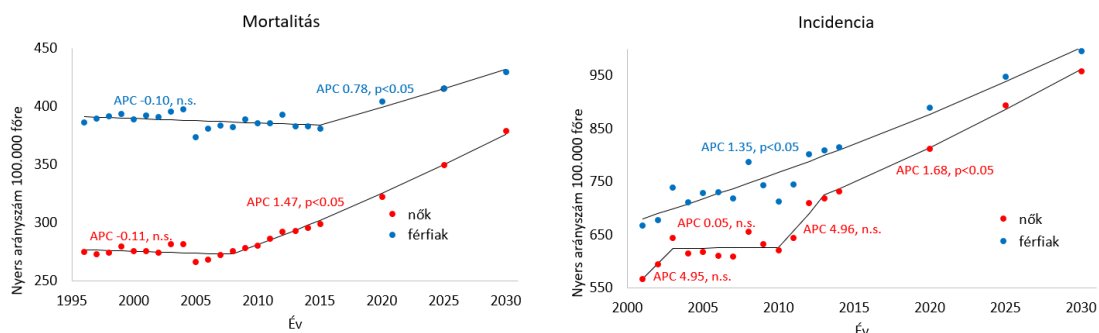
**30. ábra** Trendek a mortalitásban és incidenciában

### 5.4.3 Átlagos éves százalékos változás

A nyers incidencia adatokat figyelembe véve a 2001-2030 időszakban a férfiak esetében az átlagos éves százalékos változás (annual percentage change, APC) 1,35%, míg a nők esetében 1,68%-os változást prognosztizált a joinpoint regressziós modell. Az eredmények statisztikailag szignifikánsak voltak ( $p < 0,05$ ) (**31. ábra**).

Férfiak esetében a tüdődaganatok incidenciája ugyan csökkenő tendenciát mutat, azonban egyéb megbetegedések, mint például a prosztata, húgyhólyag, vese, hasnyálmirigy, vastagbél és végbél tumoros megbetegedései a 2001-2014 közötti időszakban megfigyelt növekedési rátája várhatóan folytatódni fog a 2030-ig terjedő időszakban is. A nőknél több, egyébként kevésbé gyakori daganattípus esetében, mint

például pajzsmirigy-, máj-, húgyhólyag-, veserák és non-Hodgkin lymphoma, növekvő tendencia látszik kirajzolódni a 2015-2030 közötti periódusban (**25. táblázat**).



**31. ábra** A mortalitás és incidencia átlagos éves százalékos változása (APC%: átlagos éves százalékos változás; n.s.: nem szignifikáns)

**25. táblázat** A nyers incidencia arányszámok átlagos éves százalékos változása a vizsgált időszakokban nemenként és tumortípusonként (APC%: átlagos éves százalékos változás; ^: statisztikailag szignifikáns)

APC%, incidencia, férfiak			APC%, incidencia, nők		
Tumor	2001-2014	2015-2030	Tumor	2001-2014	2015-2030
Hörgő és tüdő	-0,7 <sup>^</sup>	-0,7 <sup>^</sup>	Emlő	1,5	1,9 <sup>^</sup>
Vastagbél és végbél	2,1 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>	Vastagbél és végbél	1,3 <sup>^</sup>	1,3 <sup>^</sup>
Prosztata	3,6 <sup>^</sup>	3,6 <sup>^</sup>	Hörgő és tüdő	1,7 <sup>^</sup>	1,7 <sup>^</sup>
Szájüreg és garat	-0,7 <sup>^</sup>	-0,7 <sup>^</sup>	Méhtest	2,1 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>
Húgyhólyag	2,5 <sup>^</sup>	2,5 <sup>^</sup>	Méhnyak	-0,8	0,5
Gyomor	-0,2	-0,2	Petefészek	1,4	0,8 <sup>^</sup>
Vese	2,4 <sup>^</sup>	2,4 <sup>^</sup>	Gyomor	0,1	0,1
Hasnyálmirigy	2,6 <sup>^</sup>	2,6 <sup>^</sup>	Hasnyálmirigy	4,3 <sup>^</sup>	3,0 <sup>^</sup>
Gége	-1,2 <sup>^</sup>	-1,2 <sup>^</sup>	Szájüreg és garat	2,7 <sup>^</sup>	1,5 <sup>^</sup>
Központi idegrendszer	0,8 <sup>^</sup>	0,8 <sup>^</sup>	Központi idegrendszer	0,7 <sup>^</sup>	0,7 <sup>^</sup>
Leukémia	2,3 <sup>^</sup>	2,3 <sup>^</sup>	Melanoma	4,6 <sup>^</sup>	2,6 <sup>^</sup>
Melanoma	6,0 <sup>^</sup>	3,1 <sup>^</sup>	Húgyhólyag	2,9 <sup>^</sup>	2,9 <sup>^</sup>
Máj	4,1 <sup>^</sup>	1,9 <sup>^</sup>	Leukémia	1,6 <sup>^</sup>	1,6 <sup>^</sup>
Non-Hodgkin lymphoma	2,6 <sup>^</sup>	2,6 <sup>^</sup>	Vese	2,3 <sup>^</sup>	2,3 <sup>^</sup>
Nyelőcső	-0,8 <sup>^</sup>	-0,8 <sup>^</sup>	Épohólyag és epeutak	0,7 <sup>^</sup>	0,7 <sup>^</sup>
Here	2,0 <sup>^</sup>	0,3	Non-Hodgkin lymphoma	4,2 <sup>^</sup>	2,6 <sup>^</sup>
Epohólyag és epeutak	2,4 <sup>^</sup>	2,4 <sup>^</sup>	Máj	2,1 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>
Lágyrész	5,9 <sup>^</sup>	2,3 <sup>^</sup>	Lágyrész	5,6 <sup>^</sup>	1,7 <sup>^</sup>
Csontok és ízületek	0,1	0,1	Pajzsmirigy	4,2 <sup>^</sup>	2,5 <sup>^</sup>
Pajzsmirigy	3,2 <sup>^</sup>	3,2 <sup>^</sup>	Csontok és ízületek	0,1	0,1

A nyers halálozási adatok esetében az 1996-2030 közötti időszakban a férfiaknál 0,78%, míg nőknél 1,47%-os az átlagos éves százalékos változás, az eredmények statisztikailag szignifikánsak voltak ( $p < 0.05$ ) (**31. ábra**). Az emelkedés egyik részbeni magyarázata az lehet, hogy a nők körében növekszik a rossz prognózisú tüdődaganatok előfordulása, illetve az éves növekedés várhatóan magasabb lesz további rosszabb prognózisú daganatok esetében is (hasnyálmirigy, vese) (**26. táblázat**).

**26. táblázat** A nyers halálozási arányszámok átlagos éves százalékos változása a vizsgált időszakokban nemenként és tumortípusonként (APC%: átlagos éves százalékos változás; ^: statisztikailag szignifikáns)

APC%, mortalitás, férfiak				APC%, mortalitás, nők			
Tumor	1996-2005	2006-2015	2016-2030	Tumor	1996-2005	2006-2015	2016-2030
Hasnyálmirigy	0,3	1,9 <sup>^</sup>	1,9 <sup>^</sup>	Hasnyálmirigy	2,1 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>
Szájüreg és garat	1,0 <sup>^</sup>	-1,8 <sup>^</sup>	-1,8 <sup>^</sup>	Szájüreg és garat	3,4 <sup>^</sup>	1,2 <sup>^</sup>	1,2 <sup>^</sup>
Hörgő és tüdő	-0,1	-0,1	-0,1	Hörgő és tüdő	2,4 <sup>^</sup>	3,9 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>
Vastagbél és végbél	1,0 <sup>^</sup>	1,0 <sup>^</sup>	2,5 <sup>^</sup>	Vastagbél és végbél	2,4 <sup>^</sup>	3,9 <sup>^</sup>	2,1 <sup>^</sup>
Gyomor	-2,3 <sup>^</sup>	-2,3 <sup>^</sup>	1	Gyomor	-3,1 <sup>^</sup>	-0,2	0,2
Epehólyag és epeutak	-1,6 <sup>^</sup>	0	2,0 <sup>^</sup>	Epehólyag és epeutak	-3,8 <sup>^</sup>	-1,7 <sup>^</sup>	0
Leukémia	-0,6	0,3	1,5 <sup>^</sup>	Leukémia	0	0,1	1,4 <sup>^</sup>
Máj	-0,1	2,5 <sup>^</sup>	1,0 <sup>^</sup>	Máj	-3,2 <sup>^</sup>	-0,1	2,5 <sup>^</sup>
Húgyhólyag	-0,2	2,3 <sup>^</sup>	2,6 <sup>^</sup>	Húgyhólyag	2,3 <sup>^</sup>	2,3 <sup>^</sup>	2,3 <sup>^</sup>
Gége	-1,2 <sup>^</sup>	-1,2 <sup>^</sup>	-1,2 <sup>^</sup>	Emlő	-0,9	1,1 <sup>^</sup>	1,1 <sup>^</sup>
Nyelőcső	-1,5 <sup>^</sup>	-1,5 <sup>^</sup>	-1,5 <sup>^</sup>	Petefészek	1,4 <sup>^</sup>	1,4 <sup>^</sup>	1,4 <sup>^</sup>
Csontok és ízületek	-8,0 <sup>^</sup>	-5,0 <sup>^</sup>	-2,4 <sup>^</sup>	Méhnyak	-2,1 <sup>^</sup>	0,2	1,4 <sup>^</sup>
Vese	-0,6	1,4 <sup>^</sup>	1,7 <sup>^</sup>	Méhtest	-3,8	3,7 <sup>^</sup>	-0,4
Prosztata	-1,3 <sup>^</sup>	0,6 <sup>^</sup>	3,0 <sup>^</sup>	Központi idegrendszer	-2,0 <sup>^</sup>	0,4	1,6 <sup>^</sup>
Here	-0,3	-0,3	-0,3	Vese	-1,7	2,1 <sup>^</sup>	2,6 <sup>^</sup>
Központi idegrendszer	-2,6 <sup>^</sup>	0,9 <sup>^</sup>	1,4 <sup>^</sup>	Non-Hodgkin lymphoma	-3,2	0,6	0,6
Non-Hodgkin lymphoma	-0,2	0,7 <sup>^</sup>	1,8 <sup>^</sup>	Multiple myeloma	-0,4	1,9 <sup>^</sup>	1,9 <sup>^</sup>
Hodgkin lymphoma	-8,7 <sup>^</sup>	-1,2	2,8 <sup>^</sup>	Melanoma	1,1 <sup>^</sup>	1,1 <sup>^</sup>	1,1 <sup>^</sup>
Multiple myeloma	-0,8	1,5 <sup>^</sup>	1,5 <sup>^</sup>	Csontok és ízületek	-6,7 <sup>^</sup>	-6,7 <sup>^</sup>	-6,7 <sup>^</sup>
Melanoma	1,9 <sup>^</sup>	1,9 <sup>^</sup>	1,9 <sup>^</sup>				

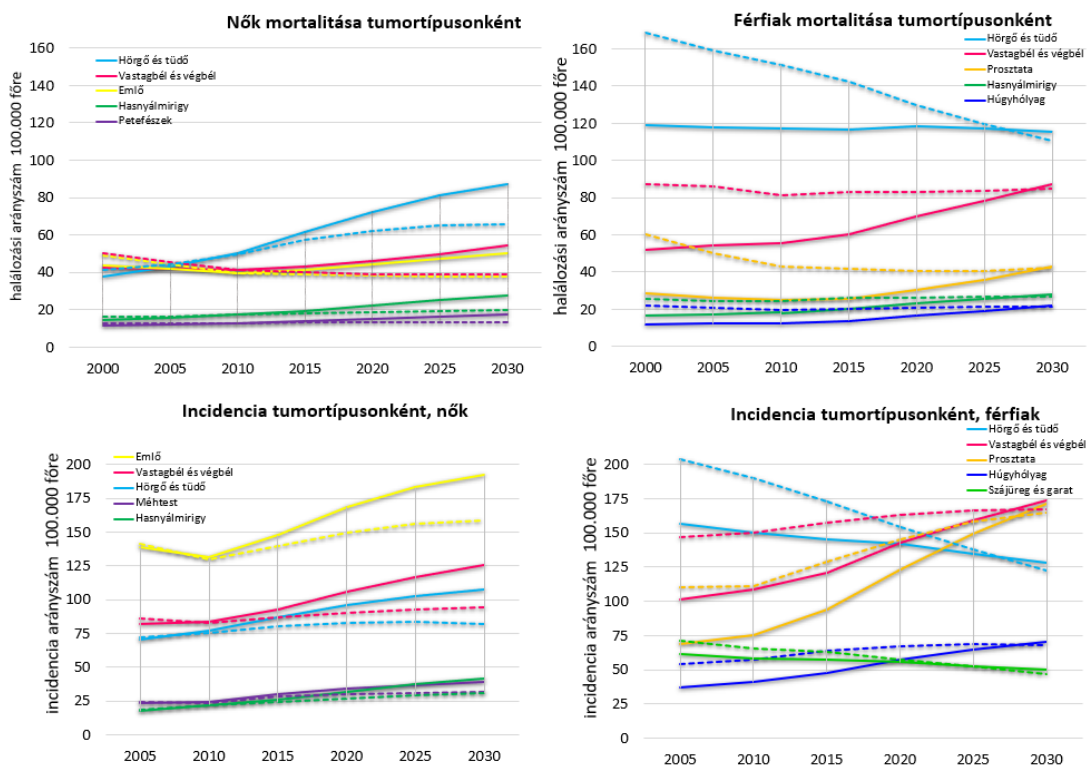
#### 5.4.4 Incidencia és mortalitás becslése a 2020-2030 időszakra tumortípus szerint

Az öt leggyakoribb ráktípus incidenciája és mortalitása trendjeit a **32. ábra** tartalmazza. A leggyakrabban diagnosztizált tumortípusok eloszlását a **27. táblázat**, míg a leggyakoribb onkológiai halál oka tényezőinek eloszlását a **28. táblázat** tartalmazza. Férfiak esetében a vastagbél és végbél daganatoknál kalkulált évi 2,1%-os növekedés következtében várható, hogy az esetszám meghaladja a tüdődaganattal diagnosztizáltak számát az előre jelzett periódus végére. A prosztatadaganatok esetében évi 3,6%-os növekedés várható, ezzel a vastagbél és végbél daganatokkal együtt a két leggyakoribb tumortípust fogják jelenteni a 60 év feletti korosztályban. Habár a prosztatadaganat kialakulásának az egyik meghatározó rizikófaktora az idősebb kor, ennek ellenére az előrejelzés szerint növekedni fog a 40-es korosztályban is. A szájüregi és garat, valamint a vesetumorok a 40-59 éves korosztályban, a húgyhólyag daganatos megbetegedése pedig a 60 évesek korosztályában növekszik (**29. táblázat**). A hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, gyomor- és veserák okozta elhalálozás növekedni fog és 2030-ra a tüdő-, a vastagbél és végbél-, a prosztata-, a hasnyálmirigy-, a húgyhólyag- és a gyomorrák okozta a legtöbb tumor okozta halálozást. A 20-39 éves korosztályban a heredaganat és a melanoma előfordulása várhatóan meghaladja a kolorektális daganattal diagnosztizáltak számát. Növekedés várható a non-Hodgkin lymphoma és a központi idegrendszer tumoros megbetegedéseiben is. A kevésbé gyakori tumortípusok közül megemlítendő, hogy a pajzsmirigy daganatok esetében figyelhető meg a leggyorsabb ütemű növekedés (évi 3,2%). Habár a tüdődaganatok okozta halálozás várhatóan vissza fog szorulni, még így is a leggyakoribb tumor okozta elhalálozásért felelős típus marad a 40-79 éves korosztályban. A szájüregi és garat tumoros megbetegedése okozta halálozások számában 2006 és 2015 között csökkenés volt megfigyelhető, ennek ellenére a 40-59 évesek korcsoportjában továbbra is vezető halál oka tényező lesz.

A nők csoportjában becslésünk szerint az emlő-, a vastagbél és végbél, valamint a tüdő daganatos megbetegedései lesznek a leggyakrabban diagnosztizáltak 2030-ban is. A 20-39 éves korosztályban a melanoma, a méhnyak és a pajzsmirigy daganatok esetszámában megelőzhetik a vastagbél és végbél, valamint a tüdő daganatok számát. Az emlőrák incidenciája a becslés szerint a 40-59 évesek csoportjában tovább fog növekedni. A hasnyálmirigyrák incidenciája az előrejelzés szerint 2020-ra elérheti a 4%-ot, jellemző előfordulással a 60 év feletti életkori csoportban. A kevésbé gyakori daganattípusok közül

a pajzsmirigy, a lágyrészek és a máj megbetegedéseinél prognosztizál a modell növekedést.

A mortalitást vizsgálva a tüdő, vastagbél és végbél, valamint a hasnyálmirigy megbetegedései lesznek a legjelentősebb halálóki tényezők 2030-ban. Az 1996 és 2005 közötti időszakban megfigyelt meredek emelkedés a becslés szerint folytatódni fog a húgyhólyag, a hasnyálmirigy és a petefészek daganatok esetében is. A petefészekrák az ötödik leggyakoribb halálok lesz a 40-79 évesek korosztályában, míg a gyomorrákhoz köthető halálozás a 80 feletti korcsoportjában válik meghatározóvá. A korcsoportonként és nemenként részletezett, a becslés alapján leggyakrabban diagnosztizált daganatok adatait a **29. táblázat**, míg a becslés alapján leggyakoribb onkológiai halálóki tényezők adatait a **30. táblázat** tartalmazza.



**32. ábra** Incidencia és mortalitás trendek az öt leggyakoribb tumortípusban. A szaggatott vonalak az európai populációhoz standardizált arányszámot, míg a folytonos vonal a nyers arányszámot mutatja



**27. táblázat** A leggyakrabban diagnosztizált tumorok eloszlása nemenként a becült időszakban

<b>Incidencia</b>				
	<b>Férfiak</b>		<b>Nők</b>	
<b>2020</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>16%</b>	<b>Emlő</b>	<b>19%</b>
	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>16%</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>12%</b>
	<b>Prosztata</b>	<b>14%</b>	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>11%</b>
	Húgyhólyag	7%	Méhtest	4%
	Szájüreg és garat	6%	Hasnyálmirigy	4%
	Vese	4%	Petefészek	3%
	Hasnyálmirigy	4%	Melanoma	3%
	Melanoma	3%	Húgyhólyag	3%
	Gyomor	3%	Méhnyak	3%
	Leukémia	3%	Non-Hodgkin lymphoma	3%
	Egyéb	24%	Egyéb	35%
	<b>2025</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>17%</b>	<b>Emlő</b>
<b>Prosztata</b>		<b>16%</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>12%</b>
<b>Hörgő és tüdő</b>		<b>14%</b>	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>11%</b>
Húgyhólyag		7%	Hasnyálmirigy	4%
Szájüreg és garat		6%	Méhtest	4%
Vese		4%	Melanoma	3%
Hasnyálmirigy		4%	Petefészek	3%
Melanoma		4%	Húgyhólyag	3%
Gyomor		3%	Non-Hodgkin lymphoma	3%
Leukémia		3%	Vese	3%
Egyéb		23%	Egyéb	34%
<b>2030</b>		<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>18%</b>	<b>Emlő</b>
	<b>Prosztata</b>	<b>17%</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>12%</b>
	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>13%</b>	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>11%</b>
	Húgyhólyag	7%	Hasnyálmirigy	4%
	Szájüreg és garat	5%	Méhtest	4%
	Vese	4%	Melanoma	3%
	Melanoma	4%	Petefészek	3%
	Hasnyálmirigy	4%	Húgyhólyag	3%
	Leukémia	3%	Non-Hodgkin lymphoma	3%
	Gyomor	3%	Lágyrész	3%
	Egyéb	22%	Egyéb	34%

28. táblázat A leggyakoribb halálóki tényezők eloszlása a becült időszakban nemenként

Mortalitás					
	Férfiak		Nők		
2020	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>29%</b>	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>22%</b>	
	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>17%</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>14%</b>	
	<b>Prosztata</b>	<b>8%</b>	<b>Emlő</b>	<b>14%</b>	
	Hasnyálmirigy	6%	Hasnyálmirigy	7%	
	Szájüreg és garat	6%	Petefészek	5%	
	Gyomor	5%	Gyomor	4%	
	Húgyhólyag	4%	Leukémia	3%	
	Máj	3%	Méhnyak	3%	
	Leukémia	3%	Epehólyag és epeutak	2%	
	Vese	3%	Vese	2%	
	Egyéb	17%	Egyéb	24%	
	2025	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>28%</b>	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>23%</b>
		<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>19%</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>14%</b>
<b>Prosztata</b>		<b>9%</b>	<b>Emlő</b>	<b>14%</b>	
Hasnyálmirigy		6%	Hasnyálmirigy	7%	
Gyomor		5%	Petefészek	5%	
Szájüreg és garat		5%	Gyomor	4%	
Húgyhólyag		5%	Leukémia	3%	
Máj		3%	Méhnyak	3%	
Leukémia		3%	Vese	2%	
Vese		3%	Epehólyag és epeutak	2%	
Egyéb		15%	Egyéb	23%	
2030		<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>27%</b>	<b>Hörgő és tüdő</b>	<b>23%</b>
		<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>21%</b>	<b>Vastagbél és végbél</b>	<b>14%</b>
	<b>Prosztata</b>	<b>10%</b>	<b>Emlő</b>	<b>13%</b>	
	Hasnyálmirigy	7%	Hasnyálmirigy	7%	
	Húgyhólyag	5%	Petefészek	5%	
	Gyomor	5%	Gyomor	4%	
	Szájüreg és garat	4%	Leukémia	3%	
	Máj	4%	Méhnyak	3%	
	Leukémia	3%	Vese	2%	
	Vese	3%	Húgyhólyag	2%	
	Egyéb	12%	Egyéb	24%	

**29. táblázat** A leggyakrabban diagnosztizált tumorok eloszlása nemeként és korcsoportonként a becült időszakban

	<b>Korcsoport</b>									
	<b>0-19</b>	%	<b>20-39</b>	%	<b>40-59</b>	%	<b>60-79</b>	%	<b>80 +</b>	%
<b>2020, nők</b>	Leukémia	15.5	Emlő	24.5	Emlő	28.4	Emlő	19	Vastagbél és végbél	17.9
	Lágyrész	12.6	Melanoma	11.3	Hörgő és tüdő	10.5	Hörgő és tüdő	13.9	Emlő	16.4
	Központi idegrendszer	9.7	Méhnyak	10.4	Vastagbél és végbél	7.9	Vastagbél és végbél	13.3	Hörgő és tüdő	9
	Non-Hodgkin Lymphoma	6.3	Pajzsmirigy	8	Méhnyak	5.4	Méhtest	4.5	Hasnyálmirigy	5.9
	Vese	5.5	Vastagbél és végbél	5.3	Méhtest	4.7	Hasnyálmirigy	4.2	Gyomor	4.2
<b>2020, férfiak</b>	Leukémia	20.4	Here	27.8	Hörgő és tüdő	15.4	Hörgő és tüdő	17.6	Vastagbél és végbél	18.9
	Központi idegrendszer	14	Melanoma	10.3	Vastagbél és végbél	13.5	Vastagbél és végbél	16.8	Prostata	18.5
	Lágyrész	13.6	Vastagbél és végbél	6.2	Szájüreg és garat	11.2	Prostata	16.4	Hörgő és tüdő	11.7
	Non-Hodgkin Lymphoma	10	Non-Hodgkin Lymphoma	5.8	Vese	5.3	Húgyhólyag	6.9	Húgyhólyag	8.6
	Csontok és ízületek	9.6	Központi idegrendszer	5.4	Prostata	4.6	Szájüreg és garat	5.7	Gyomor	4.9
<b>2025, nők</b>	Leukémia	14.7	Emlő	26.5	Emlő	30	Emlő	18.2	Emlő	16.9
	Lágyrész	11.2	Melanoma	11.1	Hörgő és tüdő	8.4	Hörgő és tüdő	14.3	Vastagbél és végbél	16.5
	Központi idegrendszer	8.1	Méhnyak	10.6	Vastagbél és végbél	7.7	Vastagbél és végbél	12.9	Hörgő és tüdő	9.1
	Non-Hodgkin Lymphoma	6.9	Pajzsmirigy	8.7	Méhnyak	5	Hasnyálmirigy	4.5	Hasnyálmirigy	6
	Vese	5	Vastagbél és végbél	5.7	Méhtest	4.9	Méhtest	4.4	Gyomor	3.8
<b>2025, férfiak</b>	Leukémia	19.4	Here	28.1	Vastagbél és végbél	14.5	Prostata	18.2	Prostata	20.2
	Lágyrész	14.2	Melanoma	11.8	Hörgő és tüdő	12.4	Vastagbél és végbél	17.6	Vastagbél és végbél	18.5
	Központi idegrendszer	13.8	Vastagbél és végbél	6	Szájüreg és garat	9.6	Hörgő és tüdő	16.2	Hörgő és tüdő	10.9
	Non-Hodgkin Lymphoma	10.9	Non-Hodgkin Lymphoma	5.4	Vese	5.7	Húgyhólyag	7.1	Húgyhólyag	8.6
	Csontok és ízületek	10.1	Központi idegrendszer	5.1	Prostata	5.5	Szájüreg és garat	5.3	Melanoma	4.2
<b>2030, nők</b>	Leukémia	13.6	Emlő	25.8	Emlő	31.1	Emlő	17.2	Emlő	16.6
	Lágyrész	11.2	Melanoma	11.4	Vastagbél és végbél	7.7	Hörgő és tüdő	14	Vastagbél és végbél	15.4
	Non-Hodgkin Lymphoma	8	Méhnyak	10.9	Hörgő és tüdő	7.1	Vastagbél és végbél	12.6	Hörgő és tüdő	10
	Központi idegrendszer	7.2	Pajzsmirigy	9.2	Méhtest	4.9	Hasnyálmirigy	4.7	Hasnyálmirigy	6
	Vese	5.6	Vastagbél és végbél	6	Melanoma	4.6	Méhtest	4.5	Húgyhólyag	3.8
<b>2030, férfiak</b>	Leukémia	19.2	Here	28.4	Vastagbél és végbél	14.6	Prostata	19.6	Prostata	21.8
	Központi idegrendszer	15.5	Melanoma	13	Hörgő és tüdő	10.6	Vastagbél és végbél	18.7	Vastagbél és végbél	18.1

<b>Korcsoport</b>									
<b>0-19</b>	<b>%</b>	<b>20-39</b>	<b>%</b>	<b>40-59</b>	<b>%</b>	<b>60-79</b>	<b>%</b>	<b>80 +</b>	<b>%</b>
Lágyrész	15.1	Non-Hodgkin Lymphoma	5.4	Szájüreg és garat	8.4	Hörgő és tüdő	15	Hörgő és tüdő	10.5
Non-Hodgkin Lymphoma	12.8	Vastagbél és végbél	5.2	Prosztata	5.9	Húgyhólyag	7.3	Húgyhólyag	8.7
Csontok és ízületek	10.5	Központi idegrendszer	4.6	Vese	23.7	Szájüreg és garat	4.9	Melanoma	4.4

30. táblázat A leggyakoribb onkológiai halálteki tényezők eloszlása a becsült időszakban nemeként és korcsoportonként

	Korcsoport									
	0-19	%	20-39	%	40-59	%	60-79	%	80 +	%
2020, nők	Leukémia	28.6	Emlő	24.7	Hörgő és tüdő	26.2	Hörgő és tüdő	26.2	Vastagbél és végbél	19.1
	Központi idegrendszer	21.4	Méhnyak	13.6	Emlő	17.4	Vastagbél és végbél	13.2	Emlő	14
	Csontok és ízületek	7.1	Vastagbél és végbél	11.7	Vastagbél és végbél	10.5	Emlő	12.7	Hörgő és tüdő	13.2
			Központi idegrendszer	8	Méhnyak	6.7	Hasnyálmirigy	7.1	Hasnyálmirigy	7.9
		Leukémia	7.4	Petefészek	6.2	Petefészek	4.9	Gyomor	5.3	
2020, férfiak	0-19		20-39		40-59		60-79		80 +	
	Központi idegrendszer	25	Központi idegrendszer	14.6	Hörgő és tüdő	31.5	Hörgő és tüdő	32.1	Vastagbél és végbél	21.1
	Leukémia	25	Leukémia	12.1	Vastagbél és végbél	13.2	Vastagbél és végbél	17.4	Hörgő és tüdő	18.2
	Non-Hodgkin lymphoma	8.3	Here	10.2	Szájüreg és garat	11.8	Prostata	6.9	Prostata	15.8
	Csontok és ízületek	5.6	Hörgő és tüdő	8.9	Hasnyálmirigy	6.1	Hasnyálmirigy	5.8	Húgyhólyag	6.6
		Vastagbél és végbél	8.9	Gyomor	5	Szájüreg és garat	5.1	Gyomor	6	
2025, nők	0-19	%	20-39	%	40-59	%	60-79	%	80 +	%
	Leukémia	28.6	Emlő	27.5	Hörgő és tüdő	22.6	Hörgő és tüdő	28	Vastagbél és végbél	18.1
	Központi idegrendszer	21.4	Méhnyak	15.4	Emlő	19.3	Vastagbél és végbél	12.9	Hörgő és tüdő	14.6
	Csontok és ízületek	7.1	Vastagbél és végbél	14.1	Vastagbél és végbél	12	Emlő	11.7	Emlő	14.2
			Központi idegrendszer	9.4	Petefészek	6.7	Hasnyálmirigy	7.2	Hasnyálmirigy	8.2
		Hörgő és tüdő	8.7	Méhnyak	6.7	Petefészek	4.7	Gyomor	4.9	
2025, férfiak	0-19		20-39		40-59		60-79		80 +	
	Központi idegrendszer	29	Központi idegrendszer	16.9	Hörgő és tüdő	30	Hörgő és tüdő	31.5	Vastagbél és végbél	21.7
	Leukémia	25.8	Leukémia	12	Vastagbél és végbél	15.6	Vastagbél és végbél	18.7	Hörgő és tüdő	18
	Non-Hodgkin lymphoma	9.7	Here	9.2	Szájüreg és garat	9.3	Prostata	7.7	Prostata	16
	Csontok és ízületek	6.5	Vastagbél és végbél	8.5	Hasnyálmirigy	6.9	Hasnyálmirigy	6.3	Húgyhólyag	6.8
		Hörgő és tüdő	7.7	Gyomor	5.4	Szájüreg és garat	4.7	Hasnyálmirigy	5.3	
2030, nők	0-19	%	20-39	%	40-59	%	60-79	%	80 +	%
	Leukémia	33.3	Emlő	28.6	Emlő	26.2	Hörgő és tüdő	28.2	Vastagbél és végbél	17
	Központi idegrendszer	18.5	Vastagbél és végbél	18	Hörgő és tüdő	17.4	Vastagbél és végbél	12.9	Hörgő és tüdő	16.6
	Csontok és ízületek	7.4	Méhnyak	15.8	Vastagbél és végbél	10.5	Emlő	11.1	Emlő	13.8
			Központi idegrendszer	10.5	Petefészek	6.7	Hasnyálmirigy	7.4	Hasnyálmirigy	8.1
		Hörgő és tüdő	9.8	Méhnyak	6.2	Petefészek	4.7	Gyomor	4.7	
2030, férfiak	0-19		20-39		40-59		60-79		80 +	
	Központi idegrendszer	31	Központi idegrendszer	16.9	Hörgő és tüdő	31.5	Hörgő és tüdő	30.6	Vastagbél és végbél	22.3
		Leukémia	11	Vastagbél és végbél	13.2	Vastagbél és végbél	20.4	Hörgő és tüdő	17.9	

<b>Korcsoport</b>									
<b>0-19</b>	%	<b>20-39</b>	%	<b>40-59</b>	%	<b>60-79</b>	%	<b>80 +</b>	%
Non-Hodgkin Lymphoma	10.3	Vastagbél és végbél	8.8	Szájüreg és garat	11.8	Prostata	8.9	Prostata	16.8
Csontok és ízületek	6.9	Here	8.1	Hasnyálmirigy	6.1	Hasnyálmirigy	6.7	Húgyhólyag	7.2
		Hörgő és tüdő	7.4	Gyomor	5	Gyomor	4.9	Hasnyálmirigy	5.6

## 6 MEGBESZÉLÉS

### 6.1 Prediktív biomarkerek az emlőtumorokban

A kutatás során az emlőtumorok génexpresszió alapú prediktív biomarkereinek azonosítására és experimentális kísérletek eredményeinek validálására alkalmas online alkalmazás fejlesztésével, majd ennek szakirodalmi adatokon történő validálásával foglalkoztam.

Első körben az alkalmazás háttérét biztosító adatbázist készítettem el, amelynek során 2005 és 2015 között publikált összesen 3.104 emlőtumoros betegminta génexpressziós adatát dolgoztam fel.

Az adatbázis validálása két lépésben történt meg. Először az elemzést olyan ismert biomarkereken végeztem el, amelyek expressziója jellemző a betegség bizonyos altípusaiban. A HER2 és PGR gének expresszióját olyan betegek mintáján ellenőriztem, akik trastuzumab, illetve endokrin terápiát kaptak. A HER2 gén elemzése során megerősítő eredményt kaptam a gén prediktív szerepét illetően. Megjegyzendő viszont, hogy a HER2 pozitív molekuláris altípusba tartozó betegek egy része nem részesült HER2 gátló célzott terápiában. Ennek háttérében több tényező is állhat, egyrészt a célzott kezelés késői elindítása még az olyan fejlett országokban is megfigyelhető, mint az Egyesült Államok (162). Másrészt a célzott kezelésben részesülő HER2 pozitív betegek arányát nagyban befolyásolja az alkalmazott döntési szint is. A jelenlegi ASCO ajánlás például az ESR1 pozitivitás döntési küszöbének csökkentését javasolja (163) és hasonló ajánlás célravezető lehetne a HER2 státusz meghatározásában is.

A progeszteron receptor (PGR) az ösztrogén által szabályozott gén. Habár a receptor státuszának a vizsgálata része a hormonterápiára javasolt betegek kiválasztásának, ennek a szerepnek az alkalmasságát már több alkalommal is megkérdőjelezték. Egyfelől a SEER (Survival, Epidemiology, and End Results) regiszter több mint 155.000 női betegének adatait felhasználó tanulmány közzlése szerint csökkenő trend figyelhető meg az ösztrogén negatív, de progeszteron receptor pozitív személyek számában, amely utalhat a receptor pozitivitás diagnosztikai hatékonyságának fejlődésére

(164). Másfelől viszont léteznek olyan ajánlások, így például az Egyesült Királyságban is, amelyek nem tartalmazzák a PGR-re vonatkozó megállapítást (165).

Az egyik oka annak, hogy az elemzés során 60 hónapos döntési küszöböt használtunk a terápia szenzitív és rezisztens alcsoportok meghatározására az volt, hogy a St. Gallen /NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ajánlások 5 éves időtartamban jelölik meg a hormonterápia alkalmazását (166). Így az alkalmazott 60 hónapos döntési határ megfelelő arra, hogy beazonosítsuk azt a betegpopulációt, akiknél progresszió figyelhető meg a kezdeti öt év alatt. Mivel a PGR receptor kifejeződése nagyfokú szeparációs képességet mutatott az elemzésben, az eredményeink támogatják a PGR receptor szintjének a folyamatos megfigyelését a hormonterápiára jogosultak kiválasztásában.

A validálás második lépcsőjében már publikált, a paclitaxel rezisztenciában szerepet játszó gének expresszióját vizsgáltam. Ebben az elemzésben több transzport fehérjét kódoló gén esetében is – ABCB1, ABCB11, CNGA3 és SLCO1B3 – magasabb kifejeződés volt megfigyelhető a terápia rezisztensek csoportjában. Az ABCB11 transzfektánsok esetében rezisztenciát figyeltek meg a taxánnal szemben, míg más kemoterápiás szerekkel kapcsolatban nem (167). Az SLCO1B3 az ioncsatorna transzport család egyik tagját kódolja és a gén magasabb kifejeződése az apoptózis gátlásával hozható kapcsolatba (168). A metabolikus enzimek, mint a CYP2C8 és a CYP3A4 a sejten belül elérhető gyógyszer szint csökkentésében töltenek be szerepet és magasabb expressziójuk összefüggést mutat a paclitaxel rezisztenciával (169, 170).

A taxánok elsődlegesen a mikrotubulusok működését zavarják, így azok összeszerelésében és lebontásában részt vevő géneknek, mint például a TUBB1, TUBB4, a MAP2 (171), és a MAP4 (172) fontos szerepük van a rezisztenciában. A TUBB1 a leggyakrabban módosult és felsokszorozódott gén emlőrákban (173). A TUBB4 magasabb kifejeződést mutatott paclitaxel rezisztens MCF7 sejtvonalban (174).

A kemoterápia alkalmazása esetén a cél a daganatsejtek elpusztítása apoptózissal, ezért a sejtciklusban (FN1, TWIST1) és az apoptózisban (BCL2, BCL2L1, BCAP, BMF és BBC3) szerepet betöltő gének módosulásainak szintén kiemelt szerepük van a terápia sikerességében. Az eredmények megerősítették azon korábbi *in-vitro* megfigyeléseket, amelyek azt mutatták, hogy a TWIST1 és az FN1 alacsonyabb expressziója



összefüggésbe hozható a paclitaxel rezisztenciával (175). A BCL2 és a BCL2L1 gének esetében szignifikáns különbség volt kimutatható a rezisztens és a szenzitív populáció között a tripla-negatív és luminális A altípusú daganatokban. A BCL2 túlzott kifejeződését kimutatták paclitaxel rezisztens sejtvonalakban (176), a magasabb BCL2L1 esetében rövidebb relapszusmentes túlélést figyeltek meg (177), illetve a BBC3 (PUMA) kifejeződésének a hiánya esetében csökkent volt a paclitaxel indukált apoptózis T47D sejtekben (178).

Összegezve a témában végzett munkát elmondható, hogy az emlőtumrok prediktív biomarkereinek azonosítására készített online alkalmazás validálása során igazolni tudtam már ismert biomarkerek eredményének megismételhetőségét és több olyan, korábban publikált *in-vitro* megfigyelést sikerült megerősíteni, amelyekben a különböző gének és a paclitaxel rezisztencia közötti kapcsolatot írtak le.

## **6.2 A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban**

Második témám a petefészekdaganatok esetében leggyakrabban alkalmazott platina és taxán kombinált kezelés elleni rezisztencia kialakulásában potenciálisan szerepet játszó gének azonosítása volt bioinformatikai analízissel, majd az eredmények validálása független klinikai betegmintákon. A bioinformatikai analízis céljából 1.816 olyan betegmintát töltöttem le, amelyek esetében elérhetőek voltak egyrészt a génexpressziós adatok, másrészt az alkalmazott terápiára és a túlélésre és vagy a terápia sikerességére vonatkozó információk.

Az *in-silico* elemzést olyan serosus típusú petefészekdaganatos mintákon végeztem (n=871), akik a kezelés során platina és taxán kezelést kaptak. Ennek során nyolc olyan gént azonosítottam, amelyek expressziója szignifikáns különbséget mutatott a szenzitív és rezisztens betegcsoportok között. Az eredmények független, klinikai mintákon történő validálása céljából az Országos Onkológiai Intézettől kapott betegmintákon végzett mérések hat gén esetében (AKIP1, AKIRIN2, TFE3, NCOR2, PDXK és MARVELD1) erősítették meg a bioinformatikai elemzés eredményét.

A klinikai mintákon validált gének közül négygel kapcsolatban (TFE3, NCOR2, PDXK és MARVELD1) már volt a szakirodalomban elérhető olyan referencia, amely

alapján összefüggés valószínűsíthető a gén és a paclitaxel vagy platina kezelés sikerességével, míg két esetben nem találtam erre utaló irodalmi anyagot.

A transzkripciós faktor E3 (TFE3) a microphthalmia transzkripciós faktor család egyik tagja. A család tagjai (MITF, TFE3, TFEB, TFEC) a sejtek növekedésében, differenciációjában és a túlélésében töltnek be szabályozó szerepet. A TFE3 transzlokációját már több daganattípusban is leírták, így például a vesesejtes karcinómában több génnel is - PRCC, NONO, SFPQ, CLTC - képes fúzióra. Alveoláris lágyrészt szarkóma esetében az ASPL génnel fuzionál (179). A TFE3 prediktív szerepét valószínűsíti egy korábbi vizsgálat is, amelyben fej-nyaki tumorok esetében vizsgálták. Expressziója egyrészt korrelált a platina alapú kemoterápia rezisztenciájának mértékével, másrészt a hipoxia mértékével is (180). A gén potenciális prediktív szerepét a vizsgálatunk is megerősítette, expressziója mind az *in-silico*, mind pedig a klinikai mintákon magasabb volt.

A nuclear receptor corepressor 2 (NCOR2) gén egy sejtmagi receptor társ-represszort kódol. A társ-represszor fehérjék transzkripciós faktorok és enzimek aktivitását befolyásolják (181). Például a pregnane X receptor (PXR) egy olyan sejtmagi receptor, amely a különböző xeno- és endobiotikumok metabolizmusában játszik szerepet és agonista hiányában kapcsolódik az NCOR2 fehérjével, ami az előbbi transzkripciós aktivitásának a csökkenésével jár együtt (182). Az NCOR2 magasabb kifejeződése együtt járt a megnövekedett rezisztenciával paclitaxel, cisplatin és 5-FU kezelt fej-nyaki daganatos sejtvonalak esetében (183). A gén expressziója a mi vizsgálatunkban is magasabb volt a rezisztens csoportban.

A pyridoxal kinase (PDXK) a B6 vitamin bioaktív formába történő átalakításában kulcsszereplő pyridoxal-5-phosphate szintézisében tölt be szerepet. Egy korábbi tanulmányból ismert, hogy a B6 vitamin fontos szerepet tölt be a cisplatin felvételében az A549 tüdő-tumor sejtvonalban és a magas PDXK expresszió estében jobb kimenetel volt megfigyelhető tüdő-daganatos betegek esetében is (184). Az elemzésünkben ezzel ellentétes hatást regisztráltunk, a gén magasabb expressziója a rezisztens fenotípusra volt jellemző.

A Marvel domain containing 1 (MARVELD1) gén terméke a MARVEL domain containing család tagja. Ezek a fehérjék különböző folyamatokban vesznek részt, így

például a sejtciklus, kemotaktikus aktivitás és endocitózis szabályozásában. A génkifejeződés hatása nem egyértelmű, így például magasabb expressziója összefüggést mutatott a megnövekedett kemoszenzitivitással epirubicin és 10-hydrosycamptothecin kezelt hepatocelluláris karcinoma sejtekben, míg kifejeződésének a gátlása csökkentette a paclitaxel és cisplatin rezisztenciát tüdődaganatos sejtekben (185, 186). Arzén-trioxid kezelt májdaganatos sejtekben a gén magasabb expressziója gátolta az apoptózist és a májdaganatos betegek túlélése is szignifikánsan rosszabbnak bizonyult (187). Vizsgálatunk az utóbbi megfigyeléseket erősítette, a magasabb expresszió a rezisztens csoportban volt megfigyelhető.

Az A-kinase interacting protein 1 (AKIP1) gén terméke egy sejtmagi fehérje (188). Egy korábbi, emlődaganatokkal foglalkozó vizsgálatban megállapították, hogy az expressziója magasabb a tumoros esetekben, mint a normál szövetben és a magasabb kifejeződés rosszabb túlélést is jelent (189). A gén hasonló hatását figyelték meg nyelvőcső laphámkarcinómák (190), hepatocelluláris karcinómák (191) és glioma esetében is (192). Az eredményeink tovább erősítik az AKIP1 gén szerepét a daganatos betegségekben. Az Akirin 2 (AKIRIN2) gén terméke szintén sejtmagi protein, amellyel kapcsolatban korábban már leírták, hogy szerepet játszik a B sejtek aktivációjában a humorális immunválasz során (193). A gén magasabb kifejeződése volt jellemző cholangiosarcomás sejtvonalakban és ez összefüggést mutatott a proliferációval, invázióval és angiogenezissel (194). Továbbá, a gén hiánya csökkent kemorezisztenciát eredményezett temozolomiddal kezelt glioblastoma sejtvonalakban (195). Vizsgálatunkban a gén magasabb expressziója a rezisztens betegcsoportban volt megfigyelhető.

Összegezve a témában végzett munkát elmondható, hogy a petefészekdaganatos mintákon végzett bioinformatikai analízis során nyolc olyan gén került meghatározásra, amelyek expressziója befolyásolhatja a platina és taxán kombinált kezelés sikerességét. Az elemzés validálása céljából klinikai betegmintákon végzett PCR mérés hat gén prediktív szerepét igazolta.

### 6.3 A terápiás választ meghatározó miRNS mintázatok laphámkarcinómákban

Harmadik témám a platina alapú kezelésben részesült laphámkarcinómás betegmintákban megfigyelhető, a terápiás választ meghatározó miRNS mintázatok azonosítása és gépi tanulással támogatott elemzése volt.

A bioinformatikai elemzés céljából létrehozott adatbázisban olyan fej-nyaki-, méhnyak- és tüdő laphámkarcinómás esetek génexpressziós és klinikai adatait gyűjtöttem össze, amelyek esetében platina alapú terápiát alkalmaztak a kezelés során. Az elemzés első felében tumortípusonként határoztam meg azon miRNS-ek listáját, amelyek esetében eltérő expresszió volt megfigyelhető a rezisztens és szenzitív csoportokban. Az elemzés eredménye alapján több, a szakirodalomból ismert miRNS szerepét sikerült alátámasztani. A méhnyak daganatok esetében például a hsa-miR-342 expressziója összefüggést mutat a sejtproliferációval, valamint a daganat inváziós képességével. A kísérletes módszerekkel igazolt célgénjének, a FOXM1 onkogén kifejeződésének a gátlásával a miRNS mint tumorszuppresszor működik (196). A fej-nyaki daganatos betegek csoportjában a terápiás válasz sikerességét legjobban meghatározó miRNS a hsa-miR-326 volt, amelynek kifejeződése egy korábbi emlőtumoros eseteket vizsgáló kutatásban összefüggést mutatott a túléléssel. Mint potenciális tumor szuppresszorként az ErbB / PI3K jelátviteli útvonal génjeinek kifejeződését befolyásolhatja (197). Végül, a tüdő laphámkarcinómás alcsoportban a hsa-miR-130a szignifikánsan magasabb kifejeződést mutatott a terápiára rezisztensek körében. A megfigyeléssel azonos eredményt publikáltak egy korábbi vizsgálatban, ahol a miRNS megnövekedett expressziója növelte az MDR1 expresszióját ezzel csökkentve az A2780 sejtvonal szenzitivitását a cisplatin kezelésre (198).

A következő lépésben azt vizsgáltam meg, hogy az egyes tumortípusokban szignifikáns miRNS-ek között találunk-e átfedő miRNS-eket. A fej-nyaki- és tüdődaganatok közös halmazában három, míg a fej-nyaki és a méhnyak daganatok halmazában nyolc olyan miRNS-t találtam, amelyek mindegyike szignifikáns összefüggést mutatott a terápiás válasszal. A fej-nyaki és tüdődaganatok halmazában megfigyelhető miRNS-ek közül a hsa-miR-130a-t emelném ki, amely már korábban is leírásra került cisplatin rezisztens petefészek daganatos sejtvonalakban (199). A méhnyak- és fej-nyaki tumorok esetében megfigyelt magasabb számú közös miRNS

minta egyik potenciális magyarázata az lehet, hogy mindkét tumortípusban szerepet tölt be a HPV infekció (200).

Az elemzés következő lépésében olyan miRNS mintázatot próbáltam meghatározni gépi tanulás alkalmazásával, amely képes lehet a fej-nyaki és méhnyak daganatos esetekben alkalmazott platinakezelés kimenetelének az előrejelzésére. A modell magas hatékonysággal tudott előrejelzést készíteni, a görbe alatti terület értéke 0,854 volt. A logisztikus regresszióval készült modell hat olyan miRNS-t határozott meg, amelyek expressziója befolyásolhatja a terápiás válasz sikerességét. A modell eredményét leginkább befolyásoló miRNS-ek a hsa-miR-5586, a hsa-miR-632 és a hsa-miR-2355 voltak. A hsa-miR-5586-ot korábban B-sejtes limfomában vizsgálták (201). A hsa-miR-632 magasabb expressziója jobb prognózist jelentett vastagbél és végbél daganatok esetében (202). Végül a hsa-miR-2355-öt nyelőcső laphámkarcinómában vizsgálták és magasabb expressziója esetében fokozott proliferációs és inváziós képességet regisztráltak (203).

Utolsó lépéseként a terápia sikerességével szignifikáns összefüggést mutató hat miRNS-t a DIANA-Tool online alkalmazással elemeztem tovább. A hsa-miR-2355 és a hsa-miR-6728 prediktált célgénjei az ENTPD5 és az NT5C3A gének. Az ENTPD5 expressziója összefüggést korábbi vizsgálatokban összefüggést mutatott a kemoterápiás válasszal kolorektális (204) és prosztatata daganatok esetében is (205), míg tüdődaganatos sejtekben csökkent apoptózis volt megfigyelhető az ENTPD5 gén hiányában (206). A hsa-miR-5586, hsa-miR-642a, hsa-miR-101 és hsa-miR-632 miRNS-ek esetében a cirkadián szabályozási útvonal mutatta a legszignifikánsabb eredményt hat potenciális célgénnel. Ez az útvonal korábbi vizsgálat szerint összefüggésbe hozható a platina rezisztenciával (207).

Összegezve a témában végzett munkát elmondható, hogy három tumortípusban sikerült azonosítanom olyan miRNS-eket, amelyek expressziója befolyásolhatja a platina alapú kezelés kimenetelét. Továbbá a fej-nyaki- és méhnyak tumoros mintákban logisztikus regresszióval azonosítottam egy hat miRNS-t tartalmazó mintázatot, amely a terápia sikerességét képes előre jelezni.

#### **6.4 A daganatos betegségek incidenciája és mortalitása Magyarországon az 1996-2030 időszakban**

Munkánk célja az volt, hogy egyrészt áttekintsük az 1996-2015 közötti periódusban regisztrált újonnan diagnosztizált, valamint a betegséghez köthető halálozási esetszámokat tumortípusonként, nemenként és korcsoportonként. Másrészt, hogy ezen adatokra támaszkodva olyan statisztikai modellt készítsünk, amely a várható demográfiai változásokat is figyelembe véve becsüli meg a hazánkban várható rákteher mértékét 2025-re és 2030-ra. Az elemzés során a Nemzeti Rákregiszter honlapján közölt és a Központi Statisztikai Hivatal által megküldött adatokat használtuk fel az incidencia és mortalitás mutatók elemzéséhez.

Az incidenciát vizsgálva megállapítható, hogy a vizsgált időszakban (1996-2030) az európai populáció korösszetételét használva a standardizáláshoz, a 100.000 főre vetített arányszám férfiakban enyhén csökkenő, míg a nők esetében folytonosan növekvő trendet mutat, míg a nyers arányszámmal vizsgálva mindkét nem esetében növekedés figyelhető meg. A mortalitás esetében az európai populációhoz standardizált 100.000 főre vetített arányszám csökkenő, míg a nyers ráta növekvő trendet mutat mindkét nemben.

A nyers arányszámokban megnyilvánuló növekvő trend mögött vélhetően az húzódik meg, hogy hazánk lakossága az elmúlt évtizedekben folyamatosan csökkent és a népességszám előrejelzése alapján a 2030-ig terjedő vizsgált időszakban is csökkenő tendencia várható. Ezzel párhuzamosan a populáción belül növekszik az idősebb korosztályok részaránya, amelyeket a leginkább érint a daganatos betegségek kialakulásának a kockázata.

Egy 2006-ban megjelent vizsgálat szerint az Európában regisztrált daganatos betegségek átlagosan majdnem 2/3-a elkerülhető lenne életmódbeli változtatásokkal. A részletes nemre, tumor típusra korrigált számítások alapján hazánkban a férfiak esetében az esetek 77%-a lenne elkerülhető (208). A mortalitást vizsgálva várhatóan a tüdő-, a vastagbél és végbél-, az emlő-, a prosztatata-, és a hasnyálmirigy tumoros elváltozásai lesznek a leggyakoribb daganatos betegség okozta halálok 2025-ben és 2030-ban is. Hazánkban az öt betegség közül az emlőrák esetében már régóta, míg a vastagbél és végbélrák esetében ebben az évben indul el a népegészségügyi szűrés. Az emlőrák mammográfias népegészségügyi szűrése a 45-65 év közötti panaszmentes nők számára

két évente érhető el, ennek ellenére a szűrésen való megjelenés átlagosan 50% alatt van, míg az európai államok esetében az arány ennél magasabb(209) . Az országos vastagbél és végbélrák szűrési program ez évben indul és az 50-70 éves tünetmentes korosztályt érinti. Csongrád megyében 2015 év folyamán zajlott pilot szűrés során a több mint 22 ezer vizsgálatra hívott személynek mindössze 46,4%-a vett részt a vizsgálatban (210). A rákteher egyértelműen a rizikófaktorok csökkentésével és a szűrési programokon való részvételével lenne csökkenthető.

Összefoglalva a végzett munkát, összesítettük a magyarországi incidencia és mortalitás mutatókat az 1996-2015 közötti időszakban, amely adatokra támaszkodva regressziós modell segítségével becsültük meg az esetszámokat a 2030-ig terjedő időszakra.

## 7 KÖVETKEZTETÉSEK

7.1 A leggyakoribb kemoterápiás, valamint a célzott terápiás kezelések génextpresszió alapuló prediktív biomarkereinek azonosítására és validálására alkalmas online alkalmazás lehetőséget biztosít az egyes gének szerepének vizsgálatára emlőtumoros mintákon.

7.2 Az emlőtumort feldolgozó online platform irodalmi adatokon alapuló validálása során megvizsgált gének terápiás döntést előrejelző funkciója, reprodukálható volt a PGR és HER2 gének esetében. Az irodalomban leírt, a paclitaxel terápia sikerességét előrejelző 29 gén közül 23 gén esetében igazolódott a szignifikáns kapcsolat a terápiás válasszal.

7.3 A petefészek daganatokban bioinformatikai elemzéssel azonosított szignifikáns gének független, klinikai mintákon történő validálása során hat, a platina és taxán kombinált terápia sikerességét előrejelezni képes gént igazoltam. A hat gén (AKIP1, AKIRIN2, MARVELD1, NCOR2, PDXK, TFE3) magasabb expressziója szerepet tölthet be a kemoterápia rezisztencia kialakulásában.

7.4 A laphámkarcinómás esetek feldolgozása során azonosítottam a méhnyak, fej-nyaki és tüdő tumorokban, valamint az egyes tumortípusok között átfedést mutató miRNS-eket, amelyek befolyásolhatják a platina alapú kezelés kimenetelét. A gépi tanulás segítségével azonosított hat miRNS-t tartalmazó mintázat hatékonyan volt képes előrejelezni a platina alapú terápia sikerességét méhnyak és fej-nyaki tumorok esetében.

7.5 A Központi Statisztikai Hivatal és a Nemzeti Rákregiszter 1996-2015 közötti adatainak felhasználásával leírásra került a rosszindulatú daganatok incidenciája és mortalitása. A korábbi időszak eredményeit, valamint a demográfiai mutatókat figyelembe vevő modell a várható rákterhelés előrejelzésével segíthet a prevenció programok, szűrések és a kutatási irányok tervezésében.



## 8 ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatom első részében olyan online alkalmazás készítésével foglalkoztam, amely alkalmas lehet az emlőtumorok kezelésében jellemzően alkalmazott kemo- és célzott terápiás készítmények várható kimenetelének a vizsgálatára. Az applikáció háttéradatbázisa 3.456 betegmintát tartalmaz és 54.000 transzkript vizsgálható a segítségével. Az alkalmazás validálása során már ismert prediktív biomarkerek, valamint több olyan, korábban már publikált *in-vitro* megfigyelést sikerült megerősítenem, amelyekben a különböző gének és a paclitaxel rezisztencia közötti kapcsolatot írtak le.

A dolgozatom második részében a petefészekdaganatok prediktív biomarkereivel foglalkoztam. Először a bioinformatikai elemzésben 871 olyan betegmintát vizsgáltam, akik a kezelésük során platina és taxán kombinált terápiában részesültek. Az analízis során nyolc olyan gént azonosítottam, amelyek szerepet tölthetnek be a kezelés elleni rezisztenciában. Az eredményeket független klinikai mintákon végzett RT-PCR mérésekkel hat gén (AKIP1, AKIRIN2, MARVELD1, NCOR2, PDXK, TFE3) esetében erősítettem meg.

Munkám harmadik részében a platina alapú kezelésben részesült laphámkarcinómás (fej-nyaki-, méhnyak-, tüdő daganat) betegmintákban megfigyelhető, a terápiás választ meghatározó miRNS mintázatokat vizsgáltam. Az egyes tumortípusok közös miRNS mintázatának összehasonlítását követően a fej-nyaki- valamint a méhnyak- daganatos eseteket összevonva, logisztikus regresszió alkalmazásával hat olyan miRNS-t azonosítottam, amelyek expressziója befolyásolhatja a platina terápia sikerességét.

Dolgozatom utolsó részében az 1996-2015 közötti periódusban újonnan diagnosztizált, valamint a betegséghez köthető halálozási esetszámokat vizsgáltuk tumortípusonként, nemenként és korcsoportonként. Készítettünk egy regressziós modellt, amely a várható demográfiai változásokat is figyelembe véve becsüli meg a hazánkban várható rákteher mértékét 2025-re és 2030-ra. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgált időszakban a férfiak esetében a korra standardizált incidencia tekintetében enyhén csökkenő, míg a nők esetében enyhe, de fokozatosan növekvő trend rajzolódik ki. A halálozási arányszám vonatkozásában a férfiaknál csökkenő tendencia, míg nők esetében stagnáló trendvonal figyelhető meg.

## 9 SUMMARY

In the first section of my thesis, I created a web application that may be suitable to study the potential outcome of chemo- and targeted therapy drugs used in breast cancer treatment. The database behind the application consists of 3,456 patient samples and can investigate 54,000 transcripts. During validating of the application, I have assessed the effects of established biomarkers as well as succeeded in confirming several previously published *in-vitro* observations in which relationships between different genes and paclitaxel resistance was described.

In the second section of my thesis, I focused on the predictive biomarkers of ovarian cancer. In the bioinformatics analysis I have studied 871 samples of patients who received platinum and taxane combined treatments. As the result of the analysis, I have identified eight genes that may play a role in the resistance to the treatment. These findings have been confirmed with six genes (AKIP1, AKIRIN2, MARVELD1, NCOR2, PDXK, TFE3) by RT-PCR using an independent set of clinical samples.

In the third section of my work, I have examined miRNA patterns defining response to therapy in squamous cell carcinoma (head and neck, cervical and lung cancer) patients treated with platinum-based drugs. Having compared the common miRNA pattern of each tumor type, by combining head and neck and cervical cancer samples I have identified six miRNAs whose expression may influence the success of the platinum treatment.

In the last section of my thesis, we have studied the incidence and mortality of cancer by types, gender and age groups in the period between 1996 and 2015 in Hungary. Based on the data observed in the past we created a regression model that estimates the cancer burden in 2025 and 2030 considering the expected demographic changes in Hungary. We conclude that the adjusted standardized rate incidence in males shows a slightly declining trend, whereas a slight but gradually increasing trend is observed in females. As regards mortality a declining tendency can be observed in males and a sustained trend in women.

**10 IRODALOMJEGYZÉK**

1. Group BDW. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69: 89-95.
2. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P, Harris A, Bogaerts J, Therasse P, Floore A, Amakrane M, Piette F, Rutgers E, Sotiriou C, Cardoso F, Piccart MJ. (2006) Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1183-1192.
3. Sparano JA, Paik S. (2008) Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*, 26: 721-728.
4. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, Campbell FM, Grant M, Hasenburg A, Hille ET, Kay C, Kieback DG, Putter H, Markopoulos C, Kranenburg EM, Mallon EA, Dirix L, Seynaeve C, Rea D. (2011) Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol*, 29: 1531-1538.
5. Nelson RS, Seligson ND, Bottiglieri S, Carballido E, Cueto AD, Imanirad I, Levine R, Parker AS, Swain SM, Tillman EM, Hicks JK. (2021) UGT1A1 Guided Cancer Therapy: Review of the Evidence and Considerations for Clinical Implementation. *Cancers (Basel)*, 13.
6. Krynetski E, Evans WE. (2003) Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene*, 22: 7403-7413.
7. Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, Kim RB. (2019) DPYD and Fluorouracil-Based Chemotherapy: Mini Review and Case Report. *Pharmaceutics*, 11.
8. Nalejska E, Mączyńska E, Lewandowska MA. (2014) Prognostic and predictive biomarkers: tools in personalized oncology. *Mol Diagn Ther*, 18: 273-284.
9. Tamai M, Inukai T, Kojika S, Abe M, Kagami K, Harama D, Shinohara T, Watanabe A, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugihara E, Nakada S, Sugita K. (2018) T315I mutation of BCR-ABL1 into human Philadelphia chromosome-positive leukemia cell lines by homologous recombination using the CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep*, 8: 9966.

10. Singh D, Attri BK, Gill RK, Bariwal J. (2016) Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates. *Mini Rev Med Chem*, 16: 1134-1166.
11. Heigener DF, Reck M. (2018) Crizotinib. *Recent Results Cancer Res*, 211: 57-65.
12. Collaboration GBoDC. (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, 5: 1749-1768.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24: 2206-2223.
14. Yersal O, Barutca S. (2014) Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*, 5: 412-424.
15. Creighton CJ. (2012) The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics*, 6: 289-297.
16. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. (2020) Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*, 22: 61.
17. Group EBCTC. (2018) Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*, 19: 27-39.
18. Arunajadai SG. (2009) Stepwise Logistic Regression. *Anesthesia & Analgesia*, 109: 285.
19. Waks AG, Winer EP. (2019) Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321: 288-300.
20. Wu S, Li Q, Zhu Y, Sun J, Li F, Lin H, Guan X, He Z. (2013) Role of goserelin in combination with endocrine therapy for the treatment of advanced breast cancer in premenopausal women positive for hormone receptor: a retrospective matched case-control study. *Cancer Biother Radiopharm*, 28: 697-702.
21. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. (2020) Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *The Lancet*, 395: 817-827.

22. Zhao M, Zhang J, Laubacher JS, Ramirez M-T, Shapiro CL. (2014) The role of adjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32: 156-156.
23. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 355: 2733-2743.
24. Jhaveri K, Esteva FJ. (2014) Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 12: 591-598.
25. Peddi PF, Hurvitz SA. (2013) Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol*, 9: 319-326.
26. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. (2020) Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*, 126: 4278-4288.
27. Pernas S, Tolaney SM. (2019) HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol*, 11: 1758835919833519.
28. Mehanna J, Haddad FG, Eid R, Lambertini M, Kourie HR. (2019) Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape. *Int J Womens Health*, 11: 431-437.
29. Kwapisz D. (2021) Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70: 607-617.
30. Caulfield SE, Davis CC, Byers KF. (2019) Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a BRCA1/2 Mutation. *J Adv Pract Oncol*, 10: 167-174.
31. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. (2020) Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144: 545-563.

32. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. (2018) Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*, 52: 56-73.
33. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, Bilous M, Ellis IO, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, McShane LM, Dowsett M. (2018) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36: 2105-2122.
34. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. (2015) Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*, 9: 518.
35. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, Li L, Xu F, Zhou E, Yang K. (2017) The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*, 13: 843-857.
36. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S, Schnabel CA, Baehner FL, Mallon EA, Cuzick J, Dowsett M. (2020) Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *Journal of Clinical Oncology*, 39: 126-135.
37. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE, Jr., Wickerham DL, Wolmark N. (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 24: 3726-3734.
38. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, Sledge GW, Winer EP, Hudis C, Ingle JN, Perez EA, Pritchard KI, Shepherd L, Gralow JR, Yoshizawa C, Allred DC, Osborne CK, Hayes DF. (2010) Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 11: 55-65.
39. Desmedt C, Di Leo A, de Azambuja E, Larsimont D, Haibe-Kains B, Selleslags J, Delaloge S, Duhem C, Kains JP, Carly B, Maerevoet M, Vindevoghel A, Rouas

- G, Lallemand F, Durbecq V, Cardoso F, Salgado R, Rovere R, Bontempi G, Michiels S, Buyse M, Nogaret JM, Qi Y, Symmans F, Pusztai L, D'Hondt V, Piccart-Gebhart M, Sotiriou C. (2011) Multifactorial approach to predicting resistance to anthracyclines. *J Clin Oncol*, 29: 1578-1586.
40. Symmans WF, Hatzis C, Sotiriou C, Andre F, Peintinger F, Regitnig P, Daxenbichler G, Desmedt C, Domont J, Marth C, Delaloge S, Bauernhofer T, Valero V, Booser DJ, Hortobagyi GN, Pusztai L. (2010) Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 28: 4111-4119.
41. Hatzis C, Pusztai L, Valero V, Booser DJ, Esserman L, Lluch A, Vidaurre T, Holmes F, Souchon E, Wang H, Martin M, Cotrina J, Gomez H, Hubbard R, Chacón JI, Ferrer-Lozano J, Dyer R, Buxton M, Gong Y, Wu Y, Ibrahim N, Andreopoulou E, Ueno NT, Hunt K, Yang W, Nazario A, DeMichele A, O'Shaughnessy J, Hortobagyi GN, Symmans WF. (2011) A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer. *Jama*, 305: 1873-1881.
42. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. (2016) Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2: 16061.
43. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. (2009) Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*, 16: 267-282.
44. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. (2013) Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 130: 493-498.
45. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. (2018) Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 81: 17-38.
46. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. (2013) Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology (Williston Park)*, 27: 288-294, 298.
47. Luvero D, Milani A, Ledermann JA. (2014) Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*, 6: 229-239.

48. Pignata S, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, Attademo L. (2019) Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 125 Suppl 24: 4609-4615.
49. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Genta S, Aglietta M, Sapino A, Valabrega G. (2018) PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 13: 392-410.
50. Syed YY. (2017) Rucaparib: First Global Approval. *Drugs*, 77: 585-592.
51. Scholler N, Urban N. (2007) CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med*, 1: 513-523.
52. Crawford SM, Peace J. (2005) Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol*, 16: 47-50.
53. Neviere Z, De La Motte Rouge T, Floquet A, Johnson A, Berthet P, Joly F. (2020) How and when to refer patients for oncogenetic counseling in the era of PARP inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*, 12: 1758835919897530.
54. Hammond SM. (2015) An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev*, 87: 3-14.
55. Peng Y, Croce CM. (2016) The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 1: 15004.
56. Roncarati R, Lupini L, Shankaraiah RC, Negrini M. (2019) The Importance of microRNAs in RAS Oncogenic Activation in Human Cancer. *Frontiers in Oncology*, 9.
57. Zhang L, Liao Y, Tang L. (2019) MicroRNA-34 family: a potential tumor suppressor and therapeutic candidate in cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38: 53.
58. Feng Y-H, Tsao C-J. (2016) Emerging role of microRNA-21 in cancer (Review). *Biomed Rep*, 5: 395-402.
59. Lei L, Huang Y, Gong W. (2013) miR-205 promotes the growth, metastasis and chemoresistance of NSCLC cells by targeting PTEN. *Oncol Rep*, 30: 2897-2902.
60. Papadaki C, Monastiriotti A, Rounis K, Makrakis D, Kalbakis K, Nikolaou C, Mavroudis D, Agelaki S. (2020) Circulating MicroRNAs Regulating DNA Damage Response and Responsiveness to Cisplatin in the Prognosis of Patients



- with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with First-Line Platinum Chemotherapy. *Cancers*, 12: 1282.
61. Phuah NH, In LL, Azmi MN, Ibrahim H, Awang K, Nagoor NH. (2013) Alterations of microRNA expression patterns in human cervical carcinoma cells (Ca Ski) toward 1'S-1'-acetoxychavicol acetate and cisplatin. *Reprod Sci*, 20: 567-578.
  62. Shewach DS, Kuchta RD. (2009) Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chem Rev*, 109: 2859-2861.
  63. Morgan G. (2003) Chemotherapy and the cell cycle. *Cancer Nursing Practice*, 2: 27-30.
  64. Tiwari M. (2012) Antimetabolites: established cancer therapy. *J Cancer Res Ther*, 8: 510-519.
  65. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. (2013) Vinca alkaloids. *Int J Prev Med*, 4: 1231-1235.
  66. Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. (2021) Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat*, 54: 100742.
  67. Xiao J, Gao M, Sun Z, Diao Q, Wang P, Gao F. (2020) Recent advances of podophyllotoxin/epipodophyllotoxin hybrids in anticancer activity, mode of action, and structure-activity relationship: An update (2010–2020). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208: 112830.
  68. Donovan D, Vahdat LT. (2008) Etoposides: clinical update and future directions. *Oncology (Williston Park)*, 22: 408-416; discussion 416, 421, 424 passim.
  69. Martino E, Della Volpe S, Terribile E, Benetti E, Sakaj M, Centamore A, Sala A, Collina S. (2017) The long story of camptothecin: From traditional medicine to drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27: 701-707.
  70. Fu D, Calvo JA, Samson LD. (2012) Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nat Rev Cancer*, 12: 104-120.
  71. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. (2009) Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*, 6: 638-647.
  72. Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, Franceschi E. (2016) Nitrosoureas in the Management of Malignant Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16: 13.

73. Chua J, Nafziger E, Leung D. (2019) Evidence-Based Practice: Temozolomide Beyond Glioblastoma. *Curr Oncol Rep*, 21: 30.
74. Nadas J, Sun D. (2006) Anthracyclines as effective anticancer drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 1: 549-568.
75. Weaver BA. (2014) How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*, 25: 2677-2681.
76. Duan Z, Brakora KA, Seiden MV. (2004) Inhibition of ABCB1 (MDR1) and ABCB4 (MDR3) expression by small interfering RNA and reversal of paclitaxel resistance in human ovarian cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 3: 833-838.
77. Němcová-Fürstová V, Kopperová D, Balušíková K, Ehrlichová M, Brynychová V, Václavíková R, Daniel P, Souček P, Kovář J. (2016) Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters. *Toxicol Appl Pharmacol*, 310: 215-228.
78. Barbuti AM, Chen ZS. (2015) Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy. *Cancers (Basel)*, 7: 2360-2371.
79. Zhou J, Kang Y, Chen L, Wang H, Liu J, Zeng S, Yu L. (2020) The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
80. Roberts D, Schick J, Conway S, Biade S, Laub PB, Stevenson JP, Hamilton TC, O'Dwyer PJ, Johnson SW. (2005) Identification of genes associated with platinum drug sensitivity and resistance in human ovarian cancer cells. *Br J Cancer*, 92: 1149-1158.
81. Blair BG, Larson CA, Safaei R, Howell SB. (2009) Copper transporter 2 regulates the cellular accumulation and cytotoxicity of Cisplatin and Carboplatin. *Clin Cancer Res*, 15: 4312-4321.
82. Byun SS, Kim SW, Choi H, Lee C, Lee E. (2005) Augmentation of cisplatin sensitivity in cisplatin-resistant human bladder cancer cells by modulating glutathione concentrations and glutathione-related enzyme activities. *BJU Int*, 95: 1086-1090.
83. Kimura T, Kambe T. (2016) The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *Int J Mol Sci*, 17: 336.

84. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. (2008) Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res*, 14: 1291-1295.
85. Stewart DJ. (2007) Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 63: 12-31.
86. Lin X, Howell SB. (1999) Effect of loss of DNA mismatch repair on development of topotecan-, gemcitabine-, and paclitaxel-resistant variants after exposure to cisplatin. *Mol Pharmacol*, 56: 390-395.
87. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2020) Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70: 7-30.
88. Carioli G, Malvezzi M, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. (2021) European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer. *Annals of Oncology*, 32: 478-487.
89. Clough E, Barrett T. (2016) The Gene Expression Omnibus Database. *Methods Mol Biol*, 1418: 93-110.
90. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. (1995) Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 270: 467-470.
91. Dalma-Weiszhausz DD, Warrington J, Tanimoto EY, Miyada CG. (2006) The affymetrix GeneChip platform: an overview. *Methods Enzymol*, 410: 3-28.
92. Jiang N, Leach LJ, Hu X, Potokina E, Jia T, Druka A, Waugh R, Kearsey MJ, Luo ZW. (2008) Methods for evaluating gene expression from Affymetrix microarray datasets. *BMC Bioinformatics*, 9: 284.
93. Giorgi FM, Bolger AM, Lohse M, Usadel B. (2010) Algorithm-driven artifacts in median polish summarization of microarray data. *BMC Bioinformatics*, 11: 553.
94. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. (2019) Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*, 19: 64.
95. Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Van Calster B. (2019) A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *Journal of Clinical Epidemiology*, 110: 12-22.

96. Nusinovici S, Tham YC, Chak Yan MY, Wei Ting DS, Li J, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. (2020) Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases. *J Clin Epidemiol*, 122: 56-69.
97. Bagley SC, White H, Golomb BA. (2001) Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol*, 54: 979-985.
98. Alemayehu D, Zou KH. (2012) Applications of ROC analysis in medical research: recent developments and future directions. *Acad Radiol*, 19: 1457-1464.
99. Obuchowski NA. (2005) ROC analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 184: 364-372.
100. Park SH, Goo JM, Jo CH. (2004) Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol*, 5: 11-18.
101. Györfy B, Benke Z, Lániczky A, Balázs B, Szállási Z, Timár J, Schäfer R. (2012) RecurrenceOnline: an online analysis tool to determine breast cancer recurrence and hormone receptor status using microarray data. *Breast Cancer Res Treat*, 132: 1025-1034.
102. Hubbell E, Liu WM, Mei R. (2002) Robust estimators for expression analysis. *Bioinformatics*, 18: 1585-1592.
103. Zhang Y, Sieuwerts AM, McGreevy M, Casey G, Cufer T, Paradiso A, Harbeck N, Span PN, Hicks DG, Crowe J, Tubbs RR, Budd GT, Lyons J, Sweep FC, Schmitt M, Schittulli F, Golouh R, Talantov D, Wang Y, Foekens JA. (2009) The 76-gene signature defines high-risk patients that benefit from adjuvant tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 116: 303-309.
104. Li Q, Birnbak NJ, Györfy B, Szallasi Z, Eklund AC. (2011) Jetset: selecting the optimal microarray probe set to represent a gene. *BMC Bioinformatics*, 12: 474.
105. McHugh ML. (2012) Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*, 22: 276-282.
106. Team RC. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2020.
107. Huber W, Carey VJ, Gentleman R, Anders S, Carlson M, Carvalho BS, Bravo HC, Davis S, Gatto L, Girke T, Gottardo R, Hahne F, Hansen KD, Irizarry RA, Lawrence M, Love MI, MacDonald J, Obenchain V, Oleś AK, Pagès H, Reyes A, Shannon P, Smyth GK, Tenenbaum D, Waldron L, Morgan M. (2015)

- Orchestrating high-throughput genomic analysis with Bioconductor. *Nat Methods*, 12: 115-121.
108. Dorman SN, Baranova K, Knoll JH, Urquhart BL, Mariani G, Carcangiu ML, Rogan PK. (2016) Genomic signatures for paclitaxel and gemcitabine resistance in breast cancer derived by machine learning. *Mol Oncol*, 10: 85-100.
  109. Storey John D., Andrew J. B., Alan Dabney., Robinson D. qvalue: Q-value estimation for false discovery rate control. 2020.
  110. Dabney A, Storey JD, Warnes G. (2010) qvalue: Q-value estimation for false discovery rate control. R package version, 1.
  111. Thind AS, Tripathi KP, Guarracino MR. (2019) RankerGUI: A Computational Framework to Compare Differential Gene Expression Profiles Using Rank Based Statistics. *Int J Mol Sci*, 20.
  112. Kuhn M. caret: Classification and Regression Training. 2020.
  113. Vlachos IS, Zagganas K, Paraskevopoulou MD, Georgakilas G, Karagkouni D, Vergoulis T, Dalamagas T, Hatzigeorgiou AG. (2015) DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support. *Nucleic Acids Res*, 43: W460-466.
  114. Kásler M, Ottó S, Sólyom O. (2014) [National Cancer Registry. Significance of a reliable database in the implementation of the required structural changes of cancer care in Hungary]. *Orv Hetil*, 155: 1415-1420.
  115. Központi Statisztikai Hivatal. Halálzási adatok 1996-2015. 2016.
  116. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. World Health Organization, Geneva, 2015: 3 volumes
  117. KSH Népszégtudományi Kutatóintézet. Népszégt. előszámitás. 2016.
  118. Eurostat. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's task force., doi:10.2785/11470. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2013.
  119. Møller B, Weedon-Fekjaer H, Haldorsen T. (2005) Empirical evaluation of prediction intervals for cancer incidence. *BMC Med Res Methodol*, 5: 21.
  120. Møller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Sigvaldason H, Storm HH, Talbäck M, Haldorsen T. (2003) Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Stat Med*, 22: 2751-2766.

121. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. (2000) Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*, 19: 335-351.
122. Joinpoint Regression Program Version 4.4.0.0. In: Surveillance Research Program (Branch SMaA szerk.), National Cancer Institute, 2017.
123. Fay MP, Pfeiffer R, Cronin KA, Le C, Feuer EJ. (2003) Age-conditional probabilities of developing cancer. *Stat Med*, 22: 1837-1848.
124. Fay MP. (2004) Estimating age conditional probability of developing disease from surveillance data. *Popul Health Metr*, 2: 6.
125. Bertheau P, Turpin E, Rickman DS, Espié M, de Reyniès A, Feugeas JP, Plassa LF, Soliman H, Varna M, de Roquancourt A, Lehmann-Che J, Beuzard Y, Marty M, Missel JL, Janin A, de Thé H. (2007) Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. *PLoS Med*, 4: e90.
126. Miller WR, Larionov AA, Renshaw L, Anderson TJ, White S, Murray J, Murray E, Hampton G, Walker JR, Ho S, Krause A, Evans DB, Dixon JM. (2007) Changes in breast cancer transcriptional profiles after treatment with the aromatase inhibitor, letrozole. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 813-826.
127. Shi L, Campbell G, Jones WD, Campagne F, Wen Z, Walker SJ, Su Z, Chu TM, Goodsaid FM, Pusztai L, Shaughnessy JD, Jr., Oberthuer A, Thomas RS, Paules RS, Fielden M, Barlogie B, Chen W, Du P, Fischer M, Furlanello C, Gallas BD, Ge X, Megherbi DB, Symmans WF, Wang MD, Zhang J, Bitter H, Brors B, Bushel PR, Bylesjo M, Chen M, Cheng J, Cheng J, Chou J, Davison TS, Delorenzi M, Deng Y, Devanarayan V, Dix DJ, Dopazo J, Dorff KC, Elloumi F, Fan J, Fan S, Fan X, Fang H, Gonzaludo N, Hess KR, Hong H, Huan J, Irizarry RA, Judson R, Juraeva D, Lababidi S, Lambert CG, Li L, Li Y, Li Z, Lin SM, Liu G, Lobenhofer EK, Luo J, Luo W, McCall MN, Nikolsky Y, Pennello GA, Perkins RG, Philip R, Popovici V, Price ND, Qian F, Scherer A, Shi T, Shi W, Sung J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Thodima V, Trygg J, Vishnuvajjala L, Wang SJ, Wu J, Wu Y, Xie Q, Yousef WA, Zhang L, Zhang X, Zhong S, Zhou Y, Zhu S, Arasappan D, Bao W, Lucas AB, Berthold F, Brennan RJ, Bunes A, Catalano JG, Chang C, Chen R, Cheng Y, Cui J, Czika W, Demichelis F, Deng X, Dosymbekov D, Eils R, Feng Y, Fostel J, Fulmer-Smentek S, Fuscoe JC, Gatto

- L, Ge W, Goldstein DR, Guo L, Halbert DN, Han J, Harris SC, Hatzis C, Herman D, Huang J, Jensen RV, Jiang R, Johnson CD, Jurman G, Kahlert Y, Khuder SA, Kohl M, Li J, Li L, Li M, Li QZ, Li S, Li Z, Liu J, Liu Y, Liu Z, Meng L, Madera M, Martinez-Murillo F, Medina I, Meehan J, Miclaus K, Moffitt RA, Montaner D, Mukherjee P, Mulligan GJ, Neville P, Nikolskaya T, Ning B, Page GP, Parker J, Parry RM, Peng X, Peterson RL, Phan JH, Quanz B, Ren Y, Riccadonna S, Roter AH, Samuelson FW, Schumacher MM, Shambaugh JD, Shi Q, Shippy R, Si S, Smalter A, Sotiriou C, Soukup M, Staedtler F, Steiner G, Stokes TH, Sun Q, Tan PY, Tang R, Tezak Z, Thorn B, Tsyganova M, Turpaz Y, Vega SC, Visintainer R, von Frese J, Wang C, Wang E, Wang J, Wang W, Westermann F, Willey JC, Woods M, Wu S, Xiao N, Xu J, Xu L, Yang L, Zeng X, Zhang J, Zhang L, Zhang M, Zhao C, Puri RK, Scherf U, Tong W, Wolfinger RD. (2010) The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models. *Nat Biotechnol*, 28: 827-838.
128. Korde LA, Lusa L, McShane L, Lebowitz PF, Lukes L, Camphausen K, Parker JS, Swain SM, Hunter K, Zujewski JA. (2010) Gene expression pathway analysis to predict response to neoadjuvant docetaxel and capecitabine for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 119: 685-699.
129. Popovici V, Chen W, Gallas BG, Hatzis C, Shi W, Samuelson FW, Nikolsky Y, Tsyganova M, Ishkin A, Nikolskaya T, Hess KR, Valero V, Booser D, Delorenzi M, Hortobagyi GN, Shi L, Symmans WF, Pusztai L. (2010) Effect of training-sample size and classification difficulty on the accuracy of genomic predictors. *Breast Cancer Res*, 12: R5.
130. Tabchy A, Valero V, Vidaurre T, Lluch A, Gomez H, Martin M, Qi Y, Barajas-Figueroa LJ, Souchon E, Coutant C, Doimi FD, Ibrahim NK, Gong Y, Hortobagyi GN, Hess KR, Symmans WF, Pusztai L. (2010) Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 16: 5351-5361.
131. Iwamoto T, Bianchini G, Booser D, Qi Y, Coutant C, Shiang CY, Santarpia L, Matsuoka J, Hortobagyi GN, Symmans WF, Holmes FA, O'Shaughnessy J,

- Hellerstedt B, Pippen J, Andre F, Simon R, Pusztai L. (2011) Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 103: 264-272.
132. Miyake T, Nakayama T, Naoi Y, Yamamoto N, Otani Y, Kim SJ, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N, Tamaki Y, Noguchi S. (2012) GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer. *Cancer Sci*, 103: 913-920.
133. Liu JC, Voisin V, Bader GD, Deng T, Pusztai L, Symmans WF, Esteva FJ, Egan SE, Zacksenhaus E. (2012) Seventeen-gene signature from enriched Her2/Neu mammary tumor-initiating cells predicts clinical outcome for human HER2+:ER $\alpha$ - breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 5832-5837.
134. Horak CE, Pusztai L, Xing G, Trifan OC, Saura C, Tseng LM, Chan S, Welcher R, Liu D. (2013) Biomarker analysis of neoadjuvant doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or Paclitaxel in early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res*, 19: 1587-1595.
135. Shen K, Qi Y, Song N, Tian C, Rice SD, Gabrin MJ, Brower SL, Symmans WF, O'Shaughnessy JA, Holmes FA, Asmar L, Pusztai L. (2012) Cell line derived multi-gene predictor of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a validation study on US Oncology 02-103 clinical trial. *BMC Med Genomics*, 5: 51.
136. Prat A, Bianchini G, Thomas M, Belousov A, Cheang MC, Koehler A, Gómez P, Semiglazov V, Eiermann W, Tjulandin S, Byakhov M, Bermejo B, Zambetti M, Vazquez F, Gianni L, Baselga J. (2014) Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res*, 20: 511-521.
137. Guarneri V, Dieci MV, Frassoldati A, Maiorana A, Ficarra G, Bettelli S, Tagliafico E, Bicciato S, Generali DG, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, Musolino A, Ellis C, Crescenzo R, Conte P. (2015) Prospective Biomarker Analysis of the Randomized CHER-LOB Study Evaluating the Dual Anti-HER2 Treatment With Trastuzumab and Lapatinib Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. *Oncologist*, 20: 1001-1010.



138. Pawitan Y, Bjöhle J, Amler L, Borg AL, Eghyazi S, Hall P, Han X, Holmberg L, Huang F, Klaar S, Liu ET, Miller L, Nordgren H, Ploner A, Sandelin K, Shaw PM, Smeds J, Skoog L, Wedrén S, Bergh J. (2005) Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res*, 7: R953-964.
139. Desmedt C, Giobbie-Hurder A, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR, Smeets A, Lallemand F, Haibe-Kains B, Viale G, Gelber RD, Piccart M, Sotiriou C. (2009) The Gene expression Grade Index: a potential predictor of relapse for endocrine-treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. *BMC Med Genomics*, 2: 40.
140. Sircoulomb F, Bekhouche I, Finetti P, Adélaïde J, Ben Hamida A, Bonansea J, Raynaud S, Innocenti C, Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Ben Ayed F, Viens P, Jacquemier J, Bertucci F, Birnbaum D, Chaffanet M. (2010) Genome profiling of ERBB2-amplified breast cancers. *BMC Cancer*, 10: 539.
141. Li Y, Zou L, Li Q, Haibe-Kains B, Tian R, Li Y, Desmedt C, Sotiriou C, Szallasi Z, Iglehart JD, Richardson AL, Wang ZC. (2010) Amplification of LAPT4B and YWHAZ contributes to chemotherapy resistance and recurrence of breast cancer. *Nat Med*, 16: 214-218.
142. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelde P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M. (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*, 17: 6012-6020.
143. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, Nordgren H, Farmer P, Praz V, Haibe-Kains B, Desmedt C, Larsimont D, Cardoso F, Peterse H, Nuyten D, Buyse M, Van de Vijver MJ, Bergh J, Piccart M, Delorenzi M. (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*, 98: 262-272.
144. Karn T, Pusztai L, Holtrich U, Iwamoto T, Shiang CY, Schmidt M, Müller V, Solbach C, Gaetje R, Haker L, Ahr A, Liedtke C, Ruckhäberle E, Kaufmann M,

- Rody A. (2011) Homogeneous datasets of triple negative breast cancers enable the identification of novel prognostic and predictive signatures. *PLoS One*, 6: e28403.
145. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A, Pawitan Y, Hall P, Klaar S, Liu ET, Bergh J. (2005) An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 13550-13555.
  146. Nagalla S, Chou JW, Willingham MC, Ruiz J, Vaughn JP, Dubey P, Lash TL, Hamilton-Dutoit SJ, Bergh J, Sotiriou C, Black MA, Miller LD. (2013) Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol*, 14: R34.
  147. Maubant S, Tesson B, Maire V, Ye M, Rigai G, Gentien D, Cruzalegui F, Tucker GC, Roman-Roman S, Dubois T. (2015) Transcriptome analysis of Wnt3a-treated triple-negative breast cancer cells. *PLoS One*, 10: e0122333.
  148. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, Ellis P, Harris A, Bergh J, Foekens JA, Klijn JG, Larsimont D, Buyse M, Bontempi G, Delorenzi M, Piccart MJ, Sotiriou C. (2007) Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol*, 25: 1239-1246.
  149. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Wirapati P, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, Ellis P, Ryder K, Reid JF, Daidone MG, Pierotti MA, Berns EM, Jansen MP, Foekens JA, Delorenzi M, Bontempi G, Piccart MJ, Sotiriou C. (2008) Predicting prognosis using molecular profiling in estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. *BMC Genomics*, 9: 239.
  150. Denkert C, Budczies J, Darb-Esfahani S, Györfy B, Sehouli J, Könsgen D, Zeillinger R, Weichert W, Noske A, Buckendahl AC, Müller BM, Dietel M, Lage H. (2009) A prognostic gene expression index in ovarian cancer - validation across different independent data sets. *J Pathol*, 218: 273-280.
  151. Ahmed AA, Mills AD, Ibrahim AE, Temple J, Blenkiron C, Vias M, Massie CE, Iyer NG, McGeoch A, Crawford R, Nicke B, Downward J, Swanton C, Bell SD, Earl HM, Laskey RA, Caldas C, Brenton JD. (2007) The extracellular matrix

- protein TGFBI induces microtubule stabilization and sensitizes ovarian cancers to paclitaxel. *Cancer Cell*, 12: 514-527.
152. Bonome T, Levine DA, Shih J, Randonovich M, Pise-Masison CA, Bogomolnii F, Ozbun L, Brady J, Barrett JC, Boyd J, Birrer MJ. (2008) A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer. *Cancer Res*, 68: 5478-5486.
  153. Ferriss JS, Kim Y, Duska L, Birrer M, Levine DA, Moskaluk C, Theodorescu D, Lee JK. (2012) Multi-gene expression predictors of single drug responses to adjuvant chemotherapy in ovarian carcinoma: predicting platinum resistance. *PLoS One*, 7: e30550.
  154. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K. (2012) High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res*, 18: 1374-1385.
  155. Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Park PC, Squire JA. (2013) Identification of the IGF1/PI3K/NF  $\kappa$ B/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*, 13: 549.
  156. Lisowska KM, Olbryt M, Dudaladava V, Pamuła-Piłat J, Kujawa K, Grzybowska E, Jarzab M, Student S, Rzepecka IK, Jarzab B, Kupryjańczyk J. (2014) Gene expression analysis in ovarian cancer - faults and hints from DNA microarray study. *Front Oncol*, 4: 6.
  157. Uehara Y, Oda K, Ikeda Y, Koso T, Tsuji S, Yamamoto S, Asada K, Sone K, Kurikawa R, Makii C, Hagiwara O, Tanikawa M, Maeda D, Hasegawa K, Nakagawa S, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Fujiwara K, Yano T, Osuga Y, Fujii T, Aburatani H. (2015) Correction: Integrated Copy Number and Expression Analysis Identifies Profiles of Whole-Arm Chromosomal Alterations

- and Subgroups with Favorable Outcome in Ovarian Clear Cell Carcinomas. *PLoS One*, 10: e0132751.
158. Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S, Johnson DS, Trivett MK, Etemadmoghadam D, Locandro B, Traficante N, Fereday S, Hung JA, Chiew YE, Haviv I, Gertig D, DeFazio A, Bowtell DD. (2008) Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 14: 5198-5208.
  159. Marchion DC, Cottrill HM, Xiong Y, Chen N, Bicaku E, Fulp WJ, Bansal N, Chon HS, Stickles XB, Kamath SG, Hakam A, Li L, Su D, Moreno C, Judson PL, Berchuck A, Wenham RM, Apte SM, Gonzalez-Bosquet J, Bloom GC, Eschrich SA, Sebt S, Chen DT, Lancaster JM. (2011) BAD phosphorylation determines ovarian cancer chemosensitivity and patient survival. *Clin Cancer Res*, 17: 6356-6366.
  160. Bild AH, Yao G, Chang JT, Wang Q, Potti A, Chasse D, Joshi MB, Harpole D, Lancaster JM, Berchuck A, Olson JA, Jr., Marks JR, Dressman HK, West M, Nevins JR. (2006) Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature*, 439: 353-357.
  161. (2011) Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474: 609-615.
  162. Gallagher CM, More K, Kamath T, Masaquel A, Guerin A, Ionescu-Ittu R, Gauthier-Loiselle M, Nitulescu R, Sicignano N, Butts E, Wu EQ, Barnett B. (2016) Delay in initiation of adjuvant trastuzumab therapy leads to decreased overall survival and relapse-free survival in patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 157: 145-156.
  163. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. (2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*, 134: e48-72.

164. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. (2007) Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 9: R6.
165. National Collaborating Centre for C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. National Collaborating Centre for Cancer., Cardiff (UK), 2009.
166. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Brucker SY, Cardoso F, Carey L, Ciruelos E, Cuzick J, Denkert C, Di Leo A, Ejlersen B, Francis P, Galimberti V, Garber J, Gulluoglu B, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huang CS, Huober J, Hussein K, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Osborne KC, Paganì O, Partridge AH, Pritchard K, Ro J, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z, Smith I, Toi M, Tutt A, Viale G, Watanabe T, Whelan TJ, Xu B. (2017) De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*, 28: 1700-1712.
167. Childs S, Yeh RL, Hui D, Ling V. (1998) Taxol resistance mediated by transfection of the liver-specific sister gene of P-glycoprotein. *Cancer Res*, 58: 4160-4167.
168. Lee W, Belkhir A, Lockhart AC, Merchant N, Glaeser H, Harris EI, Washington MK, Brunt EM, Zaika A, Kim RB, El-Rifai W. (2008) Overexpression of OATP1B3 confers apoptotic resistance in colon cancer. *Cancer Res*, 68: 10315-10323.
169. García-Martín E, Pizarro RM, Martínez C, Gutierrez-Martín Y, Pérez G, Jover R, Agúndez JA. (2006) Acquired resistance to the anticancer drug paclitaxel is associated with induction of cytochrome P450 2C8. *Pharmacogenomics*, 7: 575-585.
170. Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. (2009) Nuclear receptor mediated induction of cytochrome P450 3A4 by anticancer drugs: a key role for the pregnane X receptor. *Cancer Chemother Pharmacol*, 64: 35-43.

171. Zheng S, Shi L, Zhang Y, He T. (2014) Expression of SNCG, MAP2, SDF-1 and CXCR4 in gastric adenocarcinoma and their clinical significance. *Int J Clin Exp Pathol*, 7: 6606-6615.
172. McGrogan BT, Gilmartin B, Carney DN, McCann A. (2008) Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1785: 96-132.
173. Nami B, Wang Z. (2018) Genetics and Expression Profile of the Tubulin Gene Superfamily in Breast Cancer Subtypes and Its Relation to Taxane Resistance. *Cancers (Basel)*, 10.
174. Banerjee A. (2002) Increased levels of tyrosinated alpha-, beta(III)-, and beta(IV)-tubulin isotypes in paclitaxel-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 293: 598-601.
175. Duan Z, Lamendola DE, Duan Y, Yusuf RZ, Seiden MV. (2005) Description of paclitaxel resistance-associated genes in ovarian and breast cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 55: 277-285.
176. Duran GE, Wang YC, Moisan F, Francisco EB, Sikic BI. (2017) Decreased levels of baseline and drug-induced tubulin polymerisation are hallmarks of resistance to taxanes in ovarian cancer cells and are associated with epithelial-to-mesenchymal transition. *Br J Cancer*, 116: 1318-1328.
177. Flores ML, Castilla C, Ávila R, Ruiz-Borrego M, Sáez C, Japón MA. (2012) Paclitaxel sensitivity of breast cancer cells requires efficient mitotic arrest and disruption of Bcl-xL/Bak interaction. *Breast Cancer Res Treat*, 133: 917-928.
178. Kutuk O, Letai A. (2010) Displacement of Bim by Bmf and Puma rather than increase in Bim level mediates paclitaxel-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cell Death Differ*, 17: 1624-1635.
179. Haq R, Fisher DE. (2011) Biology and clinical relevance of the microphthalmia family of transcription factors in human cancer. *J Clin Oncol*, 29: 3474-3482.
180. Sun ZJ, Yu GT, Huang CF, Bu LL, Liu JF, Ma SR, Zhang WF, Liu B, Zhang L. (2016) Hypoxia induces TFE3 expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 7: 11651-11663.
181. Watson PJ, Fairall L, Schwabe JW. (2012) Nuclear hormone receptor co-repressors: structure and function. *Mol Cell Endocrinol*, 348: 440-449.

182. Pondugula SR, Mani S. (2013) Pregnane xenobiotic receptor in cancer pathogenesis and therapeutic response. *Cancer Lett*, 328: 1-9.
183. Rigalli JP, Reichel M, Reuter T, Tocchetti GN, Dyckhoff G, Herold-Mende C, Theile D, Weiss J. (2018) The pregnane X receptor (PXR) and the nuclear receptor corepressor 2 (NCoR2) modulate cell growth in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 13: e0193242.
184. Galluzzi L, Marsili S, Vitale I, Senovilla L, Michels J, Garcia P, Vacchelli E, Chatelut E, Castedo M, Kroemer G. (2013) Vitamin B6 metabolism influences the intracellular accumulation of cisplatin. *Cell Cycle*, 12: 417-421.
185. Li J, Yan H, Zhao L, Jia W, Yang H, Liu L, Zhou X, Miao P, Sun X, Song S, Zhao X, Liu J, Huang G. (2016) Inhibition of SREBP increases gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*, 7: 52392-52403.
186. Yu Y, Zhang Y, Hu J, Zhang H, Wang S, Han F, Yue L, Qu Y, Zhang Y, Liang H, Nie H, Li Y. (2012) MARVELD1 inhibited cell proliferation and enhance chemosensitivity via increasing expression of p53 and p16 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 103: 716-722.
187. Ma W, Shen H, Li Q, Song H, Guo Y, Li F, Zhou X, Guo X, Shi J, Cui Q, Xing J, Deng J, Yu Y, Liu W, Zhao H. (2019) MARVELD1 attenuates arsenic trioxide-induced apoptosis in liver cancer cells by inhibiting reactive oxygen species production. *Ann Transl Med*, 7: 200.
188. Gao N, Asamitsu K, Hibi Y, Ueno T, Okamoto T. (2008) AKIP1 Enhances NF- $\kappa$ B-dependent Gene Expression by Promoting the Nuclear Retention and Phosphorylation of p65\*. *Journal of Biological Chemistry*, 283: 7834-7843.
189. Mo D, Li X, Li C, Liang J, Zeng T, Su N, Jiang Q, Huang J. (2016) Overexpression of AKIP1 predicts poor prognosis of patients with breast carcinoma and promotes cancer metastasis through Akt/GSK-3 $\beta$ /Snail pathway. *Am J Transl Res*, 8: 4951-4959.
190. Lin C, Song L, Liu A, Gong H, Lin X, Wu J, Li M, Li J. (2015) Overexpression of AKIP1 promotes angiogenesis and lymphangiogenesis in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 34: 384-393.
191. Cui Y, Wu X, Lin C, Zhang X, Ye L, Ren L, Chen M, Yang M, Li Y, Li M, Li J, Guan J, Song L. (2019) AKIP1 promotes early recurrence of hepatocellular

- carcinoma through activating the Wnt/ $\beta$ -catenin/CBP signaling pathway. *Oncogene*, 38: 5516-5529.
192. Shen S, Yao Y. (2021) A-kinase interacting protein 1 is sufficiently expressed and positively associates with WHO grade, meanwhile predicts unfavorable overall survival independently in glioma patients. *Medicine (Baltimore)*, 100: e20426.
  193. Tarte S, Matsushita K, Imamura T, Wakabayashi A, Ori D, Mino T, Takeuchi O. (2015) Essential Function for the Nuclear Protein Akirin2 in B Cell Activation and Humoral Immune Responses. *J Immunol*, 195: 519-527.
  194. Leng K, Xu Y, Kang P, Qin W, Cai H, Wang H, Ji D, Jiang X, Li J, Li Z, Huang L, Zhong X, Sun X, Wang Z, Cui Y. (2019) Akirin2 is modulated by miR-490-3p and facilitates angiogenesis in cholangiocarcinoma through the IL-6/STAT3/VEGFA signaling pathway. *Cell Death Dis*, 10: 262.
  195. Krossa S, Schmitt AD, Hattermann K, Fritsch J, Scheidig AJ, Mehdorn HM, Held-Feindt J. (2015) Down regulation of Akirin-2 increases chemosensitivity in human glioblastomas more efficiently than Twist-1. *Oncotarget*, 6: 21029-21045.
  196. Li XR, Chu HJ, Lv T, Wang L, Kong SF, Dai SZ. (2014) miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer. *FEBS Lett*, 588: 3298-3307.
  197. Ghaemi Z, Soltani BM, Mowla SJ. (2019) MicroRNA-326 Functions as a Tumor Suppressor in Breast Cancer by Targeting ErbB/PI3K Signaling Pathway. *Front Oncol*, 9: 653.
  198. Li N, Yang L, Wang H, Yi T, Jia X, Chen C, Xu P. (2015) MiR-130a and MiR-374a Function as Novel Regulators of Cisplatin Resistance in Human Ovarian Cancer A2780 Cells. *PLoS One*, 10: e0128886.
  199. Yang L, Li N, Wang H, Jia X, Wang X, Luo J. (2012) Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of miR-130a associated with MDR1/P-glycoprotein-mediated drug resistance. *Oncol Rep*, 28: 592-600.
  200. Lajer CB, Garnæs E, Friis-Hansen L, Norrild B, Therkildsen MH, Glud M, Rossing M, Lajer H, Svane D, Skotte L, Specht L, Buchwald C, Nielsen FC. (2012) The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers:



- bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 106: 1526-1534.
201. Lim EL, Trinh DL, Scott DW, Chu A, Krzywinski M, Zhao Y, Robertson AG, Mungall AJ, Schein J, Boyle M, Mottok A, Ennishi D, Johnson NA, Steidl C, Connors JM, Morin RD, Gascoyne RD, Marra MA. (2015) Comprehensive miRNA sequence analysis reveals survival differences in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Genome Biol*, 16: 18.
  202. Slattery ML, Pellatt AJ, Lee FY, Herrick JS, Samowitz WS, Stevens JR, Wolff RK, Mullany LE. (2017) Infrequently expressed miRNAs influence survival after diagnosis with colorectal cancer. *Oncotarget*, 8: 83845-83859.
  203. Zhang Q, Guan F, Fan T, Li S, Ma S, Zhang Y, Guo W, Liu H. (2020) LncRNA WDFY3-AS2 suppresses proliferation and invasion in oesophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-2355-5p/SOCS2 axis. *J Cell Mol Med*, 24: 8206-8220.
  204. MacCarthy CM, Notario V. (2013) The ENTPD5/mt-PCPH oncoprotein is a catalytically inactive member of the ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase family. *Int J Oncol*, 43: 1244-1252.
  205. Villar J, Quadri HS, Song I, Tomita Y, Tirado OM, Notario V. (2009) PCPH/ENTPD5 expression confers to prostate cancer cells resistance against cisplatin-induced apoptosis through protein kinase Calpha-mediated Bcl-2 stabilization. *Cancer Res*, 69: 102-110.
  206. Xue Y, Wu L, Liu Y, Ma Y, Zhang L, Ma X, Yang Y, Chen J. (2015) ENTPD5 induces apoptosis in lung cancer cells via regulating caspase 3 expression. *PLoS One*, 10: e0120046.
  207. Savvidis C, Koutsilieris M. (2012) Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*, 18: 1249-1260.
  208. Soerjomataram I, de Vries E, Pukkala E, Coebergh JW. (2007) Excess of cancers in Europe: A study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *International Journal of Cancer*, 120: 1336-1343.
  209. Móczár C, Ambrózay É, Lehoczky N. (2017) [How can family doctors improve the participation rate in mammographic screening. The role of prevention nurses]. *Orv Hetil*, 158: 311-315.

210. Rutka M, Bor R, Molnár T, Farkas K, Pigniczki D, Fábián A, Györffy M, Bálint A, Milassin Á, Szücs M, Tizslavicz L, Nagy F, Szepes Z. (2020) Efficacy of the population-based pilot colorectal cancer screening, Csongrád county, Hungary, 2015. *Turk J Med Sci*, 50: 756-763.

## 11 SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

### 11.1 A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke

- **Fekete JT**, Gyórfly B. ROCplot.org: Validating predictive biomarkers of chemotherapy/hormonal therapy/anti-HER2 therapy using transcriptomic data of 3,104 breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2019 Dec 1;145 (11): 3140-3151. **IF: 5,145**
- **Fekete JT**, Ősz Á, Pete I, Nagy GR, Vereczkey I, Gyórfly B. Predictive biomarkers of platinum and taxane resistance using the transcriptomic data of 1816 ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2020 Mar;156(3):654-661. **IF: 4,623**
- **Fekete JT**, Welker Á, Gyórfly B. miRNA Expression Signatures of Therapy Response in Squamous Cell Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 28;13(1):63. **IF: 6,126**
- Menyhárt O, **Fekete JT**, Gyórfly B. Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. *Clin Epidemiol*. 2018 Aug 29;10:1093-1108. **IF: 3,178**

### 11.2 A disszertációtól független publikációk jegyzéke

- Menyhárt O, **Fekete JT**, Gyórfly B. Gene Expression Indicates Altered Immune Modulation and Signaling Pathway Activation in Ovarian Cancer Patients Resistant to Topotecan. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 5;20(11):2750. **IF: 4,556**
- Pérez-Pena J, **Fekete JT**, Páez R, Baliu-Piqué M, García-Saenz JÁ, García-Barberán V, Manzano A, Pérez-Segura P, Esparis-Ogando A, Pandiella A, Gyórfly B, Ocana A. A Transcriptomic Immunologic Signature Predicts Favorable Outcome in Neoadjuvant Chemotherapy Treated Triple Negative Breast Tumors. *Front Immunol*. 2019 Dec 18; 10:2802. **IF: 5,085**
- Menyhárt O, **Fekete JT**, Gyórfly B. Gene expression-based biomarkers designating glioblastomas resistant to multiple treatment strategies. *Carcinogenesis*. 2021 Mar 23: bgab024. **IF: 4,603**
- Lehotzky A, Oláh J, **Fekete JT**, Szénási T, Szabó E, Gyórfly B, Várady G, Ovádi J. Co-Transmission of Alpha-Synuclein and TAPP/p25 Inhibits Their Proteolytic

Degradation in Human Cell Models. *Front Mol Biosci.* 2021 May 18; 8:666026.

**IF: 4,188**

## **12 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Prof. Győrffy Baláznak a Ph.D tanulmányaim alatt nyújtott támogatását.

Szeretnék köszönetet mondani minden társszerzőmnek, különösen Dr. Menyhart Otíliaának, valamint a Bioinformatika Tanszéken dolgozó minden kollégámnak.

Köszönöm családom támogatását külön kiemelve feleségemet, aki folyamatos türelmével és szeretetével segítette tanulmányaimat.

## FÜGGELÉK

### Függelék 1: A platina-taxán kombinált kezelés biomarkerei petefészek daganatokban

Minta	Szövettan	Grade	Sebészi eltávolítás	Terápiás válasz	TFE3	SNRPB	NCOR2	ITGA6	PDXK	AKIP1	MARVELD1	CFL1	AKIRIN2	SERBP1
OV-1	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	1,194	12,702	2,006	0,611	25,108	3,503	6,138	137,758	21,665	68,585
OV-2	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	1,341	12,786	1,279	1,819	17,226	3,067	3,697	229,535	70,822	120,255
OV-3	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	1,678	11,746	0,562	4,202	44,94	9,27	7,645	188,022	36,46	58,375
OV-4	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	1,692	13,538	0,988	5,578	38,031	1,66	6,101	296,029	26,941	65,81
OV-5	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	1,777	8,602	1,077	0,715	16,182	4,854	5,312	255,874	19,893	84,013
OV-6	endometrioid	1	optimális	szenzitív	2,083	13,946	1,555	0,944	10,593	11,305	9,525	142,865	19,267	54,799
OV-7	endometrioid	1	optimális	szenzitív	2,132	8,462	2,126	5,55	24,039	8,573	3,42	208,292	21,006	62,639
OV-8	világos sejtes	3	optimális	szenzitív	2,136	16,731	0,567	5,282	65,877	3,772	3,861	160,745	53,958	107,446
OV-9	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	2,194	15,864	0,348	1,916	13,846	4,895	9,252	431,501	25,883	164,566
OV-10	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	2,303	10,53	3,112	0,529	14,386	4,262	13,573	130,586	18,172	118,932
OV-11	endometrioid	1	szuboptimális	rezisztens	2,306	13,079	2,594	2,309	16,128	6,014	4,86	164,556	24,557	70,565
OV-12	endometrioid	1	szuboptimális	rezisztens	2,474	15,147	6,663	4,081	10,773	4,985	4,224	172,686	28,353	79,598
OV-13	serosus	1	optimális	rezisztens	2,576	13,658	4,043	1,168	20,09	8,837	15,813	107,577	26,193	44,443
OV-14	serosus	3	optimális	szenzitív	2,635	13,069	9,741	4,601	30,326	5,145	5,387	239,448	30,11	62,276
OV-15	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	2,727	15,432	0,386	5,642	30,623	4,714	14,318	348,447	40,188	208,137
OV-16	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	2,866	17,587	4,349	2,692	33,246	2,899	2,671	222,648	29,331	90,869
OV-17	serosus	3	optimális	szenzitív	2,971	52,946	6,034	0,443	27,058	6,065	8,417	512,291	44,541	95,534
OV-18	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	2,994	15,73	6,455	1,331	48,475	11,936	4,938	243,353	34,468	81,228
OV-19	világos sejtes	3	optimális	szenzitív	3,116	18,439	2,026	0,655	32,207	8,178	21,962	145,279	37,54	72,135
OV-20	endometrioid	1	optimális	szenzitív	3,145	10,478	4,054	1,438	57,916	3,241	5,614	234,145	11,932	58,356

Minta	Szövettan	Grade	Sebészi eltávolítás	Terápiás válasz	TFE3	SNRPB	NCOR2	ITGA6	PDXK	AKIP1	MARVELD1	CFL1	AKIRIN2	SERBP1
OV-21	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	3,298	19,576	1,979	0,641	11,233	4,443	5,901	108,347	16,417	40,837
OV-22	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	3,303	27,139	4,233	3,365	31,518	3,372	2,265	386,956	26,584	79,497
OV-23	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	3,397	32,021	0,647	2,785	33,004	2,519	8,819	181,05	24,522	65,945
OV-24	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	3,422	10,8	2,783	0,37	21,046	2,281	3,383	214,894	29,309	97,669
OV-25	serosus	3	optimális	szenzitív	3,452	25,006	2,862	0,414	13,708	8,843	14,873	167,07	33,673	86,345
OV-26	endometrioid	1	optimális	szenzitív	3,479	8,857	1,321	4,817	41,93	8,12	6,052	184,946	29,437	68,601
OV-27	mucinosus	1	optimális	szenzitív	3,501	10,912	1,819	5,55	16,124	7,654	10,21	199,952	36,726	65,401
OV-28	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	3,515	14,993	4,448	0,55	19,723	5,377	42,131	196,314	18,185	67,218
OV-29	endometrioid	3	optimális	szenzitív	3,708	20,632	2,959	0,533	27,759	6,335	19,171	251,253	25,595	120,973
OV-30	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	3,763	27,865	2,715	0,798	41,208	10,236	3,622	347,316	37,563	115,003
OV-31	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	3,842	28,974	1,833	0,653	34,52	8,242	13,008	258,788	29,28	156,966
OV-32	endometrioid	1	optimális	szenzitív	3,894	17,891	1,286	2,074	27,661	8,374	7,951	208,621	45,494	78,761
OV-33	endometrioid	1	optimális	szenzitív	4,068	15,381	9,94	1,665	133,19 7	8,859	12,054	225,366	75,876	136,795
OV-34	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	4,071	35,314	0,348	2,54	11,537	6,387	3,929	501,62	28,932	127,254
OV-35	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	4,127	8,405	3,445	1,013	45,189	4,43	10,278	278,284	53,649	80,565
OV-36	serosus	3	optimális	szenzitív	4,155	8,735	6,738	1,113	46,428	6,315	26,13	306,814	35,304	53,301
OV-37	serosus	3	optimális	szenzitív	4,189	27,82	0,449	6,037	15,575	3,764	6,104	245,962	23,579	84,709
OV-38	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	4,34	12,341	9,738	1,657	53,866	14,04	20,06	184,797	49,239	90,389
OV-39	serosus	3	optimális	szenzitív	4,379	37,769	5,221	0,57	23,594	2,494	6,703	292,601	34,552	36,813
OV-40	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	4,4	26,7	1,9	0,6	11,5	7,4	6,2	251,2	54,9	164,4
OV-41	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	4,43	8,056	1,266	9,998	12,45	6,261	15,48	157,923	25,272	57,109
OV-42	endometrioid	3	optimális	szenzitív	4,475	21,418	10,228	1,435	8,054	8,864	7,37	290,336	30,65	155,675
OV-43	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	4,62	21,55	1,105	5,595	62,887	8,778	11,835	351,862	32,418	98,986
OV-44	serosus	3	optimális	rezisztens	4,697	29,487	3,579	1,463	18,158	3,341	9,383	243,434	44	74,901

Minta	Szövettan	Grade	Sebészi eltávolítás	Terápiás válasz	TFE3	SNRPB	NCOR2	ITGA6	PDXK	AKIP1	MARVELD1	CFL1	AKIRIN2	SERBP1
OV-45	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	4,701	23,963	4,438	1,072	29,599	6,836	3,573	310,815	36,438	99,921
OV-46	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	4,717	42,285	0,385	5,751	16,35	5,436	8,207	243,575	28,227	68,413
OV-47	serosus	3	optimális	rezisztens	5,018	24,234	3,666	0,419	64,15	7,941	25,225	243,633	27,761	100,964
OV-48	serosus	3	optimális	rezisztens	5,14	26,46	2,46	1,025	25,024	3,559	8,261	268,358	45,799	74,516
OV-49	serosus	3	optimális	rezisztens	5,162	45,815	3,738	0,476	31,178	4,329	3,04	269,013	14,378	94,861
OV-50	serosus	1	optimális	rezisztens	5,584	11,753	4,136	1,371	20,514	9,386	17,054	124,839	28,413	52,785
OV-51	serosus	3	optimális	rezisztens	5,798	17,368	5,677	1,259	28,175	8,558	7,908	277,155	76,512	97,117
OV-52	endometrioid	3	optimális	szenzitív	5,841	11,452	10,354	3,098	59,922	12,197	14,465	346,282	58,505	124,699
OV-53	serosus	3	optimális	szenzitív	5,853	67,686	2,537	0,391	21,939	3,44	3,382	203,302	48,074	72,777
OV-54	serosus	3	optimális	szenzitív	5,886	18,669	2,389	0,223	22,696	4,249	15,376	183,324	24,403	43,385
OV-55	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	6,557	23,816	5,796	3,15	44,614	8,665	6,491	351,822	33,516	171,654
OV-56	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	6,809	55,556	6,776	1,008	62,674	7,098	7,462	257,467	36,16	214,02
OV-57	serosus	1	szuboptimális	rezisztens	8,131	10,53	12,179	2,673	23,591	14,837	38,966	147,356	51,104	114,088
OV-58	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	8,539	38,97	1,66	11,915	16,765	8,982	9,831	537,797	55,899	127,713
OV-59	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	9,184	19,169	8,091	0,624	33,704	2,582	15,905	246,334	39,174	172,03
OV-60	serosus	3	szuboptimális	szenzitív	9,885	57,831	2,28	0,825	22,68	3,862	3,306	314,169	17,823	131,98
OV-61	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	10,705	41,081	3,365	0,73	25,827	6,258	6,719	175,492	23,562	78,327
OV-62	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	11,876	31,291	4,455	0,841	42,641	8,372	12,911	251,671	38,852	104,876
OV-63	serosus	1	szuboptimális	rezisztens	12,343	28,375	6,479	1,057	20,623	8,534	30,093	129,073	56,724	105,499
OV-64	serosus	3	szuboptimális	rezisztens	13,879	16,319	1,576	8,104	45,717	7,55	22,844	284,454	60,493	131,836
OV-65	serosus	1	optimális	szenzitív	15,442	30,846	10,528	1,504	32,016	6,6	19,966	245,038	33,037	132,488
OV-66	endometrioid / világos sejtes	3	optimális	szenzitív	16,906	11,33	2,352	9,967	40,335	15,071	29,767	210,297	60,843	122,687