Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai irányelvek

HORVÁTH ZSOLT[1], BOÉR KATALIN[2], DANK MAGDOLNA[3], KAHÁN ZSUZSANNA[4], KOCSIS JUDIT[1], KÖVÉR ERIKA[5], MÁHR KÁROLY[6], PIKÓ BÉLA[7], RUBOVSZKY GÁBOR[8]

[1]Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét, [2]Szent Margit Kórház Onkológia, Budapest, [3]Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, Budapest, [4]Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, [5]Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Onkoterápiás Intézet, Pécs, [6]Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Onkológiai Osztály, Zalaegerszeg, [7]Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, Megyei Onkológiai Központ, Gyula, [8]Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok Kemoterápia „B" és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:
Dr. Horváth Zsolt, Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, 6000 Kecskemét, Nyíri út 38.,
e-mail: zsodicsom@gmail.com

Közlésre érkezett:

Elfogadva:

A III. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta eltelt évek alatt számos új klinikai vizsgálati eredményre alapuló evidenciát publikáltak, melyek indokolttá tették a 2016-os ajánlás frissítését. A terápiás döntéshozatalban klasszikus prognosztikus faktorok mellett hangsúlyos szerepet kapnak egyes multigénes tesztek, amelyeket beépítettünk az ajánlásba. A szakmai útmutató elsődlegesen az aktuális ESMO-, NCCN-, ABC4-, valamint a St. Gallen-i konszenzuskonferencia állásfoglalásait, ajánlásait tükrözi. A szöveg didaktikai szempontból előbb a korai, majd a lokálisan előrehaladott emlőrák, a lokoregionálisan recidivált és a metasztatikus emlőrák vonalat követi. Ezeken belül a terápiás lehetőségek szerint tárgyaljuk az egyes csoportokat. Az ajánlás végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait foglaljuk össze. Magy Onkol 64:p-p, 2020

Kulcsszavak: korai emlőrák, lokálisan előrehaladott emlőrák, adjuváns kezelés, neoadjuváns kezelés, metasztatikus emlőrák, gyulladásos emlőrák, irányelv

Since the III. Breast Cancer Consensus Conference, a number of new evidence based on clinical trial results have been published which justified updating the 2016 recommendation. In addition to classical prognostic factors, some multigenic tests, which we have incorporated into the recommendation, will play an important role in therapeutic decision-making. The professional guide primarily reflects the resolutions and recommendations of the current ESMO, NCCN, ABC4, as well as the St. Gallen Consensus Conference. From a didactic point of view, the text follows first the line of early and then locally advanced breast cancer, locoregionally recurrent and metastatic breast cancer. Within these, we discuss each group according to therapeutic options.

Horváth Z, Boér K, Dank M, Kahán Z, Kocsis J, Kövér E, Máhr K, Pikó B, Rubovszky G. Systemic treatment of breast cancer: professional guideline. Magy Onkol 64:p-p, 2020

Keywords: *early breast cancer, locally advanced breast cancer, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, metastatic breast cancer, inflammatory breast cancer, guideline*

BEVEZETÉS

A III. Emlőrák Konszenzus Konferencia (2016) (1) óta eltelt évek alatt számos új klinikai vizsgálati eredményre alapuló evidenciát publikáltak, melyek indokolttá tették a 2016-os ajánlás frissítését. A terápiás döntéshozatalban klasszikus prognosztikus faktorok mellett hangsúlyos szerepet kapnak egyes multigénes tesztek, amelyeket szükséges beépíteni az ajánlásba.

A szakmai útmutató elsődlegesen az aktuális ESMO (2), NCCN (3), ABC4 (4), valamint a St. Gallen-i konszenzuskonferencia (5) állásfoglalásait, ajánlásait tükrözi (ahol a forrás eltér, azt külön jeleztük). A szöveg didaktikai szempontból előbb a korai, valamint lokálisan előrehaladott emlőrák, lokoregionálisan recidivált és metasztatikus emlőrák vonalat követi. Ezen belül a terápiás lehetőségek szerint tárgyaljuk az egyes csoportokat. Az ajánlás végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait foglaljuk össze, illetve javaslatot teszünk új protokollok alkalmazására. A javaslatok során az ESMO által is használt evidenciaszint- és ajánláskategóriákat használtuk (az egyéb, pl. NCCN-kategóriákat külön jelöltük).

Az elfogadható terápiás eredmények eléréséhez fontos, hogy az emlődaganatos betegek gyógyítása olyan specializált intézményekben, illetve osztályokon történjen, ahol éves szinten elegendő számú korai emlőrákos esettel találkoznak. Az európai ajánlás ebben a tekintetben 150 új eset évente (III.A).

Elengedhetetlen a multidiszciplinaritás elveinek alkalmazása. A terápiás döntésekbe be kell vonni az érintett társszakmák képviselőit, így a sebészt, a patológust, a sugárterapeutát, a radiológust, a klinikai onkológust és (egyes esetekben) a pszichológust, valamint a beteget, jogszabályban előírt helyzetben a helyettes döntőt, illetve a döntéstámogatót is szükséges. A döntéshez a beteg megfelelő felvilágosítása szükséges. Az élethelyzetükből adódóan a betegek a közölt információnak csak töredékét fogják fel, ezért fontos az információkat könnyen érthetően, ismételve közölni, az esetleges kérdésekre választ adni, és az orvos által adott szóbeli közlés mellett a kiegészítő írásos felvilágosítás és betegközpontú internetes oldalak lehetőségét is igénybe venni (V.A).

A szakmai irányelvek egy részében a megfogalmazott javaslatok – a szöveg elkészültekor – indikáción túlinak számítanak (ezeket a szövegben „§"-sal jelöltük), a finanszírozás hiányát pedig „$"-ral jelöltük meg.

KORAI EMLŐRÁK

A korai emlőrákokkal kapcsolatos elsődleges döntési pont, hogy tartalmaz-e a tumor invazív komponenst vagy sem.

Egyebekben az adjuváns szisztémás kezelésekről való javaslat az ismert prognosztikus és prediktív faktorok előzetes precíz meghatározásán alapul. Ezen belül a leglényegesebb klinikai feladat nem pusztán a betegség kiterjedésének vagy az egyes molekuláris alcsoportoknak az elkülönítése, hanem a kezeléstől várható előny/kockázat mérlegelése is. Ilyen szempontból alapvető jelentőségű, hogy a tumor várhatóan mely terápiákra fog vagy éppenséggel nem fog reagálni. Ezzel kapcsolatban talán legdöntőbb és a döntési hierarchia csúcsára helyezendő szempont a daganat hormonérzékenységének megállapítása (ld. *1. táblázat)*. Hormonérzékenynek kell tekinteni a tumort, ha az ösztrogén- és/vagy progeszteronreceptor (ER/PR) – a továbbiakban hormonreceptor (HR) – tartalom 1% vagy annál nagyobb (6, 7), annak ellenére, hogy 10% alatti értékek esetén az endokrin kezelés sikeressége kérdéses. Megjegyzendő, hogy az ER-negatív/PR-pozitív fenotípus nagyon-nagyon ritka; az esetek nagy része laborhiba vagy fals negatív az ER vagy fals pozitív a PR. Emiatt célszerű a vizsgálatok megismétlését kérni.

További kezelést befolyásoló tényezők: a daganat TNM-rendszer szerinti besorolása, a HER2-státusz, a hisztológiai típus, a proliferációs jellemzők (grade, mitotikus aktivitási index (MAI), Ki67), urokináz plazminogénaktivátor/plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (uPA/PAI-1, Magyarországon nem elterjedt), a beteg biológiai életkora, általános állapota, kísérőbetegségei, szervi tartalékai, preferenciái, a gyógyszer elérhetősége, az esetleges genetikai teszt eredménye (V.A).

A továbbiakban a TNM-ből származtatott stádiumbeosztás szerint mutatjuk be az emlőrák kezelését. A TNM pontosabb prognosztikai osztályozását jelenti a differenciációt is figyelembe vevő AJCC prognosztikai stádiumbeosztás (8. kiadás) (8), melyre a konszenzusdokumentum patológiai fejezete is hivatkozik. A következőkben az anatómiai stádiumok szerint történik a tumorok csoportokba osztása. Az olyan osztályozó rendszerek, mint az NPI (Nottingham Prognostic Index) vagy a Predict tools (https://breast.predict.nhs.uk/) további fontos prognosztikus információkkal segítik a terápiás döntéshozatalt.

1. TÁBLÁZAT. A korai emlőrák hormonérzékenységének kategóriái

Hormonérzékenység	Allred-pontszám	Kezelési javaslat
Kifejezetten hormonérzékeny	Allred 6*-7-8	endokrin kezelés javasolt (önmagában vagy kemoterápiát követően (±anti-HER2) kombináltan)
Hormonrezisztens	ER- és PR-negatív (Allred 0 és 2)	endokrin kezelés hatástalan, kemoterápia (±anti-HER2) szükséges
Bizonytalan hormonérzékenység	Allred 3-5	elsődlegesen kemoterápia±anti-HER2, mely után endokrin terápia javasolt

**Allred 6 pont származhat: 1) a sejtek 10%-a–1/3-a erősen festődik; 2) a sejtek 1/2–2/3-a közepes intenzitással festődik; és 3) a sejtek >2/3-a gyengén festődik. Ld. Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia patológiai ajánlásában (12. táblázat)*

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

Nem invazív emlőrák (St. 0, Tis, N0 M0)

• Emlőmegtartó műtétet és – ha történik – sugárkezelést követően, hormonérzékeny esetben, az 5 éves adjuváns tamoxifenkezelés (20 mg/nap) két randomizált vizsgálat együttes értékelése szerint csökkentheti mind az invazív, mind a nem invazív lokális recidívák, mind a másodlagos (ellenoldali) emlődaganatok gyakoriságát (I.A).

• Az anasztrozol a tamoxifenhez képest tovább csökkentette a későbbi emlődaganat kialakulását, de nem eredményezett javulást sem a betegségmentes, sem a teljes túlélésben (NRG Oncology/NSABP B-35 vizsgálat) (9). Az aromatázinhibitor (AI) indikációja hasonló, mint a tamoxifené (I.B). A készítmény választásánál figyelembe kell venni az eltérő mellékhatásprofilt is.

• Masztektómia esetén a posztoperatív kezelés célja az ellenoldali emlődaganat rizikójának csökkentése, kétoldali masztektómia esetén kiegészítő szisztémás kezelés nem indokolt. Az adjuváns endokrin terápia (ET) ajánlásánál figyelembe kell venni, hogy – bár alacsony valószínűséggel –, de előfordulhatnak klinikailag jelentős szövődmények (pl. endometriumkarcinóma, tromboembólia, csontritkulás, kardiovaszkuláris szövődmény), és a kezelésnek nincs igazolt hatása a túlélésre.

• A betegség prognózisa kifejezetten jó. Invazív daganat kialakulásának valószínűsége 20 év alatt mintegy 6% az azonos (emlőmegtartó műtét) és ellenoldalon is, a daganatspecifikus mortalitás pedig 3%. Magasabb a rizikó fiatal életkorban (35 év alatt), ha a daganat rosszul differenciált (grade 3, „high grade") vagy ösztrogénreceptor-negatív (10).

Ajánlás

• Kemoterápia és HER2-ellenes kezelés nem indokolt.

• Endokrin terápiaként aromatázinhibitor (anasztrozol) és tamoxifen egyaránt alkalmazható.

Korai invazív emlőrák (St. I–II-IIIA [<N2]), illetve potenciálisan reszekábilis IIIB stádium

A neoadjuváns és adjuváns szisztémás kezelés megválasztásának szempontjai

• A perioperatív (neoadjuváns vagy adjuváns) kezelésekről a döntésnek három lépcsője van.

- Először a betegség prognózisát kell megítélni *(2. táblázat).*
- Másodszor azt, hogy előreláthatóan milyen kezelésre fog reagálni a daganat. E kettő eredője szabja meg a kezeléstől várható relatív és abszolút terápiás nyereséget.
- Harmadszor pedig a lehetséges rövid és hosszú távú mellékhatásokat, a betegjellemzőket és a beteg preferenciáit kell figyelembe venni (V.A).

• A daganat prognózisát alapvetően annak kiterjedése és biológiai jellemzői határozzák meg. A korai invazív emlőrák prognosztikus tényezői közé a primer tumor mérete (T), a nodális státusz (N), a hisztológiai grade (G), az osztódási ráta (pl. Ki67/MAI), a HR- és HER2-státusz, a peritumorális vaszkuláris inváziő, valamint újabban néhány genomikai profil tartozik. A prognózis megítélésében segítséget nyújt a stádiumbeosztás (elsősorban a differenciáltságot is figyelembe vevő prognosztikai stádiumok), a Nottingham Prognostic Index (11–14), egyes adatbázisok elemzését felhasználó eszközök (PREDICT tools) (11, 15–18) és tumorgenetikai tesztek (ld. később).

• A szisztémás kezelés várható hatékonyságát a daganat biológiai sajátosságai jelzik (prediktív faktorok). Az egyes kezelések javallatáról a daganat hormonérzékenysége *(1. táblázat),* a HER2-státusz és proliferációs jellemzők által meghatározott, kezelésorientált csoportosítás *(3. táblázat)* alapján kell választani. A prognosztikus és prediktív jellemzők alapján lehetséges eldönteni, hogy egy adott szisztémás kezelési modalitás terápiás haszna meghaladja-e a mellékhatások okozta veszélyeket. Például egy jó prognózisú betegségben a szisztémás kezeléstől (elsősorban kemoterápiára gondolva) klinikailag elhanyagolható terápiás nyereség várható.

• Endokrin terápia minden HR- (ER- és/vagy PR-expresszió ≥1%) pozitív betegségben indokolt (I.A). Elhagyását kifejezetten jó prognózisú betegség – hosszú távú relapszus aránya 5% alatti – esetében lehet mérlegelni (V.E).

• Kemoterápia a HR-pozitív daganatok nagy részénél elhagyható, elsősorban a kiterjedtebb és rosszul differenciált tumorok esetén indokolt adása. A HR-negatív betegségekben általában indokolt az alkalmazása.

• A HER2-pozitív daganatok túlnyomó többségénél javasolt kemo- és HER2-ellenes terápia.

2. TÁBLÁZAT. A korai emlőrák kockázati besorolása a St. Gallen-i emlőrák-konszenzuskonferencia állásfoglalása (2007) alapján (128)

Rizikókategóriák	
Alacsony	nyirokcsomó-negatív ÉS az összes többi alábbi • pT ⩽2 cm ÉS • Grade I (G1) ÉS • nincs peritumorális vaszkuláris invázió ÉS • ER és/vagy PR magasan expresszált ÉS • HER2 negatív ÉS • életkor >35 év.
Közepes	nyirokcsomó-negatív ÉS legalább egy az alábbiak közül • pT >2 cm VAGY • Grade II-III (G2-G3) VAGY • extenzív peritumorális vaszkuláris invázió VAGY • ER és PR negatív VAGY • HER2 pozitív VAGY • életkor <35 év
	nyirokcsomó-pozitív (1–3) ÉS • ER és/vagy PR expresszált ÉS • HER2 negatív
Magas	nyirokcsomó pozitív (1–3) ÉS • ER és PR negatív VAGY • HER2 pozitív
	nyirokcsomó pozitív (≥4)

3. TÁBLÁZAT. Az emlőrák intrinzik altípusainak helyettesítő meghatározása (2)

Intrinzik szubtípus	Klinikopatológiai helyettesítő definíció
Luminális A „luminális A-szerű"	– ER-pozitív – HER2-negatív – Ki67 alacsony – PR magasabb – Alacsony rizikót jelentő molekuláris aláírás (ha elérhető)
Luminális B „luminális B-szerű (HER2-negatív)"	– ER-pozitív – HER2-negatív – és – Ki67 magas[a] és/vagy – PR alacsony és/vagy – Magas rizikót jelentő molekuláris aláírás (ha elérhető)
„Luminális B-szerű (HER2-pozitív)"	– ER-pozitív – HER2-pozitív – Bármilyen Ki67[b] – Bármilyen PR
HER2 „HER2-pozitív (non-luminális)"	– HER2-pozitív – ER és PR hiányzik
„Tripla-negatív"[c]	– ER és PR hiányzik – HER2-negatív[c]

A 2013 St. Gallen Consensus Conference ajánlása alapján (19). [a]A Ki67-értékeket a lokális laboratóriumi értékek fényében kell értékelni: például, ha az adott laboratórium medián Ki67-értéke HR-pozitív betegségben 20%, akkor a 30% vagy e feletti értéket magasnak, a 10% vagy annál kisebb értéket egyértelműen alacsonynak lehet tekinteni. (Mivel azonban a laboratóriumok által csoportonként meghatározott medián Ki67-értékek általában nem ismeretesek, az ajánlás sántít, és ezért célszerű ezeket az értékeket általánosságban alapul venni.) [b]Az ajánlott vágóérték 20%; a riportok értékeléséhez a minőség-ellenőrző programok nélkülözhetetlenek a laboratóriumok számára. [c]80%-os átfedés van a „hármas negatív" és az intrinzik „bazális" altípus között

- Konkomittáló kezelések:
  - Kemoterápia és endokrin terápia együttes adása ellenjavallt. Ez alól kivételt képez a GnRH-analógok fertilitásmegőrzés céljából való alkalmazása§.
  - A HER2-ellenes terápia együtt adható nem antraciklin-tartalmú kemoterápiával (I.A), sugárkezeléssel§ és endokrin terápiával, valamint sugár- és endokrin terápia is lehet konkomittáló. Mivel a tamoxifen fokozhatja az irradiáció okozta tüdőfibrózist, alkalmazása egyedi mérlegelést igényel.
  - Az adjuváns indikációban a kemoterápia időben megelőzi a sugárkezelést.

- A terápia meghatározása céljából az elmúlt években az ún. genomikai csoportosítás (luminális A-szerű, luminális B-szerű, HER2-pozitív („HER2-enriched", HER2-E) és bazálisszerű/tripla-negatív) szerinti osztályozást alapul vevő döntéshozatalt preferáljuk *(3. táblázat).* A csoportosítás alapjául szolgáló multiparaméteres genomikai tesztek széles körben nem hozzáférhetők, de immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok segítségével a csoportok megközelítően meghatározhatók.[1]

A terápiás döntés során továbbá figyelembe kell venni a lehetséges rövid és hosszú távú mellékhatásokat (pl. tartós alopécia, neuropátia, kardio- és vaszkuláris toxicitás, második daganat, infertilitás, klasszikus endokrin mellékhatások), a beteg biológiai életkorát, általános egészségi állapotát és a kísérőbetegségeket, valamint a beteg preferenciáit.

- Az adjuváns kezelést javasolt a műtétet követően 3–6 héten, de legkésőbb 12 héten belül megkezdeni, mert 12 hét után a hatékonysága jelentősen csökken (I.A). A neoadjuváns kezelést a diagnózis megállapítását követően (core-biopszia eredménye), lehetőleg a mammográfia után 4 héten belül el kell indítani. Kívánatos, hogy a kezelés előtt a stagingvizsgálatok elkészüljenek, de ezek késlekedése nem eredményezheti a kezelés megkezdésének kitolását (V.A).

A jelenlegi kezelési irányvonalak által javasolt „kezelésorientált csoportosítás" a HR-státusz, a HER2-státusz és a proliferáció alapján négy csoportot különböztet meg. Az egyes alcsoportokban *(3. táblázat)* az egyes kezelési modalitások hatékonysága eltérő.

A multigén tesztek és egyéb molekuláris vizsgálatok helye az adjuváns kemo- és endokrin terápia megválasztásában

A relapszusrizikó, illetve túlélés becsléséhez korábban alkalmazott prognosztikus rendszerek mellett előtérbe kerültek a prognosztikus és esetleg prediktív információt is nyújtó molekuláris genetikai tesztek (Oncotype DX®, MammaPrint®, PAM50 ROR®, Breast Cancer Index®, EndoPredict®).

Az elérhető tesztekkel különböző vizsgálati eredmények állnak rendelkezésre. A klinikai vizsgálatok általában pT1-2 és pN0, valamint pN1 stádiumú betegségekben történtek.

- A tesztek független prognosztikus értéke elfogadott, két teszt esetében (OncotypeDX®, Mammaprint®) erős evidenciával alátámasztva (I.A).
- A kemoterápia-szenzitivitás megítélésére (prediktív érték) egyelőre csupán az OncotypeDX® rendelkezik evidenciával (I.A).

Ajánlás (a kemoterápia alkalmazásával kapcsolatban)

- Az OncotypeDX® tesztet ER-pozitív, HER2-negatív, elsősorban pT1c-pT2 N0-N1mi M0 stádiumú és NPI alapján 3,4–5,4 közötti „közepes rizikójú" korai emlőrákos betegek esetén javasolt elvégezni, amennyiben a rendelkezésre álló vizsgálati eredmények és körülmények alapján az onkoteam által felállítandó terápiás terv nem határozható meg

[1]Ha mégis használjuk, akkor az IHC segítségével történt osztályozásnál indokolt a „-szerű" toldalék használata a genomikai meghatározástól történő elkülönítés érdekében (pl. luminális A-szerű).

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

egyértelműen és amennyiben a beteg – a teszt ezt támogató eredménye esetén – elfogadja a kemoterápiát.

- A TAILORx vizsgálatba (20) pT1bc-T2pN0 stádiumú (HR-pozitív/HER2-negatív) betegeket vontak be.
  - Általában a 26 alatti RS (recurrence score) érték azt jelezte, hogy a kemoterápiának nincs hozzáadott értéke.
  - Egyedül az 50 év alatti korosztályban észlelték RS 16–25 esetén, hogy kemoterápiával kevesebb távoli metasztázis jelentkezett, ezért ebben az esetben kemoterápia megfontolandó (15–20 között 1,6% hasznot hoz, 21–25 között 6,5% a haszon).
  - Szintén a megfontolandó kategóriába esik az RS 26–30 tartomány, ahol minden egyéb faktort is figyelembe kell venni a döntésnél.
  - RS 30 feletti értéknél a kemoterápia előnye egyértelmű volt (az előny 27%) (21).
- Mindezek alapján megfogalmazható egyszerűsített javaslat:
  - RS 0–25 endokrin terápia (50 éves életkor alatt ováriumszuppresszióval kiegészítve), de a kemoterápia adott esetben mérlegelhető;
  - RS 26-tól kemoterápia – a kemoterápiás rezsim a beteg általános állapota és az RS-hez igazítva
- A nyirokcsomó mikrometasztázisát az OncotypeDX® az N1-hez sorolja. Mindezek alapján N1 (mic és 1–3) esetében a score
  - 0–11: kemoterápia nem javasolt;
  - 12–17: kemoterápia valószínűleg nem javasolt
  - 19 felett: kemoterápia javasolt.
  - Az OncotypeDX teszt kérdésén túl – továbbra is és az ESMO-ajánlásnak megfelelően – a pNmic és pNi+ daganatokat pN0-ként kell kezelni és ezeket a jellemzőket, mint adverz prognosztikus faktorokat beszámítani (hasonlóan a vaszkuláris invázióhoz).

• A kedvező szövettani entitások esetén (tubuláris, mucinózus, papilláris) a kifejezetten kedvező túlélési kilátások miatt általában nem szükséges kemoterápia és valószínűleg multigénes teszt sem.

• Férfiakban nem áll rendelkezésre kellő adat, valószínűleg prognosztikus értékű (22).

Egyre inkább hozzáférhetők lesznek az endokrin terápiára mutatott rezisztencia egyéb, molekuláris genetikai módszerekkel igazolható biomarkerei (pl. PIK3CA-mutáció, ESR1-, AKT-mutáció, HER2- és FGFR-alterációk stb.), melyek gyakorlati jelentősége egyelőre ugyan főleg az előrehaladott/metasztatikus betegségben van, de alkalmazásuk várható az adjuváns, illetve követési szakaszban is az ígéretes folyadék- (liquid) biopszia elterjedése révén (23).

Az adjuváns endokrin terápia (ET) megválasztásának szempontjai és terápiás lehetőségek

A HR-pozitív és HER2-negatív típusú daganatok esetében az ET alapvető szerepet kap. Az ET megválasztásakor a menopauzális státuszt és a rizikót kell figyelembe venni (ld. erre vonatkozó meghatározásunkat, *4. táblázat*). Mivel ma már különféle, közel hasonló effektivitású, de részben eltérő mellékhatásprofillal rendelkező endokrin terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre, így egyénileg lehet az optimális stratégiát kialakítani. A terápiás terv függjön a relapszusrizikótól, az ellenoldali emlőrák kockázatától (életkor), valamint a daganat jellemzőitől, szövettani altípusoktól egyaránt.

• Premenopauzában – ha szükséges – az ováriumabláció lehetőleg reverzibilis módszerrel történjék (LHRH-agonista GnRH analóg) a tartós ösztrogéndepléció kockázatai [pl. oszteoporózis, (24)] és esetleges jövőbeni gyermekvállalás igénye miatt (25) (II.B). Kellő felvilágosítást követően az adnexektómiát alternatív lehetőségként lehet ajánlani.

• Mind premenopauzában, mind posztmenopauzában adható adjuváns ET-ként aromatázgátló (LHRH-agonista GnRH analóggal) vagy tamoxifen, ezek alkalmazása a tumor sajátosságaitól és a mellékhatásprofiltól függjön (26) (I.A).

• A HER2- és HR-pozitív esetekben a HER2-gátló kezelést a kemoterápiát követően ET-vel kell kiegészíteni (I.A).

• A HER2-pozitív és luminális B-szerű esetekben előnyösebb aromatázgátlót adni (26).

• A tamoxifen az alacsony rizikójú, I. stádiumú hormonérzékeny daganattípusban, mint egyedüli terápia 5 éven át, mind premenopauzában, mind menopauzában ajánlható (5).

• A SOFT vizsgálat szerint premenopauzában az ováriumabláció potenciálja mind a tamoxifen, mind az aromatázgátló hatását a távoli áttéttől mentes túlélés tekintetében (27) (II.B).

• A SOFT és a TEXT (25,28–30) vizsgálat szerint premenopauzában az exemesztán + LHRH-agonista GnRH analóg (triptorelin) a tamoxifen+LHRH-agonista GnRH analóg (triptorelin) terápiához képest javítja a betegségmentes, illetve áttétmentes túlélést különösen a magas rizikójú betegeknél. A legnagyobb haszon a „magas kockázatú" betegcsoportban (<35 év, magas grade/magas Ki67-érték, illetve pozitív nyirokcsomóstátusz) várható; a terápiás előny az említett vizsgálatokban különösen szembetűnő volt a kemoterápiát is kapott betegeknél (31) (I.A).

• Magas rizikójú (elsősorban nyirokcsomó-pozitív) premenopauzás betegeknél 10 évig adott tamoxifen túlélési előnyt ad az 5 éves kezeléshez képest (32, 33) (I.A). Az 5 éves tamoxifenterápiát követően alkalmazott 5 éves AI szintén csökkenti a betegségmentes és teljes túlélést a nyirokcsomó-pozitív betegségekben. Az időben elnyújtott endokrin terápia során használt aromatázgátló jelenleg javasolt teljes időtartama 5 év, de vizsgálatok vannak folyamatban az 5 évnél hosszabb alkalmazással (32, 34, 35). Egy friss metaanalízis szerint (36) a kinyújtott aromatázinhibitor-kezelés csupán a relapszusmentes túlélés (RFS) tekintetében mutatott szignifikáns előnyt a tamoxifen vagy a tamoxifen-aromatázinhibitor („switch") kezelési stratégiákhoz képest, de a megelőzően csak AI-t kapott betegekhez képest az előny már nem érte el a szignifikáns különbséget. Az előny fokozódott a nyirokcsomó-pozitivitás mértéke

4. TÁBLÁZAT. A posztmenopauzális státusz definiálása

A menopauzális státusz megállapítása sokszor egyszerű, néha azonban több tényező egyidejű mérlegelését igényli. Vannak ugyan rendszerek, melyek a premenopauzát és posztmenopauzát néhány egyszerű ismérv alapján, merev módon különböztetik meg pl. az életkor, az utolsó menstruáció időpontja, esetleges nőgyógyászati műtét (hiszterektómia vagy ooforektómia), vagy hormonkészítmény alkalmazása alapján. Ilyen az NCCN 2005-ben megjelent, menopauzára vonatkozó praktikus kritériumrendszere, mely hasonló a klinikai vizsgálatok többségében alkalmazott feltételekhez. Fontos tudni, hogy a dohányzás korai menopauzával, az emelkedett BMI rendszertelen menstruációval párosulhat, ezért dohányosoknál a menopauza-korhatár változhat, míg magas BMI esetén az amenorrhoeás időtartam óvatossággal kezelendő.

- Megelőző kétoldali sebészi ooforektómia,
- ≥60 éves életkor,
- <60 éves életkor és ≥12 hónapja gyógyszeres beavatkozás (kemoterápia, tamoxifen, LHRH-agonista) hiányában amenorrhoea, és szérum-FSH, -LH a menopauzális tartományban,
- <60 éves életkor és tamoxifen szedése mellett FSH, LH és ösztradiol a menopauzális tartományban.
- **Megjegyzés:** LHRH-agonista vagy kemoterápia alkalmazása alatt vagy után néhány hónapon belül a menopauzális állapot nem állapítható meg megbízhatóan.

A menopauzális státusz lassú változásának, még meglévő rezervkapacitásának ismerete elsősorban az ET megtervezéséhez szükséges, de az onkológiai kezelés következményeinek előrejelzéséhez is szükséges lehet (129).

A petefészek hormontermelésének természetes megszűnése évekig tartó lassú folyamat, a menstruáció elmaradása önmagában nem bizonyítja a hormonhiányt, és különösen nehezíti a megítélést, ha korábban hiszterektómia történt, vagy hormonkezelés folyik. Az alábbiakban a „Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)" megfogalmazása szerint (130) foglaljuk össze, milyen adatok (menstruáció elmaradásának időpontja, véreredmények, fizikai tünetek) alapján lehet a menopauza még visszafordítható állapotát vagy stabil kialakulását megállapítani. Mivel az ajánlás nem terjed ki egyes szélsőséges esetekre (dohányos nők, BMI >30 kg/m^2, hiszterektómia), körültekintéssel alkalmazható.

- Korai átmenet a menopauzába: a menstruációs ciklus (menstruáció hossza és menstruációk közötti időtartam megnyúlik) szabálytalanná válik.
- Perimenopauza (korai menopauza, összességében 5–8 év): először akár >60 napos amenorrhoea, a menstruáció hossza változó, kezdetben a hormonszintek is fluktuálnak, anovuláció; vazomotoros tünetek; mintegy összességében 2 év amenorrhoea után a hormonszintek stabilizálódnak a posztmenopauzális tartományban (alacsony ösztrogén- és emelkedett FSH-, LH-szint).
- Posztmenopauza: a hormonszintek stabilizálódása után az öregedés testi tünetei is megjelennek (hüvelyi szárazság és egyéb urogenitális tünetek); végül idős korban az alacsony ösztrogénszint mellett az FSH- és LH-szint is csökkenhet.

Premenopauzában vagy korai posztmenopauzában a teljes hormonblokád (ha szükséges) része az ováriumabláció (legtöbbször LHRH-agonistával), míg a stabil posztmenopauza állapotában erre nincs szükség; az aromatázgátló terápia menopauza állapotában ösztrogénszint-csökkenést eredményez, míg perimenopauza állapotában akár hosszas amenorrhoea után, mellett emellett hormonszint-emelkedést okozhat feed-back mechanizmus révén előidézett petefészek-stimulációval. Hasonló óvatosság szükséges, ha a tartós amenorrhoea megelőző kemoterápiának vagy endokrin terápiának köszönhető.

Végül a kemoterápia okozta amenorrhoea, valószínűen definitív, ha a beteg a posztmenopauzába történő átmenet késői szakaszában van. Számos adat szól amellett, hogy a kemoterápia alatt alkalmazott LHRH-agonista terápia segíthet a petefészek hormontermelésének kemoterápia utáni regenerációjában (131).

szerint, ugyanakkor a csontrendszeri események száma szignifikánsan megnövekedett. Aromatázgátló kezelés előtt és alatt ellenőrzést igényel a beteg csontsűrűsége, rutinszerűen kétévente, oszteoporózis esetén gyakrabban.

Adjuváns ET ajánlások – premenopauza

- tamoxifen 5 évig;
- tamoxifen 10 évig;
- aromatázgátló + LHRH-agonista 5 évig ± [kiterjesztett] tamoxifen 5 évig);
- tamoxifen 5 évig + LHRH-agonista (2–5 évig) (± [kiterjesztett] tamoxifen 5 évig);
- tamoxifen (±LHRH-agonista) 5 évig, és ha stabil menopauza alakul ki, 5 évig aromatázgátló (ekkor azonban a menopauza állapotát igazolni szükséges).

Adjuváns ET ajánlások – posztmenopauza

- tamoxifen 5 évig alacsony rizikó esetén (St. I);
- aromatázgátló 5 éven át;
- aromatázgátló és tamoxifen tetszőleges sorrendben („switch" séma szerint) – 2–3/2–3 év;
- Az időben elnyújtott ET-t a megelőző adjuváns ET és mellékhatásprofil szerint tamoxifennel vagy aromatázgátlóval javasoljuk folytatni.

Perimenopauzában az aromatázgátló-kezelés ováriumstimulációt indukálhat, ezért hormonvizsgálat (FSH-, ösztradiolvizsgálat ismételt elvégzése ajánlott [I.A]) növeli a terápia megválasztásának biztonságát a <60 éves menopauzás esetekben (ld. még menopauza kritériumai, *4. táblázat)*. A menopauza várható időpontjához közel, de még premenopauzában megkezdett endokrin terápia esetén – amennyiben a betegnél a hormonvizsgálatokkal igazolhatóan posztmenopauza alakul ki – a tamoxifenről aromatázinhibitorra lehet váltani.

A HR-pozitív, HER2-pozitív daganatok esetében kemoterápia, majd azt követő ET mellett az összességében 1 éven át folytatott trasztuzumabkezelés a standard terápia (I.A). Az esetleges magas rizikó esetén a kemoterápiával

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

megkezdett kettős HER2-gátlás (trasztuzumab+pertuzumab) ugyancsak egy éven át az endokrin terápiával együtt folyik (ld. lejjebb).

Az adjuváns kemoterápia megválasztásának szempontjai

A relapszus rizikója alapján döntünk az adjuváns kezelés szükségességéről. A citotoxikus kemoterápia egyértelmű indikációihoz tartozik a következő – általában magas rizikót jelentő – paraméterek jelenléte:

• bazális típusú/tripla-negatív vagy HER2-pozitív emlőrák (nagyobb mint 10 mm, legalább pT1c) és/vagy pN1 (1–3 áttétes nyirokcsomó). Ritka kivétel lehet olyan szövettani altípus, mint a szekretoros vagy adenoid cisztikus karcinóma (kevés adat áll rendelkezésre, kemoterápia csak N+ esetben);

• magas rizikójú luminális HER2-negatív tumorok (pl. multigén teszt eredménye) (I.A);

• N2-N3 nyirokcsomóstátusz (4 vagy több áttétes nyirokcsomó).

Relatív indikációt képeznek az alábbiak HR-pozitív, HER2-negatív típusú betegség esetén:

• G3; intermedier/magas proliferáció;

• alacsony HR-tartalom (tumorsejtek kevesebb mint 10%-a pozitív);

• pN1 státusz;

• limfovaszkuláris invázió;

• nagy tumortömeg (pT3-4) (mely alapján feltételezhető a tumorheterogenitás miatt kemoszenzitív, illetve endokrinrezisztens klónok jelenléte is).

• A korábbi gyakorlattól eltérően önmagában nem jelent magasabb rizikót, ha a beteg 35 év alatti. Kétséges esetben az ún. multigénes tesztek segíthetnek a terápiás döntésben.

• A kemoterápia elsősorban a tripla-negatív (TN), a HER2-pozitív, és a luminális B-szerű HER2-negatív típusú daganatok esetén ajánlott (I.A). A kemoterápia abszolút haszna az ER-negatív tumorok esetében kifejezettebb.

• A kemoterápia megválasztása függ továbbá a kiválasztott kezelés hatékonyságától, rövid és hosszú távú toxicitásától, a beteg biológiai korától, általános állapotától, társbetegségeitől és preferenciáitól.

• A legtöbb luminális A-szerű daganat esetén nem szükséges kemoterápia, kivéve a nagy daganattömeg eseteit (pT3-4 vagy pN2-3).

• Kemoterápiát lehet adni a bizonytalan indikáció esetén (minden klinikai és patológiai faktor ismeretében), génexpressziós vizsgálat, pl. az OncotypeDX® lelet ismeretében. Ennek részleteit korábban mutattuk be.

Ajánlás

• A standard kemoterápiás kezelések tartalmaznak antraciklint és/vagy taxánt.

- A leggyakoribb antraciklintartalmú kezelések az adriamicin-ciklofoszfamid (AC) vagy epirubicin-ciklofoszfamid (EC) (I.A).
- Rutinszerűen már nem alkalmazzuk az 5FU-tartalmú hármas gyógyszer-kombinációkat (FAC/FEC).
- A nem antraciklintartalmú, de taxánalapú kezelések, mint a docetaxel/ciklofoszfamid (TC) (37), alternatívája lehet az antraciklinalapú kezelésnek. A US Oncology Trial 9735 szerint a docetaxel-ciklofoszfamid kombináció mind a DFS, mind az OS tekintetében szignifikánsan hatékonyabb, mint a doxorubicin-ciklofoszfamid kombináció nem szelektált St. I-IIIB betegek esetén.
- Nem antraciklintartalmú kezelés adható kardiális komplikáció jelentős rizikója esetén (I.A).
- A 6×CMF protokoll hatékonysága megegyezik a 4×AC/EC hatékonyságával, előbbi toxicitása azonban nagyobb (II.B) (38). Az antraciklinek alkalmazása preferált a CMF séma szerinti kezeléssel szemben, mivel mind a relapszus, mind a túlélés tekintetében szignifikánsan hatékonyabbak (39) (I.A).

• A taxánok hozzáadása mérsékelten növelte a kemoterápia hatékonyságát, függetlenül az életkortól, nyirokcsomóstátusztól, grade-től, receptorstátusztól (I.A). Összességében az antraciklin- és taxánalapú kemoterápiás protokollok harmadával csökkentik az emlőrák okozta mortalitást.

• A taxánok és antraciklin szekvenciális adása előnyösebb és kevésbé toxikus (az alacsonyabb kardiotoxicitás miatt), mint a konkomittáns alkalmazás (I.A).

- A paklitaxel esetében inkább a heti, a docetaxelnél viszont inkább a háromheti adagolás a javasolt.
- A taxán/antraciklin sorrend egy randomizált vizsgálat szerint hatékonyabb lehet, mint a megszokott antraciklin/taxán sorrend), bár mindkettő elfogadott (40) (I.A).

• Jelentős prospektív adatok híján a TN és/vagy BRCA1/2 pozitív daganatok platinatartalmú kezelése – bár igen hatékonynak tűnik – rutinszerűen nem ajánlott.

• A dózisdenz (dózisintenzifikált) kezelések (G-CSF támogatással) elsősorban a magas proliferációjú tumoroknál javasoltak (I.A). A hosszú távú elemzések alapján kijelenthető, hogy a dózisintenzifikált kezelések hatékonyabbak a hagyományos ütemezésű kezelésekhez képest.

- Ilyen például a filgasztrimvédelem mellett 2 hetente alkalmazott AC—P protokoll (CALGB 9741 trial) (41).

• Ha a kiújulás kockázata nagy, és/vagy hónalji nyirokcsomó-pozitivitás igazolódik, úgy szekvenciálisan:

- 4×AC—12× (heti) paklitaxel (E1199 trial) (42),
- konkurálóan (6×docetaxel+AC, „TAC" / TEC) adagolás is lehetséges (BCIRG001 trial) (43), utóbbi esetben a 20%-ot meghaladó lázas neutropénia miatt filgasztrimprevencióval.
- Az NSABP B-38-as vizsgálat szerint (44) (TAC vs. AT vs. AC—T) – melybe csak N0-1 betegeket választottak be – a szekvenciális AC—T kar mind a DFS, mind az OS szempontjából szignifikánsan jobb volt, mint a másik két kar; utóbbiak hatékonysága azonosnak

bizonyult. A vizsgálat igazolta azt is, hogy a kemoterápia indukálta amenorrhoea kialakulása esetén szignifikánsan jobbak a túlélési paraméterek, mint akkor, ha ez a mellékhatás nem alakul ki.

• Tripla-negatív betegség esetén célszerű antraciklint és taxánt is alkalmazni.

• A kemoterápia javallata 70 év feletti életkorban individualizált, a beteg biológiai életkorát, kísérőbetegségeit és preferenciáit kell figyelembe venni a döntés során. A klinikai vizsgálatokból korlátozott adatok állnak rendelkezésünkre. A gyógyszereket teljes dózisban ajánlott használni, ha ez lehetséges. A tervezett kezelés előtt egy geriátriai állapotfelmérés javasolt.

• A kemoterápia és endokrin kezelés konkomittáló adása nem javasolt, kivéve a petefészek-funkció megőrzése céljából alkalmazott GnRH-analógokat (45) (I.A).

• Az anti-HER2 kezelés rutinszerűen kombinálható nem antraciklin-tartalmú kemoterápiával, endokrin kezeléssel és sugárkezeléssel.

• Ha kemoterápia és sugárterápia egyaránt szükséges, a kemoterápia előzze meg a sugárkezelést (46, 47). E szabály alóli kivétel:

  ○ a neoadjuváns kemoterápia után maradék tumorral rendelkező betegek adjuváns szisztémás és sugárkezelése utáni metronomikus kapecitabinkezelése (48) (II.A).

• A vénás szisztémás kezelés adására használt eszközöket – pl. port-katéter, tartós perifériás kanül – előnyeik és lehetséges szövődményeik alapján kell mérlegelni minden beteg esetében.

• A műtött oldalon minden beavatkozás, ami a kar nyirokkeringését fokozza, a limfödéma kockázatának emelkedésével jár. Ezért célszerű elsősorban az ellenoldali végtagon végezni a szükséges beavatkozásokat (vérnyomásmérés, vérvétel, infúzió) (III.B).

• Nagy dózisú kemoterápia őssejtkezeléssel nem ajánlott.

A korai HER2-pozitív daganatok kezelése

A korai stádiumú HER2-pozitív emlőtumorok esetében preferált a HER2-gátló készítményt tartalmazó neoadjuváns kezelés, és a műtét utáni adjuváns kezelést a patológiai válasz mértéke befolyásolja. Ugyanakkor kisméretű és nyirokcsomó-negatív tumoroknál elfogadható az elsődleges műtét is, amit anti-HER2-kezelést is tartalmazó adjuváns kezelés követ *(1. ábra)*.

A HER2-pozitív emlőrákok neoadjuváns/primer szisztémás kezelés alkalmazásának ajánlásai:

A HER2-pozitív tumorok esetén a HER2-ellenes kezelés a primer szisztémás kezelés részeként kezdődjön el.

• A standard alapterápia perioperatívan alkalmazott egyéves trasztuzumabkezelés.

• Kettős HER2-gátlás a II-es stádiumtól ajánlott trasztuzumabbal és pertuzumabbal (elsősorban HR-negatív esetekben).

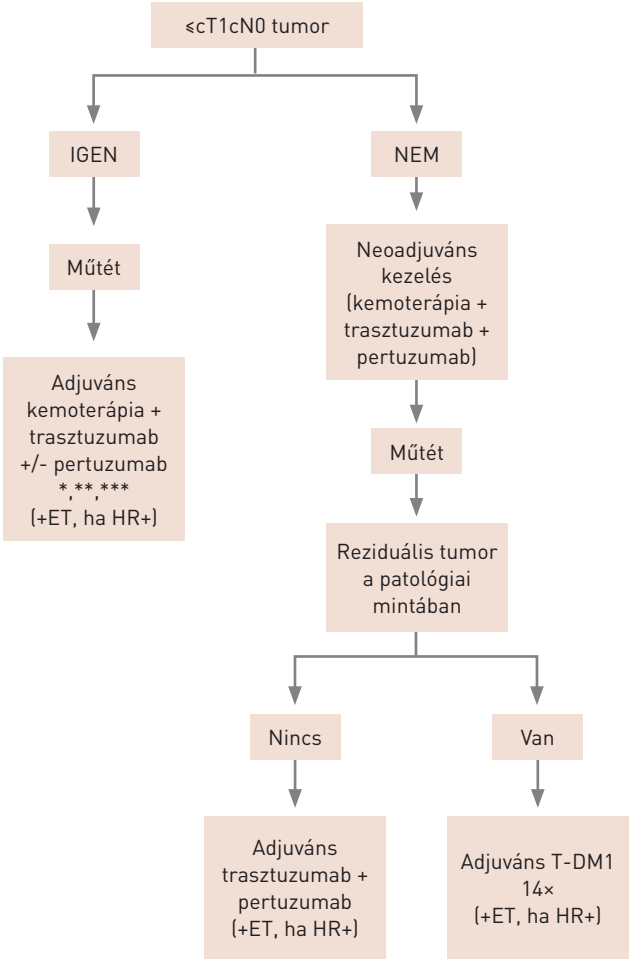
• A HER2-gátló terápiát a taxántartalmú neoadjuváns kemoterápiával együtt/egy időben javasolt elkezdeni.

  ○ Ez 4 ciklus (epi-)adriamicin-ciklofoszfamid (AC/EC) kezelést, majd heti paklitaxelt (12 ciklus) VAGY docetaxelt (4 ciklus 3 hetente) ÉS trasztuzumab ± pertuzumab kezelést jelent.

• A trasztuzumab intravénás vagy szubkután formában egyaránt adható.

• HER2-ellenes kezelés és antraciklin konkomittáló adása a fokozott kardiális kockázat miatt nem javasolt.

• Antraciklinmentes protokoll is alkalmazható, melyre ok lehet a fokozott kardiális kockázat vagy nagyon fiatal életkor – pl. 6 ciklus TCH (docetaxel, ciklofoszfamid, trasztuzumab), vagy neoadjuváns helyzetben PHTC (pertuzumab + trasztuzumab +



1. ÁBRA. A HER2-pozitív korai emlőrákok kezelésének algoritmusa. *Adjuváns trasztuzumab és pertuzumab adása összesen 1 évig javasolt, amibe beleszámít a neoadjuváns ciklusok száma is. **Adjuváns pertuzumab a magas kockázatú betegeknél javasolt (nyirokcsomó-pozitivitás). *** pT1a esetben sem kemoterápia, sem anti-HER2-kezelés nem szükséges, csak ET HR-pozitivitás esetén (ET: endokrin terápia, HR: hormonreceptor)

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

docetaxel + karboplatin (TRYPHAENA és KRISTINE vizsgálat) (49, 50).

• Célszerű műtét előtt ütemezni az összes tervezett neoadjuváns kemoterápiás (+ a hozzájuk tartozó konkomittáló HER2-ellenes) kezelési ciklust, mert így növelhető a komplett patológiai remisszió (pCR) esélye. A maradék anti-HER2 kezelést adjuvánsan adjuk meg.

• A pCR kialakulása egyértelműen jó prognózist vetít előre, javul a betegségmentes és a teljes túlélés is, ezért törekedni kell ennek elérésére.

Adjuváns terápiaválasztás ajánlásai a primer szisztémás kemoterápia + anti-HER2 kezelést követően

• A neoadjuváns kezelés hatására kialakult pCR esetében adjuváns kezelésként a trasztuzumab + pertuzumab vagy trasztuzumab-monoterápia folytatása javasolt, összesen 1 évig (a neoadjuváns ciklusszámokat is beleértve). Az APHINITY vizsgálat (51) alapján a kettős gátlás előnye elsősorban a nyirokcsomó-pozitív betegeken mutatkozott meg (II.B). Amennyiben reziduális invazív betegség marad az emlőben és/vagy axillában, úgy a műtétet követően 14 ciklus ado-trasztuzumab emtanzin (T-DM1) adása javasolt, mivel így – a KATHERINE vizsgálat (52) adatai alapján – szignifikáns és klinikailag releváns mértékben növelhető a betegségmentes túlélés az adjuváns trasztuzumabhoz képest (II.B). Ha a T-DM1-kezelést meg kell szakítani pl. toxicitás miatt, akkor trasztuzumabbal (± pertuzumab) javasolt az adjuváns kezelést komplettálni a teljes egy évig *(1. ábra).* A vizsgálatban a betegek döntő többsége a műtét utáni trasztuzumab-, illetve T-DM1-kezelésekkel konkomittálva kapták a sugárterápiát és az endokrin terápiát, amennyiben a daganat HR-pozitív volt. Az ilyen együttes kezelésekkel kapcsolatosan toxicitásemelkedést a vizsgálók nem tapasztaltak.

• Több neoadjuváns vizsgálat eredményei szerint a trasztuzumab és lapatinib kombinációja§ (53), illetve trasztuzumab és pertuzumab kettős HER2-gátlás§ (54, 55) kemoterápia nélkül is jelentős pCR-t idézhet elő, de ennek mértéke elmarad a kemoterápiát is tartalmazó kombinációkhoz képest. Egyelőre nem ismert olyan biomarker, mely segítségével szelektálhatók lennének a csak biológiai terápiával, kemoterápia nélkül kezelhető páciensek.

A kizárólag adjuváns anti-HER2-terápia ajánlásai

• Kemoterápia és anti-HER2-kezelés alkalmazása pT1c státusztól és nyirokcsomó-pozitív betegségtől (trasztuzumab ± pertuzumab) szükséges. Az 1 cm alatti pN0 daganatoknál (elsősorban pT1b, ER-negatív) szintén javasolható az alkalmazása (IV.B).

○ Az igen korai, 5 mm-nél kisebb, nyirokcsomó-negatív, alacsony rizikójú (pT1a pN0) betegség esetén szoros obszervációmérlegelhető, de adjuváns trasztuzumab+ paklitaxel adása is lehetséges.

• Pertuzumab hozzáadása a trasztuzumabhoz elsősorban magas kockázatú betegségben (nyirokcsomó-pozitivitás) javasolt, az APHINITY vizsgálat eredményei alapján (51).

• Az anti-HER2 kezeléseket nem javasolt antraciklinkezeléssel egyidejűleg adni.

• A szekvenciális kezelési elvek szerint 4 AC/EC, majd 12 heti paklitaxel vagy 4 ciklus docetaxel + trasztuzumab ± pertuzumab kezelés a preferálandó.

• A kemoterápiát trasztuzumab ± pertuzumab terápia követi összesen 1 évig (I.A).

• I-es stádiumban az antraciklinmentes, alacsony toxicitású TH (paklitaxel + trasztuzumab 12×) kezelés is választható (56), főként komorbiditás fennállása esetén (IIB).

• Amennyiben a fokozott kardiális rizikó miatt nem kívánatos az antraciklin adása, antraciklinmentes protokollként a 6 ciklus TCH(P) kezelés (docetaxel + karboplatin + trasztuzumab ± pertuzumab) vagy docetaxel + ciklofoszfamid + trasztuzumab javasolható (II.B).

• Az adjuváns trasztuzumab ± pertuzumab kezelés megkezdésekor és mellette rendszeresen (problémamentes esetben 3 havonként) kardiális kontroll (jellegzetesen echokardiográfia) szükséges.

• A kemoterápia befejezését követően az adjuváns HER2-gátló kezelés mellett az endokrin kezelést meg kell kezdeni (I.A).

• Az adjuváns trasztuzumab beadási módja lehet intravénás és az ezzel azonos hatásosságot és hasonló mellékhatásprofilt mutató, telítődózis nélküli, fix dózisban alkalmazható szubkután formuláció egyaránt. Mind a beteg, mind a kivitelezés szempontjából előnyösebb az utóbbi módszer (57–59). A szubkután trasztuzumab csak egyszeres HER2-gátlás mellett törzskönyvezett.

• Magas kockázatú, HR-pozitív, HER2-pozitív, nyirokcsomó-pozitív emlődaganat esetében kiterjesztett adjuváns HER2-gátlási lehetőség a neratinib alkalmazása 1 évig, a trasztuzumabtartalmú kezelést követően§ (60). Nem ismert ennek a kezelésnek az előnye, illetve toxicitásprofilja azon betegeknél, akik pertuzumabot vagy adjuváns T-DM1-et kaptak, így ebben a betegcsoportban adása nem javasolt.

PREOPERATÍV/NEOADJUVÁNS SZISZTÉMÁS TERÁPIA (ST. IIA-IIB-IIIA(N2) – IRRESZEKÁBILIS IIIB-IIIC)

A lokálisan/regionálisan előrehaladott (irreszekábilis) és a nagy reszekábilis invazív daganatok esetében, amikor a daganat mérete miatt masztektómia szükséges, primer (neoadjuváns) szisztémás kezelés (PST) ajánlott a sebészeti beavatkozás kiterjesztésének csökkentésére. A PST-re adott terápiás válasznak prognosztikai értéke van és segíthet a posztoperatív terápia kiválasztásában

Minden terápiás modalitás (kemoterápia, endokrin, molekulárisan célzott terápia), melyet használunk adjuváns kezelésként, adható preoperatíven is.

A PST előnye, hogy a szisztémás terápia a legkorábbi időpontban elkezdődhet, annak hatékonysága a tumorregresszió alapján lemérhető, *in vivo* kemoszenzitivitási tesztként szolgál, és – ezt figyelembe véve – a kezelés szükség esetén módosítható. További előnye, hogy csökkenti

a kemorezisztencia kialakulásának veszélyét. A primer tumor, sőt a hónalji nyirokcsomóáttétek visszafejlesztése (ún. down-staging) révén eredetileg primeren irreszekábilis tumorokat műthetővé tehet, illetve csökkenhet a műtéti és sugárterápiás radikalitás.

A patológiai komplett remisszió (pCR) a primer/neoadjuváns szisztémás terápia hatásosságára utaló, a várható prognózist, túlélést előrejelző alapvető paraméter. A nemzetközi gyakorlat szerint pCR esetén a neoadjuváns kezelés hatására invazív tumor (bár *in situ* daganat lehet) a műtéti reszekátum feldolgozásakor már nem mutatható ki sem a primer tumor helyén, sem a nyirokcsomókban (ypT0/ypTis ypN0). (A definíciókat illetően utalunk a patológiai fejezetben leírtakra.)

A neoadjuváns kezelés bizonyítottan ugyanolyan hatásos, mint a csak műtét után adott adjuváns terápia.

• A neoadjuváns kezelést a klinikai döntés szempontjából szükséges patológiai és staging leletek birtokában azonnal meg kell kezdeni. A beteg legelső megjelenése és a kezelés megkezdése között ideális esetben ne teljen el több, mint 4–6 hét (III.A).

• A neoadjuváns kezelés indikációja a cT2 ÉS cN0 VAGY c/pN-pozitív státusztól (ideértve az okkult emlőtumort is) áll fenn. Neoadjuváns kemoterápia minden olyan 2 cm-nél nagyobb tumor esetén javasolt, amikor egyébként a kemoterápia indikált, különösen a TN és a HER2-pozitív altípusok esetén (I.B).

• A terápia során a betegek rendszeres fizikális és szükség esetén képalkotó vizsgálatokkal történő ellenőrzése javasolt, illetve emlőmegtartó műtét potenciális lehetősége esetén a kezelés megkezdése előtt klipjelölés is szükséges.

• Primeren irreszekábilis esetben, amennyiben a kemoterápiás és/vagy kemo- és biológiai kezelésre regresszió jelentkezik, a műtét előtt a tervezett teljes kemoterápiás ciklusok komplettálása javasolt (I.B).

• Primeren irreszekábilis esetben, kellő remisszió hiányában a kemoterápiás protokoll váltása vagy irradiáció javasolt a reszekabilitás elérése érdekében.

• Progresszió vagy annak gyanúja esetén műtétet kell végezni, ha lehetséges (kivéve gyulladásos emlődaganat, ld. lejjebb).

• Reszekábilis emlőrákban a kemoterápia időzítése (pre- vagy posztoperatív) nincs hatással a hosszú távú kórlefolyásra (II.C). Primeren reszekábilis esetben, ha az első 3-4 ciklus után nincs kellő remisszió vagy progresszió látszik, úgy a műtét elvégzése javasolt.

• Amennyiben a neoadjuváns (primer szisztémás) kezelés ideje alatt távoli áttétek kerülnek kimutatásra, úgy a beteget a metasztatikus emlőrákra vonatkozó javaslatoknak megfelelően szükséges kezelni.

• A sikeres műtét után a megkezdett kezelést az adjuváns szisztémás terápiával kell folytatni az alábbiak szerint:

- Amennyiben a beteg nem kapta meg a teljes preoperatív kemoterápiát, úgy a műtét előtt sikeresen alkalmazott kombinációk komplettálása javasolt, illetve
- amennyiben a beteg a tervezett teljes kemoterápiás protokollt megkapta neoadjuvánsan, műtét után még a pCR hiányában sem indokolt további kemoterápia klinikai vizsgálaton kívül. Kivételt képez a TN és a HER2+ betegcsoport, ahol maradék daganat (nem pCR) esetén TN esetben 6–8 ciklus kapecitabin (48) (I.C), HER2-pozitív esetben T-DM1 (52) adása indokolt (I.C).

• Amennyiben az irreszekábilis III. stádiumú emlőrák neoadjuváns kemoterápiával (± anti-HER2 ± endokrin terápiával) sem tehető műthetővé, a további kezelés már csak individualizált (sugár-, kemoterápia, endokrin terápia) lehet (V).

• Platinaszármazék (általában karboplatin) hozzáadása a preoperatív kezeléshez növeli a pCR valószínűségét TN és/vagy BRCA1/2 mutáció esetében (I.C).

• Preferált adjuváns és neoadjuváns kemoterápiás kezelések HER2-negatív esetben (NCCN szerint):

- dózisdenz AC (doxorubicin, ciklofoszfamid) 2 hetente, 4×, majd paklitaxel 2 hetente, 4×
- dózisdenz AC 2 hetente, 4×, majd heti paklitaxel 12×
- TC 21 naponta, 4–6× (docetaxel – ciklofoszfamid)
- dózisdenz AC/EC 2 hetente
- CMF 28 naponta, 6×
- AC 3 hetente, 4×, majd paklitaxel hetente, 12×
- AC 21 naponta, 4×, majd docetaxel 21 naponta
- EC 21 naponta, 8× (epirubicin, ciklofoszfamid)
- TAC/TEC 21 naponta, 6× (docetaxel, doxorubicin/epirubicin, ciklofoszfamid)

Primer szisztémás endokrin terápia

• Neoadjuváns endokrin terápia erős HR-expressziót mutató daganatok esetén alkalmazható. ER-pozitív/HER2-negatív karcinómák, különösen a lobuláris és luminális A-szerű altípus általában kevésbé érzékeny kemoterápiára, nagyobb haszon várható az endokrin kezeléstől.

• A terápiás érzékenységet jól jelzi az alacsony grade, esetleg speciális szövettani típus (pl. mucinózus, tubuláris rák), alacsony Ki67-, magas ER- és PR-expresszió, HER2-negativitás és a lassú progresszió. Hasonlóan megjósolja a jó hormonszenzitivitást az alacsony OncotypeDX® score.

• Primer ET-t a beteg általános állapota, életkora miatt sokszor a kifejezett hormonérzékenység egyéb jelei nélkül is alkalmazni kényszerülünk HR-pozitív tumorokban, mely olykor – ha műtét nem követi – definitív marad (V).

• Primer ET esetén posztmenopauzában a műtét előtt legalább 6–8 hónapos kezelés javasolt. Az általában 4–8 hónapig vagy maximális tumorválaszig alkalmazott neoadjuváns ET jó hatás esetén a műtét után is folytatandó (I.A). Ha 2–4 hónap után regresszió nem észlelhető, el kell eldönteni, hogy a neoadjuváns kezelés folytatandó-e.

• A neoadjuváns ET megválasztásakor az adjuváns kezeléseknél felsorolt szabályok az irányadók.

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

• Premenopauzában a neoadjuváns endokrin kezelés rutinszerűen nem ajánlott klinikai vizsgálaton kívül, bár szelektált luminális A-szerű tumorok esetén, amikor a beteg nem alkalmas optimális műtétre, primer szisztémás terápiaként endokrin kezelést (LHRH-agonista + AI) lehet adni.

• A bevált, hatékony kezelés a műtét után adjuváns kezelésként is folytatódik összesen 5–10 éven át. A posztoperatív kezelést a műtéti preparátum szövettani lelete, a regresszió mértéke, a PEPI-score (61) és a daganat fenotípusbeli változása befolyásolhatja.

A GYULLADÁSOS EMLŐRÁK PRIMER SZISZTÉMÁS KEZELÉSE (T4d)

Klinikai szempontból a gyulladásos emlőrák kezelésének elsődleges célja a primeren irreszekábilis daganat reszekábilissé tétele. A lehető leghatékonyabb kezelést kell alkalmazni, hogy maximális remissziót idézzünk elő; minimális válasz vagy stabil betegség esetén ugyanis az irreszekabilitás továbbra is megmarad.

Ajánlás

• A kivizsgálás/staging során bilaterális emlő- és nodális vizsgálat elvégzése, emlő-MRI, PET/CT (vagy CT-) vizsgálat, valamint fotódokumentáció készítése javasolt.

• A PST összetétele egyezik a nem gyulladásos emlőrákok neoadjuváns kezelésében alkalmazott szerekkel, protokollokkal (ld. feljebb).

- Ebben az esetben is előnyben részesítendő a szekvenciális antraciklin-taxán kombináció, melyet HER2-pozitivitás esetén trasztuzumabbal és pertuzumabbal kell kiegészíteni.

• A dózisdenz kemoterápiás sémát (AC, majd paklitaxel, primer G-CSF profilaxis) (62, 63) javasolja elsősorban a nemzetközi szakértői panel, de a kardiális toxicitást figyelembe véve az EC sémát is elfogadhatónak tartjuk.

• A gyulladásos emlőrák multidiszciplináris kezelésébe a PST-n kívül a primer sugárterápia is beletartozhat.

• Sikeres PST-t követően módosított radikális mastectómia (I.B) és posztmasztektómiás irradiáció javasolt (II) még azoknál is, akik komplett remisszióba kerültek.

• A prognosztikus és prediktív faktoroknak megfelelő adjuváns utókezelés kivitelezése javasolt a neoadjuváns fejezetben leírtak szerint.

HELYILEG KIÚJULT, RESZEKÁBILIS EMLŐRÁK POSZTOPERATÍV SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

A lokális recidíva a metasztatizáció és/vagy újabb lokális recidívák nagy kockázatát jelzi előre, ezért ilyenkor mindig mérlegelendő szisztémás (kemo- és/vagy endokrin terápia), illetve lehetőség esetén radioterápia adása.

• Egy kis esetszámú vizsgálat (CALOR trial) (64) alapján valószínűleg csak akkor előnyös a kemoterápia, ha a tumor HR-negatív volt (a primer tumor kiterjedése, biológiai tulajdonságai ilyenkor nem mérvadók).

• A szisztémás kezelés kiválasztásakor vizsgálni kell

- az eltávolított tumorszövet (biopszia) biológiai tulajdonságait (a receptorok meghatározását el kell végezni újra!),
- a korábban alkalmazott protokoll(oka)t, az alkalmazott dózisokat,
- a primer tumor és a recidíva megjelenése között eltelt időt,
- a beteg általános állapotát, kísérőbetegségeit, szervi tartalékait és preferenciáit (V.A).

LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT (IRRESZEKÁBILIS) ÉS TÁVOLI ÁTTÉTES EMLŐRÁK (ST. IV) SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

A szisztémás kezelés megválasztásának szempontjai

• A metasztatikus emlőrák általában inkurábilis, ugyanakkor a jól megválasztott, leginkább a stabil állapot fenntartását célzó, ezáltal minimális mellékhatásokat okozó kezelésekkel igen hosszú távú túlélés is elérhető. A palliatív terápia célja a tünetek enyhítése, az életminőség javítása, az élettartam növelése (V.A).

• Az áttétes emlőrák kezelése alapvetően gyógyszeres, illetve sugárterápiás, csak ritkán kerül sor műtétre.

- Agyi áttét, agyhártya-, gerincvelő-kompresszió, pleurális, perikardiális, epeút- vagy uréterobstrukció, patológiás (vagy fenyegető patológiás) törés, lokalizált fájdalmas csont- vagy lágyrészáttét esetén palliatív műtét és sugárterápia, májáttétek, mellkasfali bőráttétek esetén regionális intraarteriális kemoterápia egyedi esetben, a kellő személyi feltételek fennállta esetén mérlegelhető.

• A szisztémás kezelés megválasztása

- a tumor biológiai viselkedése,
- a tumor kiterjedtsége,
- a beteg általános állapota, biológiai életkora,
- a kísérőbetegségek, korábbi kezelések, a betegségmentes időszak és a beteg preferenciáinak figyelembevételével történik.

• A naptári életkor önmagában nem lehet oka egy kezelés elhagyásának (idős betegek), sem a túlkezelésnek (fiatal betegek) (I.E).

• A prognosztikus és prediktív faktorok megállapítása érdekében a metasztázis(ok)ból javasolt biopszia vétele, ha az könnyen kivitelezhető, elsősorban az első metasztázis megjelenésekor (I.B).[2]

- A biopszia vételétől akkor tekintsünk el, ha ennek nincs terápiás konzekvenciája, a beteg általános állapota azt nem teszi lehetővé, technikai okok miatt nem kivitelezhető.

[2]A jelenlegi finanszírozási szabályok szerint adjuváns trasztuzumabkezelés után a szer metasztatikus betegségben történő adásakor az áttétből a HER2-overexpresszió (vagy -amplifikáció), míg lapatinib alkalmazásakor a HER2-amplifikáció meghatározása kötelező.

- Szem előtt kell tartani azt is, hogy a metasztázisnak vélt léziók második primer tumort is fedhetnek, ami megint csak a biopszia indikációját erősíti.
- Ha a primer daganat és a metasztázis patológiai jellemzői eltérők, nincs egyértelmű bizonyíték arra, melyiket kell figyelembe venni. Érdemes a mintákat összehasonlítani, újraértékelni. A kezelést elsősorban a legutolsó patológiai eredmény alapján célszerű meghatározni (V.B).

• A palliatív gyógyszeres kezelést alapvetően meghatározzák a daganat biológiai jellemzői. A HR-pozitív és HER2-negatív daganatok nagy részénél elsősorban endokrin terápia adása javasolt (ld. ott). Kivételt azok az esetek jelentenek, ahol ún. zsigeri/viszcerális krízis állapítható meg. A zsigeri krízis nem azonos a zsigeri áttét jelenlétével, hanem súlyos szervi diszfunkciót jelent, melyet a tünetek és panaszok, laboratóriumi eltérések és a betegség gyors progressziója jellemez. Zsigeri krízis áll fenn, ha a zsigeri működés gyors progressziójú beszűkülését okozza az áttét (legtöbbször májelégtelenség, légzési elégtelenség, csontvelő-elégtelenség). Olyan helyzet, amikor rövidebb idő alatt hatékony terápia indokolt, különösen azt mérlegelve, hogy ha a kezelés nem kellő hatékonyságú, további kezelésre már nem nyílik mód a progresszió és a beteg általános állapotának emiatt bekövetkező hanyatlása miatt. A HR-negatív és a HER2-pozitív (HR+ vagy HR–) betegségek kezelésének alapja a kemoterápia néhány kivételes szituációtól eltekintve. A kemoterápiát célzott kezeléssel javasolt kiegészíteni megfelelő biomarker kimutatását követően.

Endokrin terápia metasztatikus emlőrákban

• ET a javasolt primer kezelési lehetőség HR-pozitív és HER2-negatív betegségben, még zsigeri áttétek megléte esetén is, kivéve zsigeri krízis fennállása vagy endokrin terápiára mutatott primer rezisztencia esetében (I.A). Endokrin terápiára mutatott primer rezisztenciáról van szó, ha a megelőző endokrin kezelés(ek) hatástalan(ok) volt(ak) (ld. lejjebb).

• A molekuláris célzott szerek része a standard ET-nek, lehetőleg korai vonalban, egyeztetve a megelőző kezelések sorrendjével és hatásával.

• A kezelést folyamatosan, progresszióig folytatjuk, toxicitás általában nem korlátozza alkalmazását. Rövidebb-hosszabb idő után endokrin terápiára mutatott rezisztencia alakulhat ki, ami miatt terápiaváltás szükséges, jó válasz után általában egy következő vonalbeli szerre.

A kezelés megválasztását a megelőző kezelések befolyásolják:

• Az első vonalbeli ET megválasztása függ az adjuváns ET típusától, időtartamától, valamint az adjuváns ET befejezése óta eltelt időtől.

• Lehet AI, tamoxifen, fulvesztrant, pre- és perimenopauzában lévő nőknél ováriumablációval/szuppresszióval (gyógyszeres vagy sebészi) (I.A). Pre- és perimenopauzában a laparoszkópos bilaterális ooforektómia hormondepléciót (és fogamzásgátlást) biztosít, valamint elkerülhető az LHRH-agonisták okozta tumor flare hatás (I.C).

Palliatív endokrin terápiás ajánlások – premenopauza:

• Ajánlott megfelelő ováriumabláció/szuppresszió (LHRH-agonista vagy ooforektómia) mellett a posztmenopauza algoritmusát követni célzott terápiával vagy anélkül (I.A). A célzott molekuláris szerek a konvencionális ET hatásfokát növelik.

• Az első vonalbeli ET alapja tehát az ováriumabláció/szuppresszió (I.A). Akik elutasítják az ováriumablációt/szuppressziót, ET lehetőségként tamoxifen-monoterápiát kaphatnak, de ez kevésbé hatékony módszer (I.D).

Palliatív endokrin terápiás ajánlások – posztmenopauza:

Metasztatikus első választású kezelésként a CDK4/6 gátlók nem szteroid aromatázgátlóval (NSAI) való kombinációja jelentősen javította a medián PFS-t (24-25 hónap) az összes klinikai vizsgálatban [PALOMA-2 (65), MONALEESA-2 (66, 67), MONALEESA-7 (68), MONARCH-3 (69)] elfogadható mellékhatások mellett olyan (NSAI-re nem rezisztens, ld. később) betegeknél, akik korábban vagy nem részesültek ET-ben, vagy előzetes adjuváns kezelést követően progrediáltak. Ezért posztmenopauzában ez az elsőként javasolható terápia (pre- és perimenopauzában ováriumablációval/szuppresszióval, NCCN kategória 1), férfiaknál (MONALEESA-3 alapján LHRH-agonistával kiegészítve). NSAI-rezisztencia esetén első vonalban fulvesztranttal történő kombináció javasolt. CDK4/6 gátló kezelés mellett fellépő progresszió esetén nincs adat arról, hogy a CDK4/6 gátló további adása előnnyel járna, ezért progresszió utáni alkalmazása nem javasolt.

Javasolt kombinációk:

• NSAI (anasztrozol, letrozol) + CDK4/6 inhibitor (abemaciklib, palbociklib, ribociklib) (I.A),

• fulvesztrant + CDK4/6 inhibitor. Az első választású fulvesztrant előnye azoknál igazolódott, akik korábban soha nem részesültek endokrin kezelésben és csak csontáttét mutatható ki (70) (II.B). A korábban első vonalban csak ET-vel kezelt betegnél a CDK4/6 gátló+fulvesztrant a medián PFS 5–7,5 hónapos (9,5–20,5 hónap) meghosszabbodását eredményezte és az életminőség is javult [abemaciklib, palbociklib (71), ribociklib (72)]. OS-előnyt mutatott ez a kombináció, és a MONALEESA-3 vizsgálatban (73, 74) (ribociklib) posztmenopauzában, valamint a MONARCH-2 vizsgálatban (75) pre- és perimenopauzában és posztmenopauzában (abemaciklib) (I.A).

• NSAI+CDK4/6 gátló utáni progresszió esetén a standardnak tekinthető kezelés a fulvesztrant (76)

• everolimusz + exemesztán

• adjuváns kezelés alatt vagy annak befejezését követő 12 hónapon belül progrediált, VAGY

- az előrehaladott betegség kezelése során vagy annak befejezését követő 1 hónapon belül progrediált betegek részére (67, 73, 77)

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

- férfiak esetén§ LHRH-agonistával kiegészítve,
- pre- és perimenopauza esetén ováriumabláció/szuppresszió mellett, mivel jelentősen meghosszabbítja a PFS-t, bár OS-előnnyel nem jár (I.B).
- Ennél a kezelésnél azonban ajánlott figyelembe venni a kombinációval járó mellékhatásokat (I.B). Tamoxifen (78) és fulvesztrant (79) szintén kombinálható everolimusszal§ (II.B).
- Egyelőre még nem ismert a CDK4/6 gátló után alkalmazott everolimusz haszna.

• fulvesztrant 500 mg + anasztrozol (II.B) (80)

• Endokrin monoterápia:
- NSAI (anasztrozol, letrozol) (NCCN-kategória 1),
- SAI (szteroid aromatáz-inaktivátor; exemesztán),
- szelektív ER-down-regulátor SERD (fulvesztrant 500 mg) (NCCN-kategória 1),
- SERM (tamoxifen).

• Abemaciklib monoterápiában – megelőző ET és KT után§ (81) (III.C)

• AI után ismert PIK3CA-mutáció (exon 9 v. 20) esetén fulvesztrant + alpelisib§ (82) [CDK4/6 gátló kezelés után hatásossága nem vizsgált, SOLAR-1 study) (I.B)]

• Harmadik vagy ezt követő választás esetén a korábban nem alkalmazott kezelés választása jön szóba:
- tamoxifen;
- Az ET megválasztását a megelőző kezelés befolyásolja: amennyiben az adjuváns endokrin terápiaként adott NSAI-kezelés alatt vagy után <12 hónappal következett be a progresszió, attól jó terápiás hatás nem várható (szerzett rezisztencia), a következő vonalbeli fulvesztrantot érdemes választani. Végül következő vonalakban szóba jön tamoxifen, esetleg az exemesztán,
- gesztagén (megesztrol-acetát, medroxiprogeszteron-acetát),
- kis dózisú ösztrogén (szórványos közlések megjelentek endokrin terápiára mutatott rezisztencia kialakulása utáni alkalmazásáról).
- Az egyes korábban alkalmazott szerek ismételt adásának (rechallenge) kérdésében nincs elég evidencia, de megkísérelhető (IV.C).

Jelenleg nem ismert prediktív biomarker, amely alapján szelektálhatnánk a betegeket aszerint, hogy a célzott szerek (CD4/6 gátlók és mTOR-inhibitor) adása előnnyel jár-e számukra, és melyiket célszerűbb választani. Emiatt az ismert mellékhatások figyelembevételével kivétel nélkül alkalmazhatók minden betegnél, aki megfelel az alkalmazási előírásban foglaltaknak, és akinél nem áll fenn viszcerális krízis (I.E). CDK4/6 gátló kezelés mellett fellépő progresszió esetén nincs adat másik CDK4/6 gátló kezelésre történő váltás eredményességére vagy, hogy az ET lecserélése klinikai előnnyel járna. Ahogy everolimusz mellett fellépő progreszszió esetén sincs semmiféle bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az everolimusz más kombinációban hatékony lenne (NCCN-kategória 1).

• Kemoterápia és ET együttes adása nem mutat túlélési előnyt, klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazása nem javasolt (II.D).

• Kemoterápia után a kezelés folytatása fenntartó ET-vel logikus lehetőség a megszerzett előnyök fenntartása céljából, bár randomizált vizsgálatok adatai még nem állnak rendelkezésre (II.B).

Az endokrin terápiára mutatott rezisztencia definíciója

Az endokrin terápia megválasztását a megelőző kezelés befolyásolja: amennyiben az adjuváns endokrin terápiaként adott NSAI-kezelés alatt vagy után <12 hónappal következett be a progresszió, attól jó terápiás hatás nem várható (szerzett rezisztencia), a következő vonalbeli fulvesztrantot érdemes választani (I.A).

Endokrin terápiára mutatott primer rezisztencia:

• adjuváns ET mellett kialakuló relapszus (első 2 éven belül);

• metasztatikus elsővonalas ET első 6 hónapján belül megjelent progresszió.

Endokrin terápiára mutatott szekunder rezisztencia:

• adjuváns ET mellett ≥2 év után kialakuló relapszus

• adjuváns ET befejezését követően 1 éven belüli progresszió

• előrehaladott betegségben >6 hónapja alkalmazott ET alatt, vagy valamilyen ok miatt történt befejezését követően 1 hónapon belüli progresszió

A HER2-pozitív és HR-pozitív előrehaladott emlőrákok kezelésében, a kemoterápia befejezését követően javasolt a hormongátló és egyidejűleg anti-HER2 szer alkalmazása. Amennyiben kemoterápia alkalmazása nem lehetséges, úgy metasztatikus első választásként az NSAI + trasztuzumab (83), de újabban a pertuzumab hozzáadása is javasolt (NCCN), még a letrozol + lapatinib (84, 85) kombináció törzskönyvezett posztmenopauzában.

Kemoterápia metasztatikus emlőrákban

Általános szempontok

• Gyorsan progrediáló, jelentős tüneteket okozó tumor (viszcerális krízis) esetén érdemes kombinált kemoterápiás kezelésben gondolkodni, egyébként a szekvenciálisan alkalmazott monoterápiák választandók, tekintettel a jóval alacsonyabb toxicitásra és a hasonló túlélési eredményekre (I.A).

• Metasztatikus esetben is az antraciklinek és taxánok a leghatékonyabb kemoterápiás szerek, így alkalmazásuk javasolt, ha korábban ezekkel nem történt kezelés. Visszaadásukat akkor érdemes mérlegelni (az antraciklinek esetében természetesen a kumulatív dózis figyelembevételével), ha legalább egy év eltelt a perioperatív kezelés óta (I.B).

• Egyéb javasolható készítmények: ciklofoszfamid, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin, karboplatin vagy esetleg ciszplatin, eribulin (ld. ajánlott kemoterápiás kombinációk) (I.A).

• A javasolt kombinációk alkalmazásának időtartama nincs meghatározva: befolyásolja a kezelés hatékonysága, mellékhatásai és a beteg preferenciája. Általában progresszióig vagy tolerálhatatlan mellékhatásokig javasolt adni a terápiát. A tolerálhatóságot a beteg megítélését is figyelembe véve kell meghatározni (I.B).

• A metronomikus kezelés napi kis dózisú *per os* adagolást jelent [ciklofoszfamid + metotrexát (86), kapecitabin + vinorelbin (87)]. Elsősorban a kevésbé agresszív biológiai tulajdonságú daganatoknál javasolható. A standard kezelésekkel nem történt összehasonlítás (I.B).

• A bevacizumab kiegészítő adása a PFS-t megnyújtja, de a teljes túlélésre nincs hatással. Biomarker nem ismert. Csak szelektált betegeknél jön szóba alkalmazása első vonalban, ahol más célzott kezelés nem lehetséges (tripla-negatív daganatok) és a lehetséges mellékhatásokat is figyelembe szükséges venni. A legkedvezőbb eredményeket paklitaxellel közölték (88) (I.C).

• A platinaszármazékok alkalmazása egy rendelkezésre álló fázis 3-as vizsgálat alapján elsősorban azoknál a betegeknél javasolt, ahol csíravonalas BRCA patológiás mutáció kimutatható (89) (I.B). Ismert BRCA-mutációt hordozóknál a platinatartalmú kezelés mérlegelése javasolt.

A HER2-pozitív előrehaladott (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus) emlőrák szisztémás kezelése

• A HER2-ellenes célzott kezelést minden beteg esetében már elsővonalbeli terápiaként kell alkalmazni, amennyiben ennek nincs ellenjavallata.

• HER2-ellenes célzott terápia és kemoterápia vagy endokrin kezelés kombinációja alatti progresszió esetén is szükséges a HER2-útvonal további és folyamatos gátlása. Ilyen esetekben a választás a korábban alkalmazott terápiától, a relapszusmentes időtartamtól és a gyógyszer elérhetőségétől függ.

• A HER2-ellenes kezelések optimális sorrendje nem határozható meg, jelenleg a klinikai tapasztalatokra épül.

• A HER2-ellenes terápiák optimális időtartama nem ismert, a kezelést a betegség progressziójáig vagy már elviselhetetlennek minősülő toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

• Hosszú betegségkontroll vagy komplett remisszió elérése esetén a fenntartó HER2-ellenes terápia optimális időtartama egyelőre nyitott kérdés. Ilyen esetekben előnyösnek bizonyult folytatni a kezelést, illetve néhány év múlva akár fel is függeszthető a terápia, de csak abban az esetben, ha újabb progresszió esetén biztosítható a beteg számára a célzott HER2-ellenes kezelés az érvényes finanszírozási előírásoknak megfelelően.

• HER2 és HR koexpressziója esetén, amennyiben az elsővonalas kezelést a kemoterápia és HER2-gátlás kombinációja jelentette, a kemoterápia befejezése után fenntartó kezelésként alkalmazható a HER2-gátló kezelés és az endokrin terápia kombinációja, habár ezt a stratégiát randomizált klinikai vizsgálatban egyelőre nem támasztották alá.

• A trasztuzumab és antraciklin egyidejű adása szignifikáns kardiális toxicitással jár, így a trasztuzumab + antraciklin, vagy trasztuzumab + pertuzumab + antraciklin konkomittáló adása kerülendő.

Első választású terápia

• *De novo* metasztatikus, vagy korábban kezelésben nem részesült betegeknél a preferált elsővonalas terápiát a kemoterápia + trasztuzumab + pertuzumab kombinációja jelenti, mert hatásosabb, mint a kemoterápia + trasztuzumab kombináció, mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés szempontjából. A preferált kemoterápia a taxán [docetaxel (90) (II.A), paklitaxel§ (91, 92) (II.A)].

• Adjuváns vagy neoadjuváns indikációban HER2-gátló alapú terápiával kezelt és ennek ellenére progrediáló betegek esetében a kemoterápia + trasztuzumab + pertuzumab kombinációja fontos alkalmazási lehetőség, mint elsővonalbeli terápia, ha a betegségmentes időszak hosszabb volt, mint 6 hónap.

• A trasztuzumab + pertuzumab + kemoterápia kombinációjának progresszió esetén való folytatására (a kemoterápiás szer cseréjével) jelenleg nincs evidencia, így ez nem javasolható.

• Amennyiben a preferált kettős HER2-gátló kezelés nem alkalmazható, úgy első vonalban a trasztuzumab + kemoterápia (docetaxel vagy paklitaxel) opció lehet. A docetaxel ellenjavallata esetén a trasztuzumab kombinációja egyéb kemoterápiával [mint pl. trasztuzumab + paklitaxel + karboplatin (93, 94), trasztuzumab + vinorelbin (95), trasztuzumab + kapecitabin (96, 97)] is szóba jöhet.

• Korai stádiumú betegségben alkalmazott adjuváns trasztuzumab utáni relapszus esetén a terápiaválasztás a HER2-gátlás befejezése után eltelt idő függvénye. Amennyiben az adjuváns trasztuzumabkezelés befejezése és a relapszus között legalább 6 hónap vagy ennél hosszabb idő telt el, a taxán és kettős receptorgátlás (trasztuzumab és pertuzumab) a preferált terápia. Ha a betegségmentes időszak 6 hónapnál rövidebb volt, akkor a T-DM1-terápia javasolt. Opció lehet a lapatinib + kapecitabin kombináció, de inkább T-DM1 alkalmazása után javasolt.

• A HER2 és HR egyidejű expressziója esetén szelektált betegeknél opció az endokrin terápia és HER2-ellenes célzott terápia kombinációja, mint pl. aromatázinhibitor + trasztuzumab (83, 98), aromatázinhibitor + lapatinib (84)§, aromatázinhibitor ± lapatinib + trasztuzumab (99)§.

• Adjuváns indikációban alkalmazott T-DM1-kezelés utáni relapszus esetén a preferált elsővonalas terápia választása javasolt.

Második választású terápia

• Legalább egy trasztuzumabtartalmú kezelés mellett progrediáló betegek esetében a preferált kezelés a T-DM1. A T-DM1 másodvonalban hatásosabbnak bizonyult egyéb HER2-ellenes terápiákkal szemben, mint pl. lapatinib + kape-

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

citabin, és mind progressziómentes (PFS), mind teljes túlélési előnyt (OS) is jelentett a betegek számára (100, 101).

• Trasztuzumab + pertuzumab kombináció alatt progrediáló betegség kezelésére nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati adat a T-DM1 alkalmazására vonatkozóan, de a gyakorlatban elfogadott ennek alkalmazása ilyen esetekben is (102, 103).

• Trasztuzumabtartalmú terápia alatt progrediáló betegek esetében opció a lapatinib + kapecitabin kombinációja is (104, 105). A kombináció pertuzumab vagy T-DM1 utáni alkalmazására vonatkozóan kevés klinikai adat áll rendelkezésre (106) (III).

Harmadik – és további – választású terápia

• Harmadvonalban lapatinib + kapecitabin, lapatinib + letrozol§ (HR-pozitív esetekben), trasztuzumab + kemoterápia, trasztuzumab + lapatinib§ választható, a folyamatos HER2-gátlás fenntartása érdekében. A trasztuzumab + lapatinib§ mind a PFS, mind az OS javulását eredményezte egy klinikai vizsgálatban erősen előkezelt betegek esetében (107, 108).

• A többedvonalas kezelésekben a terápiás opció a beteg preferenciájától, a korábbi terápiák során kialakult toxicitásoktól és a gyógyszerek elérhetőségétől függ. Többedvonalban trasztuzumab és egyéb kemoterápia kombinációja, T-DM1 (ha a beteg nem kapott korábban), lapatinib és kapecitabin vagy trasztuzumab kombinációk lehetnek megfelelő kezelési opciók. A lapatinib és trasztuzumab kombinációja törzskönyv szerint trasztuzumabbal előkezelt, HER2-pozitív, HR-negatív esetekben alkalmazható.

• A bevezetés alatt álló új HER2-gátló terápiák elérhetősége esetén a harmad- és többedvonalas kezelések változhatnak a közeljövőben a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin, neratinib+kapecitabin, trasztuzumab-deruxtekán (T-DXd) és margetuximab bevezetésével. A felsorolt terápiás lehetőségek harmadvonaltól jöhetnek egyelőre számításba, kivéve a tukatinib+trasztuzumab+kapecitabin kombinációt, mely központi idegrendszeri áttétek fennállása esetén akár másodvonalas terápiaként is szóba jöhet. Magyarországon – mint minden terápiaválasztás esetében, itt is – a törzskönyvi indikációk mellett a finanszírozási szempontokat is figyelembe kell venni.

Immunterápia metasztatikus emlőrákban

• Az emlődaganat nem tartozik a kifejezetten immunogén daganatok közé.

• Monoterápiában a PD-1/PD-L1 gátlók alacsony hatékonyságot mutattak.

• Kemoterápiával kombinációban két fázis 3-as vizsgálat áll rendelkezésre.

- A KEYNOTE-119 vizsgálatban TN metasztatikus emlődaganatos betegeknél 2-3. vonalban adott pembrolizumab nem eredményezett teljes túlélési előnyt mono-kemoterápiával szemben (109).
- Az IMpassion130 vizsgálatban (110) szintén TN betegek kaptak első vonalban nab-paklitaxelt atezolizumabbal vagy placebóval. A PFS-ben kimutatott szignifikáns előny az OS-ben nem jelent meg a teljes vizsgálati populációban, ezért a PD-L1-pozitív betegek között statisztikai elemzést már nem végeztek a vizsgálati tervnek megfelelően, annak ellenére, hogy a PD-L1-pozitív betegek között a teljes túlélésben klinikailag jelentős, 7 hónapos túlélést észleltek.

• Az eredmények alapján az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TN emlőrák esetén javasolt a PD-L1-meghatározás. Akiknél a tumor PD-L1-expressziója ≥1% és akik nem kaptak korábban kemoterápiát a metasztatikus betegségük kezelésére, az atezolizumab nab-paklitaxellel kombinációban történő alkalmazása javasolt (II.B).

SZUPPORTÍV-PALLIATÍV TERÁPIA

A csontáttétek gyógyszeres kezelése

Az emlőrák progressziójának során keletkező áttétek közül a leggyakoribb a csontáttét, mely az esetek több mint felében kimutatható. Ilyenkor alapvető palliatív kezelés a biszfoszfonátterápia.

• Biszfoszfonátok (pamidronát, klodronát, zoledronát, ibandronát) adagolása csontáttétek fennállásakor javasolt, ha

- a várható élettartam nem rövidebb 3 hónapnál és a vesefunkciók elfogadhatók (kreatinin clearence ≥30 ml/min). A biszfoszfonátok esetén a vesefunkció alkalmazási előiratnak megfelelő gyakoriságú ellenőrzése (zoledronsav: minden kezelés előtt, ibadronsav: 3 havonta) kötelező. Az aktuális dózist a mindenkori vesefunkciós értéknek megfelelően kell megválasztani.
- Időszakosan – a képalkotó vizsgálatokkal párhuzamosan – az ionszintek (kalcium, magnézium, foszfor) ellenőrzése is javasolt.
- A kezelések mellé megfelelő D3-vitamin- (napi 400 NE) és kalciumpótlás (napi 500 mg) szükséges a hipokalcémia elkerülése céljából. Célszerű az albuminnal korrigált kalcium értékének figyelembevételével.
- A zoledronsav a pamidronáthoz képest 20%-kal csökkenti az csontrendszeri események következményeinek (patológiás törés, harántlézió, a csont besugárzásának vagy műtétének szükségessége) kockázatát, és a rövid infúziós idő sokkal kényelmesebb kezelés a beteg számára.
- Az orális ibandronát kevésbé csökkenti a csontrendszeri események rizikóját, de mindenképpen késlelteti az első csontrendszeri eseményig eltelt időt.
- A háromhavonta§ alkalmazott zoladronsav-kezelés egyenértékűnek tekinthető a standard havi kezeléssel (I.B). Az iv. biszfoszfonátkezelés alkalmazása kezdetben havonta, majd később 3 havonta lehetséges opció (V).

• Csontmetasztázisok esetén további terápiás lehetőséget jelent a RANK- (receptor activator of nuclear kappa-B) ligandum gátlása.
  ○ A denoszumab hatékonyabbnak bizonyult a csontrendszeri események megelőzésében, mint a zoledronsav.
  ○ Alkalmazása (szubkután injekció) kényelmesebb, mint a biszfoszfonátoké, különösen akkor, ha a beteg nem részesül egyéb intravénás kezelésben.
  ○ A denoszumab súlyos vesekárosodás esetén is alkalmazható. Ilyenkor nagyobb a hipokalcémia kockázata.
• Javasolt zoledronsav- vagy denoszumabkezeléssel indítani a kezelést, akár van tünete a betegnek, akár nincs. Mindkettő jól kombinálható egyéb antitumorális szerekkel. Magyarországon a denoszumab biszfoszfonát mellett észlelt progresszió esetén adható.
• Míg a zoledronsav- (ibandronsav, pamidronát stb.) kezelés esetén az alkalmazási előírás megadja a kreatinin-clearence értékétől függő adagolást, addig a denoszumab esetén megengedőbb. A vesekárosodás mértékének növekedésével nő a hipokalcémia kialakulásának kockázata és a társuló parathormonszint-emelkedés mértéke. E betegek esetében a kalciumszint rendszeres ellenőrzése különösen fontos.
• A rendszeres kezelés során az állcsontnekrózis kialakulásának kockázata létező probléma, melyre gondolni kell. A biszfoszfonátkezelést megelőzően célszerű fogászati konzíliumot kérni, és az állcsontot érintő beavatkozásokat, szanálást a kezelés megkezdése elé időzíteni. A hipokalcémia elkerülése céljából ebben az esetben is gondoskodni kell a megfelelő D-vitamin- és kalciumpótlásról (ld. feljebb).
• Malignus hiperkalcémia fennállta esetén a biszfoszfonátterápiát intravénásan kell alkalmazni.

Az adjuvánsan alkalmazott, csontanyagcserére ható terápiák közül a biszfoszfonátok adjuváns alkalmazása§ posztmenopauzában lévő betegeknél javítja a betegségmentes túlélést, áttétmentes túlélést, csökkenti a csontáttétek előfordulását és a teljes túlélést (111) (I.A). Ez a hatás premenopauzában elmarad, de mind a HR-pozitív és -negatív betegcsoportban megjelenik, tehát nemcsak endokrin terápia kapcsán figyelhető meg.
• Alacsony ösztrogénszint esetén kiegészítésképpen adott biszfoszfonát adása javasolt (pl. félévente zoledronsav vagy ibandronsav), különösen nagy kockázatú betegségben (I.A). Ugyancsak javasolt csontritkulás kialakulása esetén (I.A).
• Endokrin terápia mellett javasolt oszteodenzitometria időszakos végzése, és ennek eredményétől függően szubsztitúció javasolt.

Az oszteoporózisban bevált denoszumab hasonló hatását igazolni nem sikerült, így az endokrin terápia mellett kialakuló csontvesztés kezelésére nem ajánlható (112, 113).

SPECIÁLIS ALCSOPORTOK SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

Az örökletes emlőrák szisztémás kezelése

Az örökletes, a BRCA csírasejtes mutációja talaján kialakult emlőrák esetén az adjuváns szisztémás terápia elfogadott irányelvei alapvetően megegyeznek az azonos immunfenotípusú, nem örökletes (sporadikus) emlőrákok kezelési elveivel, míg metasztatikus esetben már most is BRCA-specifikus többlet terápiás opciók állnak rendelkezésre. A legtöbb emlődaganat, mely BRCA (gyakrabban BRCA1) csíravonal-mutáció következtében alakul ki, tripla-negatív. Ezek a génexpressziós vizsgálatok alapján bazálisszerű típusúak, de azon belül valószínűleg külön csoportot képeznek. A BRCA2-mutáns daganatok tipikusan luminális B-szerűek. A BRCA-asszociált tumorok genomja a tumorszuppresszor gének hibája, a DNS-repair mechanizmus deficiens volta miatt instabillá válik.
  ○ A hiba talaján kialakult tumorok érzékenyebbek a DNS-károsító citosztatikumokra, leginkább a DNS-keresztkötést okozó szerekre, így a platinaszármazékokra.
  ○ A platinaszármazékok aktivitását mind retrospektív, mind randomizált neoadjuváns vizsgálatok bizonyították. Platina-monoterápiával 60% feletti komplett patológiai remissziót lehetett igazolni több vizsgálat szerint is (114).
  ○ A hibajavító PARP mechanizmus gátlására kifejlesztett PARP-inhibitorok (olaparib, iniparib, veliparib, niraparib) alkalmazása PFS-előnnyel jár standard kemoterápiához képest (115) (I.B).

Ajánlás

• A betegek adjuváns/neoadjuváns kezelése a kockázati besorolás alapján történik. Így közepes-nagy kockázatú, tripla-negatív emlőrák eseteiben a standard ajánlott szisztémás adjuváns kezelés az antraciklin-taxán szekvencia (AC-docetaxel vagy AC-paklitaxel); adjuváns platinatartalmú kezelés ajánlásához nem áll rendelkezésre kellően jelentős prospektív adat.
• Metasztatikus esetben hasonló elveket követünk, de figyelembe véve a korábbi adjuváns/neoadjuváns kezelés fajtáját, a kiújulás óta eltelt időt, esetleges viszcerális krízis jelenlétét vagy hiányát stb. Kemoterápiaként HR-negatív és -pozitív esetben egyaránt előnyösen alkalmazhatóak a platinakészítmények, antraciklinek és metilálószerek. A hormonérzékeny esetekben a standard endokrin terápiás algoritmus alkalmazható. Az említett lehetőségeket kiegészítik a HR-negatív és -pozitív alcsoportban egyaránt alkalmazható PARP-inhibitorok (114, 116–118). Optimális sorrendi elhelyezésük nem tisztázott, de közeli megelőző platinakezelés vagy egyértelmű platinarezisztencia hatásukat rontja. A legutóbbi ESO-ESMO nemzetközi konszenzus I.C szintű evidenciával ajánlja metasztatikus, BRCA-asszociált tripla-negatív vagy hormonrezisztens emlődaganat esetén a platina alkalmazását, amennyiben előzetesen a beteg már kapott antraciklint (taxánnal vagy anélkül), illetve a PARP-gátló alkalmazását, amennyiben megelőzően a beteg már kapott antraciklint (taxánnal vagy anélkül), továbbá luminális típus esetében endokrin terápiát.

Akár korai, akár előrehaladott betegségről van szó, javasolt a páciensek kezelését klinikai vizsgálat keretein belül megszervezni.

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

A férfi emlőrák szisztémás kezelése

A férfiak emlőrákja a női emlőrákokhoz képest ritkán, 1:100 arányban jelentkezik. A betegség alacsony gyakorisága miatt külön terápiás ajánlások nem ismertek, ezért feltételezzük, hogy – mivel általában nincs mód klinikai vizsgálatba való bevonásra – hasonló elveket követhetünk, mint a női emlőrákok esetén. Ugyanakkor, az utóbbi néhány évben egyre több adat szól amellett, hogy a férfi emlőrák nem ugyanaz a betegség, mint a női emlőrák (119–126).

Férfi emlőrákokban a BRCA1-mutáció előfordulási gyakorisága 1–5%, míg a BRCA2-mutációk előfordulási gyakorisága 5–10%, és a mutáció jelenléte rosszabb prognózist jelent (119). A betegkövetés során gondoljunk arra, hogy a BRCA-mutáció hajlamosít prosztatarákra és hasnyálmirigyrákra is!

Ajánlás

• A korai daganat szisztémás terápiája során (neo)adjuváns kemoterápiás kezelés a női emlőrákhoz hasonló elvek alapján választandó. HER2-pozitív daganatnál ugyanúgy javasolt az 1 éves trasztuzumabkezelés adása, mint nőknél (IV).

• A férfi emlőrákok döntő többsége hormonérzékeny daganat, így az adjuváns kezelés egyik sarkalatos része az endokrin terápia. Továbbra is az 5 év adjuváns tamoxifen a standard kezelés, azonban az ATLAS vizsgálat (127) pozitív adatai alapján 5 + 5 év kiterjesztés alkalmazható nagy kockázatú esetekben. Adjuváns tamoxifenterápia mellett nagyon fontos a megfelelő compliance elősegítése, irodalmi adatok alapján ugyanis férfiak körében a compliance alacsonyabb, mint nőknél, s ez a terápia sikertelenségéhez vezet.

• Adjuváns kezelés során aromatázgátló adása nem javasolt. Tamoxifenintolerancia esetén mérlegelhető aromatázgátló adása, de ekkorLHRH-agonistával szükséges kombinálni.

• Az előrehaladott, metasztatikus betegség szisztémás terápiáját ugyanazon elvek határozzák meg, mint a női emlőráknál.

- Ha a daganat hormonérzékeny, akkor endokrin terápia az első választás, amit progresszió esetén további endokrin terápiás szekvenciával lehet folytatni. Az evidenciák azonban jóval szerényebbek, mint a női emlőráknál.
  - Hagyományosan a standard elsőként választandó készítmény a tamoxifen, mellette több mint 80%-os válaszadási arány várható.
  - Ha a betegség tamoxifen mellett progrediált vagy egyéb ok miatt kontraindikált annak adása, úgy a női emlőrák során alkalmazott endokrin kezelések adandók, az aromatázgátlók LHRH-agonistával (vagy orhiektómiával) kombinálva.
  - A legfrissebb, 2019-es, ABC5 konszenzuskonferencián a CDK4/6 gátlóval (aromatázgátlóval vagy fulvesztrantal) kombinált endokrin terápia standard kezelésként került be az ajánlásba áttétes férfi emlőrákban is első vagy másodvonalban, viszcerális krízis hiányában, LHRH-agonistával kombinálva.§ Hazánkban ez jelenleg off-label kezelésnek minősül, egyelőre gyógyszerhatósági és finanszírozói engedélyhez kötött.
  - Amennyiben van elérhető klinikai vizsgálat, szorgalmazni kell a férfipáciensek részvételét.
  - Endokrin terápia adandó mindaddig, amíg a daganat endokrinrezisztenssé nem válik.
  - Másod-, illetve harmadvonalban CDK 4/6 gátló kombinációt követően, a megelőző kezeléstől függően fulvesztrant-everolimusz kombináció, tamoxifen visszaadása jön szóba.
  - Későbbi vonalban adható endokrin terápiás lehetőségek közé tartozik az aminoglutetimid, androgének, kortikoszteroid, LHRH-agonista terápia.
- Férfi emlőrák esetében is igaz, hogy viszcerális krízis, endokrin terápiára mutatott rezisztencia esetén vagy HR-negatív emlődaganat esetén kemoterápia adása szükséges. Elvei ugyanazok, mint női emlődaganatban.
- HER2-pozitív emlőtumorban HER2-gátló terápiás kombináció adása javasolt, hasonló elvek alapján, mint nőknél.
- Az mTOR- és a PARP-gátlókkal kapcsolatban rendkívül kevés klinikai adat áll rendelkezésre, de az alkalmazás alapelvei azonosak a nők esetén írottakkal§ (V) (126).

Az okkult emlőrák szisztémás kezelése

Az okkult emlőrák megjelenhet axilláris nyirokcsomóáttét formájában (ez a leggyakoribb forma) vagy ritkább esetben egyéb távoli metasztázis formájában (hasüregi szervekben és nyirokcsomókban, csepleszinfiltráció formájában stb.). Utóbbi esetek elsősorban lobuláris emlődaganatra jellemzők, és ugyanúgy nem mutatható ki az emlőkben primer tumor részletes vizsgálatokkal sem, mint az axilláris megjelenésű okkult emlőráknál. Utóbbi eseteket az immunfenotípus alapján metasztatikus protokoll szerint kell kezelni:

• Az izolált axilláris nyirokcsomóáttétek formájában megjelenő esetek kezelése megegyezik a lokoregionális vagy a lokoregionálisan előrehaladott betegség kezelésével.

• Ha az ER/PR szint magas és az osztódási ráta alacsony, úgy érdemes endokrin terápiát választani.

• Viszcerális krízis esetén kemoterápia adása javasolt.

• Igazolt HER2-pozitivitás esetén HER2-gátló kezelés adása is javasolt, melynek szabályai megegyeznek a korábbiakban írottakkal.

Emlőrák terhesség és szoptatás alatt

A terhesség alatt diagnosztizált malignus betegségek ritkák, az összes terhesség mintegy 0,02–0,1%-ában fordulnak elő. Ennek ellenére a gyermekvállalás későbbi életkorra tolódásával a rosszindulatú daganatok egyre gyakoribb megjelenésével kell számolnunk. A terhességi emlőrák az összes emlőrákos eset mintegy 3%-a, hozzávetőleg 3000 terhességből egy esetben fordul elő.

Diagnózis

Az emlőállomány a terhesség alatti fiziológiás hiperpláziájából adódóan tömöttebb, göbös tapintatú, ami a fizikális vizsgálatot nehezíti. A daganatok általában tapintható csomó formájában, több hónapos késéssel kerülnek diagnosztizálásra. Bár a diagnózis időpontjában észlelt előrehaladott stádium a nem terhes betegekkel összehasonlítva rosszabb kimenetelt sugall, a legnagyobb kohorszvizsgálat adatai alapján a stádiumban, prognosztikai faktorokban, terápiában megfeleltetett terhes és nem terhes fiatal emlőrákos betegek túlélési adatai hasonlóak.

Terhes nő emlőpanaszának elsődleges kivizsgálási eszköze az ultrahang. Szükség esetén (pl. tumorgyanú, DCIS/EIC komponens stb.) mammográfia is végezhető, a sugárvédelmi szabályok betartásával. Emlő-MRI kevésbé jön szóba, a kontrasztanyag, a megnövekedett haskörfogat és a hason fekvő testhelyzet miatt. MR-kontrasztanyagok adása általában relatív ellenjavallatot képez, a hazánkban törzskönyvezett készítmények többsége akkor alkalmazható, „amennyiben a nő klinikai állapota szükségessé teszi". Országonként és kontrasztanyag-típusonként jelentős különbségek állnak fenn, ezért mindig az alkalmazási előírások a követendők.

A patológiai diagnózis érdekében core-biopszia elvégzésére kell törekedni, melynek szenzitivitása 90% körüli. A terhesség fennállását a patológus számára mindig jelezni kell!

Kezelés

A kezelést a betegség stádiumának megfelelően kell meghatározni.

- A terhesség során észlelt emlőrák esetén folyamatos nőgyógyászati ellenőrzés szükséges. Ha lehetséges, törekedni kell a koraszülés elkerülésére.
- Szisztémás kezelés:
  - Az emlőrák kezelése a terhesség alatt is lehetséges, a terhesség megszakítása önmagában nem javítja a prognózist.
  - Az első trimeszterben a kemoterápiás kezelés kontraindikált.
  - A második és harmadik trimeszterben kemoterápiás kezelés adható.
  - A második trimesztertől kezdve minden kemoterápiás kezelés előtt szülész-nőgyógyászati konzultáció, magzati monitorozás is javasolt.
  - A 35. hét után (vagy legalább 3 héttel a várható szülés előtt) már kemoterápia nem javasolt a pancitopénia okozta szülési komplikációk elkerülésére.
  - A legtöbb tapasztalat az epirubicin, illetve a ciklofoszfamid kombinációjával van.
  - A taxánok alkalmazásával kapcsolatban kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre. A 2-3. trimeszterben, amennyiben klinikailag szükséges, a heti paklitaxel séma alkalmazása javasolt.
  - Anti-HER2-terápia, valamint endokrin terápia a terhesség alatt kontraindikált.
  - A kemoterápiás választ méréssel dokumentálni kell. Emellett a magzat állapotát is folyamatosan kell rögzíteni minden antraciklintartalmú kezelés előtt, valamint a heti taxánkezelésnél 3–5 hetente.
  - A tumorválasz követése a napi rutinnak megfelelően, 3–4 ciklus antraciklin után vagy 12 heti taxán után következik, de szükség esetén, ha klinikailag indokolt, hamarabb is lehet ellenőrző vizsgálatokat végezni.
  - Amennyiben nincs tumorválasz, ismételt onkoteam-véleményezés szükséges. A további teendők meghatározása céljából javasolt, hogy legyen jelen a követést végző szülész-nőgyógyász.
  - Kemoterápiás kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott.
  - Antiemetikumként ondanszetron, lorazepam és dexametazon biztonságos.
- Műtét bármely trimeszterben végezhető. Amerikai ajánlás szerint a 25. hét után is lehetséges műtét elvégzése, de ebben az esetben a helyszínen nőgyógyásznak és perinatális specialistának kell rendelkezésre állnia, arra az esetre is felkészülten, ha a szülés korán megindulna.
  - Az emlőműtét elsődlegesen masztektómia legyen.
  - Amennyiben a sugárkezelés a szülés utánra halasztható, az emlőmegtartó kezelés nem jelent hátrányt a módosított radikális masztektómiával szemben.
  - A megfelelő axilláris staging minden esetben része a sebészi kezelésnek. Klinikailag negatív axilla esetén őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégezhető, de csak a 30. hét után.
  - A legújabb ajánlás alapján elfogadott a masztektómia utáni primer rekonstrukció.
- A terhesség alatt a sugárkezelés kontraindikált.

Filloid tumor kezelése

- A tumor kezelése elsődlegesen sebészi.
- Sem az adjuváns endokrin, sem az adjuváns kemoterápiának nincs igazolt jótékony hatása. A ritkán előforduló szisztémás progresszió esetén szisztémás kezelés javasolt lágyrészszarkóma-protokoll szerint.

Köszönetnyilvánítás: A fejezet szerzői köszönetet mondanak Prof. Dr. Cserni Gábornak a részletekbe menő véleményezésért és a hasznos tanácsokért.

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

IRODALOM

1. Horváth Zs, Boér K, Dank M, et al. Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai útmutatás. Magy Onkol 60:241–257, 2016
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 30:1194–1220, 2019
3. NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer (ed 1/2020), NCCN.org, 2020
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 29:1634–1657, 2018
5. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol 30:1541–1557, 2019
6. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 28:2784–2795, 2010
7. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. Ann Oncol 25:1004–1011, 2014
8. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol 25:1783–1785, 2018
9. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 387:849–856, 2016
10. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. JAMA Oncol 1:888–896, 2015
11. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. BMC Cancer 19:230, 2019
12. Gray E, Donten A, Payne K, et al. Survival estimates stratified by the Nottingham Prognostic Index for early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Syst Rev 7:142, 2018
13. Hearne BJ, Teare MD, Butt M, et al. Comparison of Nottingham Prognostic Index and Adjuvant Online prognostic tools in young women with breast cancer: review of a single-institution experience. BMJ Open 5:e005576, 2015
14. Lee AH, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. Pathol Oncol Res 14:113–115, 2008
15. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 23:1–328, 2019
16. Candido Dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. Breast Cancer Res 19:58, 2017
17. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. Br J Cancer 107:800–807, 2012
18. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Res 12:R1, 2010
19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. 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, 2013
20. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 379:111–121, 2018
21. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 24:3726–3734, 2006
22. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. J Clin Oncol 36:1396–1404, 2018
23. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 4:1700–1706, 2018
24. Hibler EA, Kauderer J, Greene MH, et al. Bone loss after oophorectomy among high-risk women: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. Menopause 23:1228–1232, 2016
25. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med 379:122–137, 2018
26. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD003370, 2009
27. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT. J Clin Oncol 38:1293–1303, 2020
28. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. J Clin Oncol 34:2221–2231, 2016
29. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 371:107–118, 2014
30. Pagani O, Regan MM, Francis PA, et al. Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 371:1358–1359, 2014
31. Regan MM, Walley BA, Francis PA, et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. Ann Oncol 28:2225–2232, 2017
32. van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer. Curr Treat Options Oncol 19:26, 2018
33. Ribnikar D, Sousa B, Cufer T, et al. Extended adjuvant endocrine therapy - A standard to all or some? Breast 32:112–118, 2017
34. Clement Z, Kollias J, Bingham J, et al. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Gland Surg 7:449–457, 2018
35. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 37:423–438, 2019
36. Gray R. Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: an EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. Cancer Res 79(4 Suppl): Abstr. GS3–03, 2019
37. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 27:1177–1183, 2009
38. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2001:62–66, 2001
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365:1687–1717, 2005
40. Bines J, Earl H, Buzaid AC, et al. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? Ann Oncol 25:1079–1085, 2014
41. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 21:1431–1439, 2003
42. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 358:1663–1671, 2008
43. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. Lancet Oncol 14:72–80, 2013
44. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol 31:3197–3204, 2013
45. Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 3:CD008018, 2019
46. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 334:1356–1361, 1996

47. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD005212, 2013
48. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 376:2147–2159, 2017
49. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur J Cancer 89:27–35, 2018
50. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 24:2278–2284, 2013
51. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122–131, 2017
52. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 380:617–628, 2019
53. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 379:633–640, 2012
54. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 17:791–800, 2016
55. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 13:25–32, 2012
56. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 37:1868–1875, 2019
57. De Cock E, Pivot X, Hauser N, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. Cancer Med 5:389–397, 2016
58. Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, et al. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 221:46–51, 2018
59. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 13:869–878, 2012
60. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:1688–1700, 2017
61. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst 100:1380–1388, 2008
62. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol 22:515–523, 2011
63. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. J Cancer 9:1437–1447, 2018
64. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 15:156–163, 2014
65. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1925–1936, 2016
66. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1738–1748, 2016
67. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 30:1842, 2019
68. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 19:904–915, 2018
69. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 35:3638–3646, 2017
70. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 168:127–134, 2018
71. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 373:209–219, 2015
72. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 36:2465–2472, 2018
73. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 366:520–529, 2012
74. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 381:307–316, 2019
75. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 6:116–124, 2019
76. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. Curr Oncol Rep 21:25, 2019
77. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol 25:2357–2362, 2014
78. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol 30:2718–2724, 2012
79. Massarweh S, Romond E, Black EP, et al. A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure. Breast Cancer Res Treat 143:325–332, 2014
80. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 367:435–444, 2012
81. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 23:5218–5224, 2017
82. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 380:1929–1940, 2019
83. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 27:5529–5537, 2009
84. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27:5538–5546, 2009
85. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Oncologist 15:122–129, 2010
86. Liu Y, Gu F, Liang J, et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. PLoS One 12:e0173693, 2017
87. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. Breast Cancer Res Treat 160:501–509, 2016
88. Li Q, Yan H, Zhao P, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for managing metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 5:15746, 2015

A teljes irodalomjegyzék az online változatban olvasható.

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

ONLINE

89. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 24:628–637, 2018
90. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 372:724–734, 2015
91. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 26:1642–1649, 2008
92. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. Breast Cancer Res Treat 158:91–97, 2016
93. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24:2786–2792, 2006
94. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. Clin Breast Cancer 6:425–432, 2005
95. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 110:965–972, 2007
96. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. J Clin Oncol 25:3246–3250, 2007
97. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 25:3853–3858, 2007
98. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Breast 21:27–33, 2012
99. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE. J Clin Oncol 36:741–748, 2018
100. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:732–742, 2017
101. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367:1783–1791, 2012
102. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 18:743–754, 2017
103. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15:689–699, 2014
104. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 15:924–934, 2010
105. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355:2733–2743, 2006
106. Baez-Vallecillo L, Raghavendra AS, Hess KR, et al. Lapatinib activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab, pertuzumab, and/or ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). Breast Cancer Res Treat 176:227–234, 2019
107. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol 30:2585–2592, 2012
108. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 28:1124–1130, 2010
109. Cortés J, Lipatov O, Im S, et al. KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negatíve breast cancer (mTNBC). Ann Oncol 30(Suppl 5):v859–v860, 2019
110. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 21:44–59, 2020
111. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 386:1353–1361, 2015
112. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol 7:1–12, 2017
113. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 21:60–72, 2020
114. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 147:401–415, 2014
115. Zimmer AS, Gillard M, Lipkowitz S, et al. Update on PARP inhibitors in breast cancer. Curr Treat Options Oncol 19:21, 2018
116. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Jr., et al. An update on PARP inhibitors--moving to the adjuvant setting. Nat Rev Clin Oncol 12:27–41, 2015
117. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. Ann Oncol 27:1013–1019, 2016
118. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 12:852–861, 2011
119. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, et al. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. Histopathology 68:110–118, 2016
120. Johansson I, Ringner M, Hedenfalk I. The landscape of candidate driver genes differs between male and female breast cancer. PLoS One 8:e78299, 2013
121. Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 73:141–155, 2010
122. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 137:465–470, 2013
123. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. J Clin Oncol 28:2114–2122, 2010
124. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. Eur J Pharmacol 717:71–83, 2013
125. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol 29:405-417, 2018
126. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. Breast Cancer Res Treat 173:37–48, 2019
127. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 381:805–816, 2013
128. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 18:1133–1144, 2007
129. Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJ, et al. Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. Maturitas 67:60–66, 2010
130. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab 97:1159–1168, 2012
131. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. Eur J Cancer 71:25–33, 2017