

AZ EMLŐRÁK BELGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIAI (GYÓGYSZERES) KEZELÉSE

Láng István¹, Kahán Zsuzsanna², Pintér Tamás³, Dank Magdolna⁴,
Boér Katalin⁵, Pajkos Gábor⁶, Faluhelyi Zsolt⁷, Pikó Béla⁸, Eckhardt Sándor¹, Horváth Zsolt¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ²Szegedi Tudományegyetem, Szeged, ³Petz Aladár Megyei Kórház, Győr, ⁴Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁵Szt. Margit Kórház, Budapest, ⁶Megyei Kórház, Kecskemét, ⁷Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém, ⁸Pándy Kálmán Kórház, Gyula

A végleges konszenzus nem hagyatkozik az aktuális gyógyszer-törzskönyvekre és -finanszírozásra, hanem az aktuális szakmai irányelveket mutatja be, viszont utal az egyes kezelések aktuális hozzáférésére is. A konszenzus állásfoglalás felülvizsgálatát évente tervezzük.

Az alkalmazott evidenciaszintek:

- I/A: teljes konszenzus, metaanalízis, vagy legalább két, egybehangzó Fázis III klinikai vizsgálat alapján;
- I/B: legalább egy, Fázis III klinikai vizsgálat támasztja alá;
- II: Fázis II klinikai vizsgálat(ok) alapján;
- III: obszervációs vizsgálatok alapján

ÁLTALÁNOS IRÁNYELVEK AZ EMLŐRÁK BELGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIAI (GYÓGYSZERES) KEZELÉSÉHEZ

- A betegeket lehetőleg nagy tapasztalattal rendelkező, szakosodott onkológiai központokban célszerű kezelni.
- A kezelési tervre a multidiszciplináris onkoteam tagnak javaslatot, még a definitív terápia megkezdését megelőzően.
- A terápiás javaslat mindig a szakma szabályainak megfelelően, a beteg preferenciájának a lehetőség szerinti figyelembevételével történjék.
- Minél több beteg számára biztosítani kell a lehetőséget, hogy komplex kezelésükre ellenőrzött klinikai vizsgálat keretében kerülhessen sor.

AZ EMLŐRÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA

Az emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiáját alapvetően a daganat biológiai tulajdonságai határozzák meg. Közülük kiemelkedően fontos a tumor endokrin érzékenysége és HER2-státusa. Előbbit a hormonreceptor- (HR) státus, utóbbit a HER2-receptorstátus, ill. -génampli-

fikáció jelzi. Így megkülönböztetünk HER2-pozitív és HER2-negatív, valamint HR-pozitív és HR-negatív emlőrdaganatokat. A két prediktív faktor révén négy, a terápiát alapvetően meghatározó csoport képezhető (1. táblázat). A továbbiakban a gyógyszeres kezelés stratégiáját a receptorstátus szerint mutatjuk be a betegség különböző stádiumaiban. A HER2- és HR-státusra, valamint a daganat stádiumaira vonatkozóan utalunk a patológiai fejezetre.

Általános megállapítások az emlőrák szisztémás kezelésével kapcsolatban

*A szisztémás és lokális kezelések szekvenciája
és együttes alkalmazhatósága*

A kemoterápia citotoxikus szerek parenterális és – ritkábban – enterális alkalmazása. Jelenleg nem ismert olyan prediktív marker, mely a daganatnak „általában” a kemoterápiára, vagy egy adott kemoterápiás protokollra való érzékenységet előjelezne. Mindenesetre az alacsony ER-tartalom, a HER2-overexpresszió/amplifikáció és a magas proliferációs ráta általában fokozott kemoterápiás érzékenységet jelent, viszont a magas ER-tartalom alacsonyabb kemoterápiás érzékenységet jelent az endokrin kezeléshez képest.

Az endokrin terápia a hormonszenzitív emlőrák kezelési lehetősége, melyet adjuváns, primer szisztémás (neoadjuváns) vagy – lokoregionálisan előrehaladott vagy recidív tumor, illetve távoli áttét esetén – palliatív céllal alkalmazhatunk. Ide sorolható a fokozott emlőrákkockázatú, egészséges egyének rizikócsökkentés céljából alkalmazott kezelése is („kemoprevenció”).

- A 35 év alatti életkor önmagában is nyomós indikációja a kemoterápiának, így T ≥ 1b, nem-luminalis A esetben is javasolt.

*A szisztémás és/vagy a lokális kezelések szekvenciája
és együttes alkalmazhatósága*

- A kemoterápiát a sugárterápia előtt, szekvenciális adagolás formájában kell alkalmazni. Kivétel a CMF-kezelés, ahol a konkurens sugárkezelés megengedhető.

- A sugárterápia alatt az endokrin terápia megkezdhető, folytatható, bár a tamoxifen kis mértékben fokozhatja a radiogén károsodások kockázatát.
- Egyetlen bizonyító erejű adat sem szól amellett, hogy a trastuzumab-kezelés ne lenne adható az adjuváns sugárterápia alatt, habár ismeretes a trastuzumab fokozott sugárérzékenyítő hatása (1). (Megjegyzendő viszont, hogy a trastuzumab jelenlegi törzskönyve a „radioterápiát (amennyiben alkalmazható) követően” fordulatot tartalmazza.)
- A kemoterápiát és a tamoxifen-kezelést szekvenciálisan kell alkalmazni. (Nem eldöntött tény, hogy a többi antihormon kezelésre is igaz-e ez az állítás. A rutin gyakorlat szempontjából helyesebb volna ezt az elvet követni az aromatázinhibitorok, illetve a kombinációk esetében is, mindaddig, míg az ide vonatkozó vizsgálatok – pl. TEXT vizsgálat – eredményei rendelkezésre nem állnak.)
- A HER2-pozitív és hormonérzékeny emlőrákok trastuzumab-monoterápiája mellett az endokrin kezelés akár adjuváns, akár palliatív indikációban együtt adandó (I/A evidenciaszint). A HER2- és ER-pozitív tumorok esetében alkalmazott első vonalbeli lapatinib-terápia mellett javul az aromatázgátló letrozol terápia hatása (II. evidenciaszint). (Ez a kombináció jelenleg törzskönyvezett, de nem finanszírozott.)
- Az anti-HER2-terápia általában nem javasolt monoterápiában (kivételeket lásd később). Az anti-HER2-terápia kemoterápiával konkomittáló vagy szekvenciális adagolása javasolt, az előfordulható kardiotoxicitás kockázata miatt mindig az antraciklin-kezelés után (együttesen csak gyógyszervizsgálatban engedett), a választott taxánkezeléssel együtt, majd azt követően, monoterápia formájában (II. szintű evidencia). Jelenleg Magyarországon adjuváns javallatban csak a kemoterápiát (és sugárkezelést) követő trastuzumab-kezelés törzskönyvezett és finanszírozott. Ugyanakkor az NCCTG adjuváns trastuzumab vizsgálat eddigi eredményei arra utalnak, hogy a 4×AC-t követő 4× paclitaxel kezelés alatt már célszerű elkezdeni a trastuzumab adását, mert így a túlélési eredmények jobbak – bár a javulás mértéke nem érte el az előre megszabott szignifikancia határát (2).

Az emlőrák endokrin terápiaja

Valamennyi, a gyakorlatban alkalmazott endokrin terápia modalitás fő hatásmechanizmusa az ösztrogénhatás csökkentése, annak vagy szintézis-, vagy receptor-szintű gátlásával. Hatásfoka egyes, jelentősen endokrinérzékeny daganatok esetén meghaladja a kemoterápiát. Ezért mindhárom indikációban fontos, hogy a hormonszenzitivitás felmérése alapján döntsünk a kemo- és/vagy endokrin terápia mellett. Általában jól tolerálható kezelési lehetőségekről van szó, de fontos a megfelelő beteg tájékoztatás a várható haszon és a lehetséges mellékhatások összevetésével.

1. táblázat. A kemoterápia (és egyéb szisztémás kezelések) megválasztásának jelenleg elfogadott legfontosabb prediktora

HR	HER2	Megfeleltethető génexpressziós típus
Pozitív	Negatív	Luminalis A*
Pozitív	Pozitív	Luminalis B*
Negatív	Pozitív	HER2-pozitív
Negatív	Negatív	Ún. „tripla-negatív”, bazális és „normális emlő”-szerű

* Lásd a szövegbeli megjegyzést!

Fokozott emlőrákkockázatú egészséges egyének esetében a SERM („szelektív ösztrogénreceptor-modulátor”) tamoxifen (és raloxifen) 5 éven át történő adagolásával a hormonreceptor-pozitív emlőrákok előfordulása mintegy felére csökkenthető. A tamoxifen fentiek szerinti alkalmazása törzskönyvezett lehetőség az Amerikai Egyesült Államokban, de Magyarországon nem.

Az emlőrák célzott kezelése

A molekulárisan célzott kezelés szűkebb értelemben azt jelenti, hogy gyógyszerekkel célzottan gátoljuk a daganat növekedésében és progressziójában szerepet játszó sejtfel-színi receptort, vagy a daganat által termelt növekedési faktort. Az emlőrák kezelésében jelenleg háromféle célzott terápia áll rendelkezésünkre: kettőt a HER2-overexpressziót mutató emlőrákok kezelésében alkalmazunk (trastuzumab, lapatinib), a harmadikat pedig a tumor érképződéséért felelős növekedési faktor (VEGF) gátlására (bevacizumab). Számos új célzott terápia molekula még fejlesztés alatt áll (pl. pertuzumab, trastuzumab-DM1, neratinib), ezek várhatóan a jövőben tovább finomíthatják az emlőrák kezelését. (Tágabb értelemben a több mint 100 éve alkalmazott endokrin terápia is célzott kezelés.)

A korai emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

HER2-pozitív/HR-negatív daganatok („HER2-pozitív” génexpressziós profil)

A HER2-pozitív daganatban szenvedő korai emlőrákos betegek adjuváns gyógyszeres kezelése kemoterápiából és HER2 receptort gátló trastuzumab-kezelésből áll, amennyiben a primer tumor azonos oldali hónalji (vagy intramammalis) nyirokcsomóáttéte(ke)t adott (a továbbiakban nyirokcsomó-pozitív), vagy nyirokcsomó-negativitás esetén, ha az invazív primer tumor nagysága eléri, vagy meghaladja az 1 cm-t (1. ábra – A panel). Nem eldöntött még az 1 cm-nél kisebb, nyirokcsomó-negatív, HER2-pozitív emlőrákok trastuzumab-kezelésének a javallata. Jelenleg ebben a helyzetben a trastuzumab-kezelés nem törzskönyvezett és nem finanszírozott.

- A HER2-pozitív emlőrákok prognózisa HER2-ellenes kezelés nélkül lényegesen rosszabb, mint célzott terápia alkalmazása mellett.

HER2+			HER2-		
Nyirokcsomó-pozitív vagy nyirokcsomó-negatív és pT ≥ 1 cm Kemoterápia és/majd trastuzumab ± endokrin terápia a HR-státustól függően			HR- (tripla- negatív) Kemoterápia	HR + Endokrin terápia ± kemoterápia	
<i>Trastuzumab</i> 1 évig hetente vagy háromhetente	<i>Kemoterápia</i> antraciklin- és taxán-alapú, szekvenciáli- san (pl. 4× AC/EC → 4× PAC, vagy 3-4× FAC/FEC → 3-4× DOC) vagy kombinációban (pl. TAC, AT)	HR + esetén <i>Endokrin terápia</i>	Antraciklin, taxán, platina- származékok, CPA, MTX – Szekvenciá- lis kezelés, dózis-denz kezelés (cito- kin-szuppor- tációval?) – cT > 3 cm (2 cm?): neoadjuváns kezelés?	<i>Endokrin terápia</i>	<i>Kemoterápia, ha</i> – alacsony ER/PgR s/v – HG III s/v – gyors proli- feráció (Ki67 index > 30%) s/v – node ≥ 4 s/v – peritumora- lis lympho- vascularis tu. sejt-invá- zió s/v – pT > 5 cm – (gen. szign.: magas score) – (fiatal élet- kor)
		<i>Posztmenopauza</i> AI (LET vagy ANA) esetleg TAM		<i>Posztmenopauza</i> AI – azonnali vagy szekven- ciálisan TAM- mal	<i>Premenopauza</i> TAM ± GnRH-analóg
A panel			B panel	C panel	

AI = aromatázinhibitor; ANA = anasztrozol; LET = letrozol; TAM = tamoxifen; PAC = paclitaxel; DOC = docetaxel; CPA = cyclophosphamid; MTX = methotrexat; s/v = és/vagy

1. ábra. A korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelése – A, B, C panel

- A HER2 receptor meghatározásának és az eredmények értékelésének kérdéseire vonatkozóan utalunk a patológiai fejezetben megfogalmazottakra.
- HER2-pozitív korai emlőrákban a műtétet és – amennyiben volt – a radioterápiát követő egy éves, vagy ezen perióduson belül történő relapszusig hetenként vagy 3 hetenként folytatott trastuzumab-kezelés javasolt. A trastuzumabot a hazai törzskönyvezés szerint az adjuváns kemoterápia után (és sugárkezelés után) lehet elkezdni alkalmazni.
- Retrospektív bizonyítékok szerint az antraciklin-tartalmú kezelések jobb HER2-pozitivitás esetén, mint az antraciklint nem tartalmazó protokollok. Nyirokcsomó-pozitív esetben az antraciklinek – egyéb kontraindikáció híján – a kemoterápiás protokoll összetevőjének javasoltak. Klinikai vizsgálatok szerint a taxánok antraciklinekkel való kombinálása javítja a kezelés eredményét. CMF-et HER2-pozitív emlőrák kemoterápiájaként nem célszerű adni.
- Az alkalmazható kemoterápiás protokoll-típusok: 1; 2; 5; a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (2. táblázat).
- Hormonreceptor-pozitív esetekben az endokrin terápia a trastuzumab-kezelés mellett folytatható.
- Relapszus esetén a HER2-ellenes célzott kezelés folytatása célszerű, de jelenleg egyik anti-HER2 mechanizmusú célzottan ható gyógyszer sem törzskönyvezett és nem finanszírozott az adjuváns tra-

- stuzumab-adás közben kialakult relapszus ellátására, továbbá még nem válaszolható meg az a kérdés, hogy mivel folytassuk azt a terápiát. Ésszerűnek látszik, hogy ez a döntés aszerint történjék, hogy az egy éves trastuzumab-kezelés befejezése után mennyi idő telt el a relapszusig: a trastuzumab-kezelés folytatása (> 6 hónap), vagy egy másik HER2-ellenes kezelésre, lapatinibre váltás történjék (< 6 hónap), azonban a jelenlegi törzskönyvezés és finanszírozás egyiket sem teszi lehetővé.
- A trastuzumab leggyakoribb mellékhatásai az infúziós reakciók és a balkamrai ejekciós frakció (BKEF) csökkenése. Utóbbi rendszeres ellenőrzése javasolt a kezelés során: negyedévente szív-UH- vagy MUGA-vizsgálat formájában.

2. táblázat. A kemoterápiás protokollok szövegben alkalmazott számozása

Szám	Protokoll
1.	Antraciklin-tartalmú protokollok
2.	Antraciklin-taxántartalmú protokollok
3.	Taxán – nem-antraciklin kombinációk
4.	Sem taxánt, sem antraciklint nem tartalmazó protokollok
5.	Herceptint tartalmazó kombinációk
6.	Avastint tartalmazó kombinációk
7.	Új kombinációk (pl. lapatinib-capecitabin)

HER2-pozitív/HR-pozitív daganatok
(~„luminalis B” génexpressziós profil)*

- Ha a HER2-pozitív korai emlőrák egyúttal HR-pozitív, a kemoterápia befejezése után, az adjuváns trastuzumab- (és sugár-) kezelés alatt, majd azt követően adjuváns endokrin terápiát is kell alkalmazni (1. ábra). Ez posztmenopauzában 5 évig tartó orális antihormon-kezelést jelent. A nyirokcsomó-pozitív esetekben az ún. kiterjesztett adjuváns endokrin terápiát (letrozolt) az alkalmazási előiratnak megfelelően, megelőzően 5 évig alkalmazott tamoxifen után kell adni.
- Az endokrin terápiára vonatkozóan utalunk a „luminalis A” tumoroknál részletesen kifejtettekre.
- Premenopauzában adjuváns endokrin terápiaként az alapkezelés a tamoxifen, adagolását a kemoterápia befejezése után kezdjük el és 5 évig folytatjuk. Kiegészíthetjük GnRH-analóggal (goserelin, leuprolin), melyet a kemoterápia után vagy azzal egyidejűleg is elkezdhetünk és legalább 2–3 éven át** adjuk (1. ábra).
- A kemoterápiára vonatkozó megállapítások ugyanazok, amelyeket az előző, „HER2-pozitív” emlőrákok alfejezetben tettünk.
- Az alkalmazható kemoterápiás protokoll-típusok: 1; 2; 3; 4; 5; a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (2. táblázat).

A HER2-negatív daganatok endokrin érzékenység szerint két csoportba oszthatók: a HR-negatív és HR-pozitív csoportokra (lásd 1. táblázat „tripla-negatív/normális emlő-szerű” és „luminalis A” csoportjai). A HER2-negatív daganatban szenvedő korai emlőrákos betegek adjuváns gyógyszeres kezelésének stratégiája a daganat endokrin érzékenységétől függ. Hormonreceptor-negatív (ún. tripla-negatív) daganatok esetén a gyógyszeres kezelés kemoterápia, míg hormonreceptor-pozitivitás esetén az alapkezelés az endokrin terápia, melyet a kiújulási kockázat további tényezőinek a figyelembevételével szükség szerint kemoterápiával egészítünk ki. Ilyenkor mindig a kemoterápiát követi az endokrin terápia, kivéve a premenopauzás betegek GnRH-kezelését, melyet a kemoterápiával együtt is alkalmazhatunk (1. ábra – B és C panel).

HER2-negatív/HR-negatív daganatok (~„tripla-negatív”, bazális, illetve normális emlő-szerű génexpressziós profil)

- A tripla-negatív korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelésére jelenleg kizárólag a kemoterápia áll rendelkezésre (1. ábra – B panel). A tripla-negatív (és a HER2-pozitív) emlőrákok az összes emlőrák közül a leginkább kemoszenzitívek.
- Nyirokcsomó-pozitív esetben a kemoterápia – egyéb kontraindikáció híján – antraciklint is tartalmazzon.
 - Klinikai vizsgálatok szerint a taxánok antraciklinekkel való kombinálása, valamint alkilálószert jelenléte a protokollban javítja a kezelés eredményét. Kemoterápiaként antraciklin-kombinációk (AC/EC, FAC/FEC), taxánok (paclitaxel, docetaxel), platina-származékok (cisplatin, carboplatin) és CMF (cyclophosphamid, metothrexat, 5-fluorouracil) egyaránt alkalmazhatók.
 - Az alkalmazható kemoterápiás protokoll-típusok: 1; 2; 3; 4; a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (2. táblázat).
 - A szekvenciális adagolás előnye, hogy az egyes gyógyszereket teljes dózisban adhatjuk.
 - A dózis-denz adagolással – szükség szerinti citokin (G-CSF) támogatással – a kezelés eredményessége fokozható.
 - Nagyobb (≥ 3 cm) primer tumor esetén akkor is érdemes primer szisztémás adagolású kemoterápiát (neoadjuváns javallattal) választani, ha a daganat egyébként reszekábilis, mert ha sikerül pCR-t elérni, lényegesen nagyobb az esély a hosszú távú túlélésre.
 - BRCA1-mutációt hordozó tumorok esetén platina-származékok alkalmazása is javasolható, de ez jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozható.

HER2-negatív/HR-pozitív daganatok
(„luminalis A” génexpressziós profil)

A HER2-negatív, HR-pozitív korai emlőrákok adjuváns gyógyszeres kezelésének alapvető összetevője az endokrin terápia, melyet szükség esetén kemoterápiával egészítünk ki (1. ábra – C panel).

- Az endokrin terápia sikerét előrejelző – prediktív – tényezők (a tumorjellemzők esetén többnyire a primer tumorból, ritkábban a metasztázisból):
 - ER és/vagy PR IHC: a daganatsejtek magjának festődése minél magasabb %-ban pozitív, annál inkább valószínűsíti a hormonérzékenységet (főleg 50% felett értékelhető valóban hormonszenziti-

* A luminalis B génexpressziós profilhoz sorolhatók azok a HR-pozitív, de HER2-negatív betegségek is, melyek gyorsan proliferálnak (magas Ki67, Grade III). Ezek az alkalmazott génexpressziós profil-vizsgálatokkal nagy kockázatú csoportba tartoznak, így az endokrin terápián kívül citotoxikus kezelésük is szükséges.

** Egyes vizsgálatok, pl. INT 0101 (E5188) (Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 23:5973–5982, 2005, valamint a SOFT és TEXT vizsgálatok 5 éves LHRH-analóg kezelést alkalmaznak. A St. Gallen adjuváns emlőrák-konferencia 2007-es állásfoglalása szerint bár a GnRH-analóggal végzett ovariumszuppresszió optimális időtartama nem ismert, a betegek többségénél, különösen a magas rizikójú és/vagy HER2-pozitív esetben előnyös az 5 évig tartó adagolás („a clear majority favored a period of 5 years, especially in patients at higher risk of relapse and/or with HER2-positive disease”).

tívnek). A hormonszenzitivitás csökken a következő konstellációk szerint: ER és PR+ > ER+ és PR- > ER- és PR+ (ez utóbbi entitás létezését sokan kétségbe vonják)

- alacsony grade/alacsony Ki67 IHC festődés (jól differenciált/lassan proliferáló daganat)
- speciális szövettani típus: tubularis rák, mucinosus rák, lobularis rák
- „indolens” biológiai viselkedés
- operábilis emlőrák esetén szűréssel történt felismerés
- Biztosan eltekinthetünk a HER2-negatív és HR-pozitív emlőrákos betegek kemoterápiájától, ha a daganat erősen HR-pozitív (lásd patológiai fejezet), grade I, lassan proliferál (Ki67-index \leq 15%, MAI = 1), nyirokcsomó-negatív, nincs peritumorális limfovaszkuláris/perineurális tumorsejt-infiltráció, és az invazív tumor mérete \leq 2 cm (pT1) (és alacsony a genetikai profil-vizsgálattal meghatározott kiújulási score). Kedvező kockázati besorolást jelent a fentiekén kívül, ha a pT < 15 mm, a tumor egygócú, a mammográfián nincs ún. casting meszesedés vagy high-grade DCIS komponens.
- Valamennyi adjuváns endokrin terápia jelentősen (50–70%) csökkenti az ellenoldali (hormonreceptor-pozitív) emlőrák kialakulásának kockázatát, ezért különösen viszonylag fiatal kor esetén ezt a szempontot is figyelembe kell venni a döntéskor.
- Az endokrin terápia mellett a kemoterápiát is szükségessé tevő tényezők:
 - A menstruációs státustól függetlenül nagy a kiújulás kockázata, ha:
 - alacsony (50% alatti) a HR-pozitív sejtek százalékos aránya (Allred-, Quick score), és/vagy
 - a tumor HG III-as* (differenciálatlan), és/vagy
 - gyorsan proliferál (Ki67-index > 30%*, magas MAI > 20/10 NNL), és/vagy
 - az áttétes azonos oldali hónalji vagy intramammaris nyirokcsomók száma \geq 4, és/vagy
 - jelentős a peritumorális limfovaszkuláris/perineurális tumorsejt-invázió, és/vagy
 - az invazív primer tumor nagysága \geq 5 cm (T3) és/vagy
 - a beteg életkora < 35 év.
- A bizonyosan kemoterápiát igénylő és nem igénylő csoportok között elhelyezkedő betegek emlőrákját a következők jellemzik:
 - HG II-es,
 - a proliferáció közepes (Ki67-index 16–30%),
 - a pozitív azonos oldali hónalji/intramammaris nyirokcsomók száma 1–3,
 - és az invazív primer tumor nagysága 2,1–5 cm (pT2).
 - Ezen „szürke zóna” esetében a kemoterápia javallata egyénre szabottan állapítandó meg. Ilyenkor a

következő szabály alkalmazása javasolható: három kedvezőtlen prognosztikai tényező – melyek közül kettő a „T”, „N”, „HG”, „proliferáció” klinikai változók közül kerül ki – együttes jelenléte esetén javasolt a kemoterápiás kezelés. Kemoterápia szükségességét támasztja alá, ha a daganat géneexpressziós profiljának a meghatározásakor magas a kiújulási score (recurrence score, RS). (A daganat géneexpressziós profiljának a meghatározását a világ legnagyobb részén – így hazánkban is – rutin vizsgálatként még nem alkalmazzák.)

A korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelésének további részleteit illetően utalunk a kemoterápiás, endokrin terápiai, HER2 elleni célzott terápiai alfejezetekre.

- *Premenopauza*

- Bázis szer a tamoxifen, 20 mg/nap, 5 éven át.
- A menstruáció fennmaradása esetén ezt kiegészítheti az LHRH-analóg (egyenértékű a bilaterális sebészi oophorectomia hatásával) legalább 2–3 éven át (lásd feljebb írtak).
- Az aromatázgátlók premenopauzában történő alkalmazása jelenleg nem javasolt (II. szintű evidencia). A folyamatban lévő SOFT és TEXT klinikai vizsgálatok további adatokat fognak szolgáltatni az aromatázgátló és LHRH-analóg kombinációjának premenopauzális alkalmazásáról. Megjegyzés: fokozott figyelmet érdemel a perimenopauzás/korai menopauzás nők aromatázgátló-kezelése az ilyen esetekben előforduló aromatázgátló-indukált (ösztrogén-depleció hatására bekövetkező FSH-, LH-hiperstimuláció) fokozott ovariális ösztrogénprodukciónak, ritkán akár a fertilitás visszatérésére való tekintettel. Hasonló okok miatt nem javasolható premenopauzában az aromatázgátló-kezelés önmagában.
- A tamoxifen mellékhatásai premenopauzában ritkábban jelentkeznek és más jellegűek: míg az endometrium-hatás gyakorlatilag nem jelentkezik, a trombóziskészség fokozódásával és a súlynövekedéssel számolni kell. Az LHRH-analógok kevés kivétellel azonnal amenorrhoeát okoznak és az azonnal korán beálló ösztrogénhiányos állapottal kapcsolatos mellékhatások dominálnak (hőhullám, szexuális zavarok, csonttritkulás).

- *Posztmenopauza*

- Az aromatázgátlók az összehasonlító vizsgálatokban csekély mértékben, de konzisztens módon szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyultak a tamoxifennél a relapszusmentesség és egyes vizsgálatokban a túlélés szempontjából is, ezért ha a várható mellékhatások nem ellenjavallják, ezeket választjuk (I/A szintű evidencia). A tamoxifen-terápia ugyancsak hatékony vagy önállóan, vagy az aromatázgátló-kezeléssel váltva. A gyógyszeres terápiairól az

* Ezek a daganatok gyors proliferációjuk miatt a géneexpressziós profil meghatározásakor magas kiújulási score-t adnak, és ennek megfelelően inkább a „Luminalis B” géneexpressziós profilba sorolhatók, annak ellenére, hogy HER2 negatívak. Adjuváns kezelésükkor kemoterápia, majd endokrin terápia szükséges.

- alább a későbbiekben felsorolt lehetőségek közül individuálisan (kiújulási kockázat, hormonszenzitivitás mértéke, HER2-státus, mellékhatásprofil, a beteg kívánsága alapján) választunk.
- Az aromatázgátlók mellékhatásai között leggyakoribb az ízületi fájdalom, az oszteoporózis felgyorsulása, következményes csonttörési kockázat-növekedéssel, a hüvelyi szárazság/atrófia, és ritkábban az alopecia, gasztrointesztinális mellékhatások. A tamoxifen mellékhatásai a kor előrehaladásával gyakoribbak: tromboembóliás események, súlynövekedés, nőgyógyászati panaszok (fluor, endometrium-hyperplasia, ritkán endometriumcarcinoma), stroke, ugyanakkor ritkább a kardiovaszkuláris esemény és a hiperkoleszterinémia.
 - *Az aromatázgátlók és a tamoxifen adjuváns adagolásának időbeli elrendezése*
 - 5 év aromatázgátló (anastrozol, letrozol, exemestan – utóbbi jelenleg nincs erre a javallatra törzskönyveztetve és finanszírozva)
 - 2–3 év aromatázgátló (letrozol), majd váltás tamoxifenre („szekvenciális”)
 - 2–3 év tamoxifen majd váltás aromatázgátlóra (anastrozol, exemestan vagy letrozol) („switch” illetve „szekvenciális” elrendezés – a két elnevezés az alapvizsgálatok tervezésére utal)
 - 5 év tamoxifen
 - 5 év tamoxifen vagy „szekvenciális” („switch”), majd nyirokcsomó-pozitivitás esetén folytatás legalább 4 évig aromatázgátlóval (letrozol, anastrozol) mint „kiterjesztett” adjuváns elrendezés (utóbbi jelenleg nincs törzskönyveztetve és finanszírozva)
 - Leghatékonyabbnak az adjuváns endokrin terápia kezdetén megkezdett aromatázgátló alkalmazás tűnik, mely vagy 5 éven át, vagy 2–3 éven át folyik, utóbbi esetben a terápia tamoxifennel folytatódik (szekvenciális terápia). A szekvenciális illetve switch elrendezés a tamoxifen-monoterápiához képest effektívebbnek bizonyult, és különösen előnyösnek tűnik olyan esetekben, amikor az endokrin terápia kezdetén még nincs stabil menopauza.
 - *Adjuváns endokrin terápia hormonreceptor-pozitív DCIS esetén*
 - Premenopauzás és menopauzás betegeknél egyaránt alkalmazható 20 mg tamoxifen 5 éven át. Célja a lokális kontroll javítása; a metakrón emlőrák-megelőző (prevenációs) hatás jelentősége egyénileg változik.

A HELYILEG ELŐREHALADOTT EMLŐRÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA

A helyileg előrehaladott (gyulladásos, vagy nem gyulladásos) emlőrák eleve irrezekábilis, így elsődleges te-

rapiája a gyógyszeres kezelés, melyet sikeres esetben (így a javallat neoadjuváns minősítésével) műtét követ, és azt megelőzően vagy gyakrabban azt követően sugárkezelés egészíti ki. A sikeres műtét után további adjuváns gyógyszeres kezelés javasolt, amennyiben a tervezett összesen 6–8 ciklus kemoterápiát a beteg nem kapta meg a műtét előtt. A kemoterápia és az endokrin kezelés alkalmazásának alapelvei azonosak az adjuváns kezeléseknél megfogalmazottakkal. Az utóbbi időben elfogadottá vált, hogy a primer kemoterápiát – egyértelmű progresszió, nem tolerálható mellékhatás hiányában – legalább 3 hónapig (legalább 4 ciklus kezelésig) alkalmazni kell. Az ekkor elvégzett kontroll, összehasonlító képalkotó vizsgálatok eredménye alapján dönthető el a megkezdett kezelés további folytatása, vagy nem elégséges javulás, illetve progresszió esetén nem keresztrezisztens kemoterápiás szerre történő váltás, vagy a sikertelennek minősülő neoadjuváns kezelést követően reszekabilitás esetén műtét.

- A HER2-pozitív helyileg előrehaladott emlőrák primer szisztémás kemoterápiája antraciklin- és/vagy taxán-alapú kezelés (pl. FAC/FEC, paclitaxel, docetaxel, AT, TAC). Az antraciklin- és taxán-alapú kezelések szekvenciálisan vagy egyidejű kombinációban alkalmazhatók, dózis-denz adagolással hatékonyságuk fokozható. A primer szisztémás kemoterápiával kombináltan adott trastuzumab a kezelés eredményességét előre jelző pCR-ek arányát számos klinikai vizsgálat eredményei szerint jelentősen fokozza, ezért világszerte széles körben alkalmazzák, és az NCCN Guideline is ajánlja (I/B szintű evidencia). A trastuzumab-kemoterápia kombináció, illetve a trastuzumab-monoterápia neoadjuváns kezelésként jelenleg nincs törzskönyveztetve és Magyarországon nem finanszírozott.
- Alkalmazható kemoterápiás protokoll-típusok: 1; 2; 3, a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (2. táblázat).
- A tripla-negatív helyileg előrehaladott emlőrák primer szisztémás kemoterápiája megegyezik az adjuváns kemoterápiával (lásd ott).
- A HER2-negatív, HR-pozitív helyileg előrehaladott emlőrák primer szisztémás kemoterápiája antraciklin- és/vagy taxán-alapú, és általában megegyezik a hasonló biológiai tulajdonságú korai emlőrákok adjuváns kemoterápiájával. A daganat helyileg előrehaladott, irrezekábilis voltára tekintettel itt a primer szisztémás gyógyszeres kezelés alapja a kemoterápia, és ha az sikeres, az endokrin kezelésre általában csak a műtétet követően, adjuváns terápia-ként kerül sor.
- Primer endokrin terápia javallata: ha a kemoterápia ellenjavallt (kísérőbetegség, idős kor), ha a beteg azt visszautasítja, vagy ha a tumor viselkedése indolens és nagymértékben endokrinérzékeny; ilyenkor posztmenopauzában neoadjuváns aromatázgátló-kezelés adható. Hatását lassabban fejti ki, mint a primer szisztémás kemoterápia a kemoszen-

3. táblázat. A metasztatikus emlőrák

Rizikó mértéke	Alacsony	Magas
Hormonreceptor-státus	Pozitív (ER-poz., PR-poz.)	Negatív (ER-neg., PR-neg.)
HER2-státus	HER2-neg	HER2-poz.
Betegségmentes időszak	> 2 év	< 2 év
Metasztázisok száma	Korlátozott	Kiterjedt
A metasztázisok helye	Csont/lágyrész	Visceralis
Vitális szerv érintettsége	Nincs	Igen
Megelőző adjuváns kezelés	Nem	Igen
Megelőző kezelés a metasztázis miatt	Nem	Igen

- zítív tumoroknál, és a fizikális vizsgálattal is észlelhető megindult tumorregresszió ellenére hosszasan (6–12 hónap) szükséges alkalmazni a kívánt hatás eléréséhez. Aromatázgátlók premenopauzában jelenleg törzskönyvezés és finanszírozás hiányában nem adhatók.
- Ha a primer szisztémás terápiát követően az emlőműtét megtörtént, a jó hatású endokrin terápiát a műtét után is folytatni kell, a műtét előtti kezelést is figyelembe véve összességében 5 éven át, majd kiegészíthető további 5 éves kezeléssel. („kiterjesztett” endokrin terápia; Magyarországon további 3–4 év kezelés törzskönyvezett és finanszírozott). Összességében azonban a primer szisztémás endokrin terápia alkalmazásának alapelvei nem kellően kiforrottak.
 - A sugárterápia a helyileg előrehaladott emlőrák kezelésének nélkülözhetetlen komponense (lásd a sugárterápiás fejezetet).

A HELYILEG KIÚJULT (LOKÁLISAN RECIDIVÁLT) EMLŐRÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA

- Lokális recidíva esetén az alapkezelés sebészi, amennyiben a helyileg kiújult daganat R0 reszekciója lehetséges.
- A sugárkezelés lehetősége a korábban (adjuváns terápiaként) alkalmazott sugárdózistól függ (lásd a sugárterápiás fejezetet).
- Gyógyszeres kezelésként HR-pozitív lokális recidíva esetén endokrin terápia (váltás) szükséges, ennek lehetőségei hasonlóak a IV-es stádiumú betegség kezeléséhez (lásd ott).
- A kemoterápia javallatára vonatkozóan értékelhető klinikai vizsgálati eredményt eddig nem publikáltak, így az egyéni mérlegelés tárgya. A kemoterápia és az endokrin terápia alkalmazásának szempontjai az adjuváns kezelésnél írtakkal megegyeznek. Ha a patológiai lelet, ill. a daganat biológiai tulajdonságai

nagy kiújulási kockázatra utalnak, érdemes kemoterápia adását mérlegelni.

- HER2-pozitív lokális recidíva esetén, bár az alapvető onkológiai szemlélet és a józan ész trastuzumab (és kemoterápia) adása mellett szól, ez a kezelés ebben a helyzetben jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott.

A TÁVOLI ÁTTÉTES (IV-ES STÁDIUMÚ) EMLŐRÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA

A metasztatikus emlőrák kezelése jelenlegi ismereteink szerint palliatív kezelésnek tekintendő. Célja a túlélés meghosszabbítása, a progresszió lassítása, a tünetek megszüntetése / mérséklése – mindez az életminőség legjobb szinten való megőrzésével. Ezért fokozott súllyal kell tekintetbe venni a kezelés okozta mellékhatásokat. Kemoterápiával általában a magas rizikójú, gyorsan progrediáló daganatban szenvedő betegeket érdemes kezelni. A rizikóbecslés módját a 3. táblázat mutatja be. A rizikóbecslés alapján dönthetjük el, hogy a metasztatikus betegséget „békésnek”, vagy „agresszívnek” tekintjük (4. táblázat). Az alacsony kockázatú csoportban, ameddig a hormonális lehetőségek ki nem merültek, endokrin terápia javasolt. Ezt követően, amennyiben a betegség rizikója magassá vált, és feltételei fennállnak, kemoterápia következik.

- Nem eldöntött kérdés, hogy a választható gyógyszereket szekvenciális monoterápiák, vagy kombinált

4. táblázat. A kezelés agresszivitása a rizikó alapján

Nem agresszív („békés”) kezelés	Agresszív kezelés
Alacsony rizikójú betegség	Magas rizikójú betegség
Kisszámú (akár visceralis) észlelhető áttét	Kiterjedten megjelenő metasztázisok
Relatív tünetmentesség	Jelentős klinikai tünetek
Rossz általános állapot	Megfelelő általános állapot

kezelés formájában adjuk-e. Véleményünk szerint metasztatikus második választású kezelést követően lehetőleg ne, vagy csak nagyon indokolt esetben alkalmazunk kombinált citotoxikus kezelést.

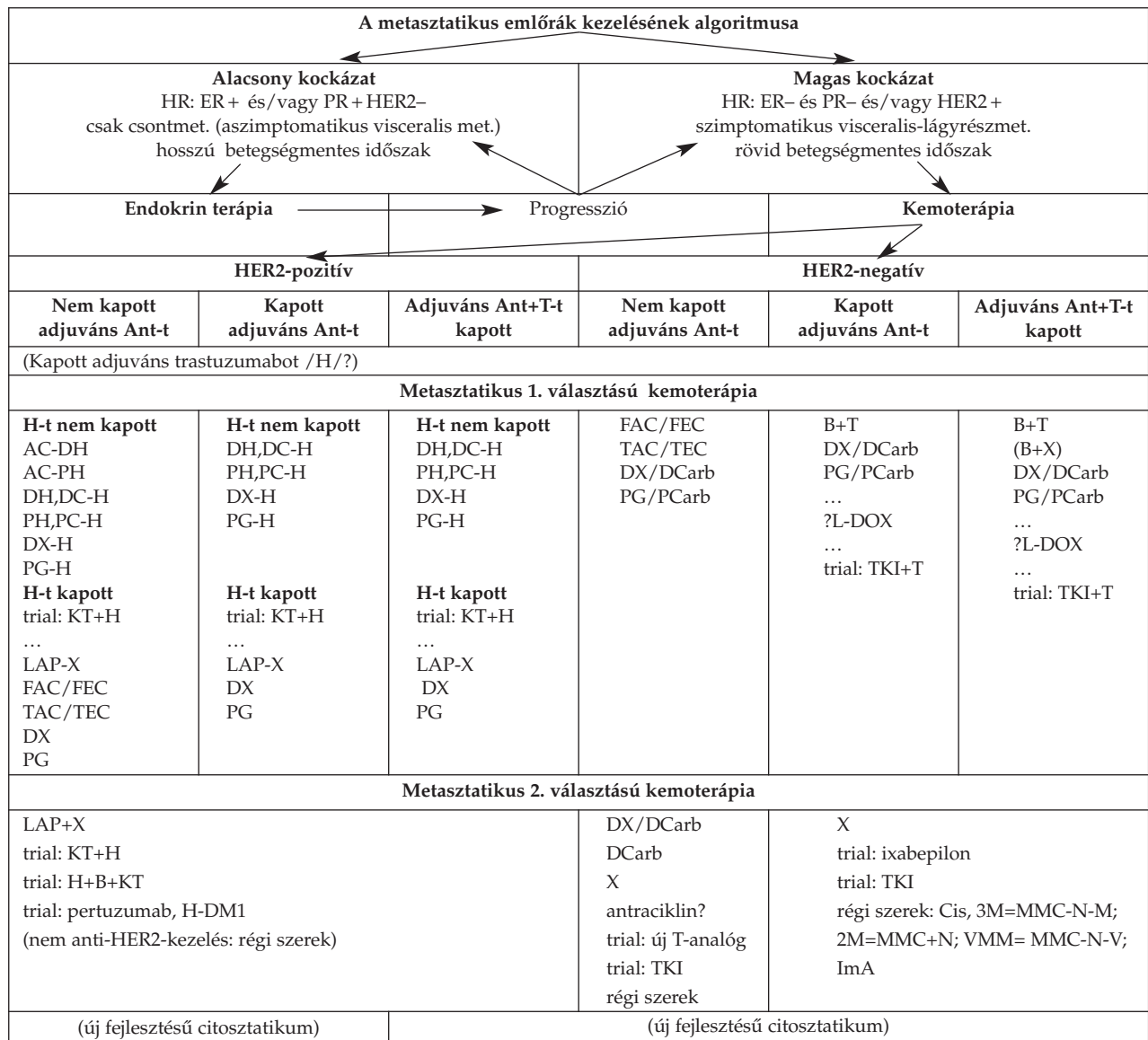
- Lassan progrediáló betegség esetén lehetséges a kezelés folytatása, de szüneteltetése is, ugyanakkor elkerülendő az elkapkodott gyógyszerváltás. Válogatott esetekben, kellő mérlegelés után a korábban alkalmazott citotoxikus szerek visszaadhatók (reindukció).
- Jó állapotú betegek esetén célszerű szorgalmazni a gyógyszervizsgálatokban való részvételt, mindenkor a beteg érdekeinek a szolgálatában.

A metasztatikus emlőrák kezelési algoritmusában az 1. és 2. választású kezeléseket tüntettük fel. A kezelések hierarchikus csoportosításának legfelső szintjén a

HER2-státus áll, majd a korábban adjuvánsan kapott kezelési protokoll következik. Ez jellemzően három csoportba sorolható: 1. nem antraciklin-tartalmú; 2. antraciklin-tartalmú; 3. antraciklin- és taxántartalmú kezelések. E három csoporton belül a protokollok a HER2-pozitív esetekben aszerint változnak, hogy a beteg kapott-e adjuváns trastuzumabot, vagy sem. A metasztatikus második választású kezelés megválasztása attól is függ, hogy mit nem kapott még a beteg, illetve, hogy milyen lehetséges gyógyszervizsgálat érhető el.

A metasztatikus emlőrák kezelésének algoritmusát az 1. és 2. választású kezelésig az 2. ábra mutatja be. A protokollokat illetően utalunk az 5. táblázatra.

A HER2-pozitív távoli áttétes emlőrák elsővonalbeli kemoterápiája a paclitaxel vagy docetaxel, trastuzumab-bal kombinálva (3. ábra A1 panel). A paclitaxelt hetente, a



KT = kemoterápia; A = doxorubicin, adriamycin; E = epirubicin, epi-adriamycin; L-DOX = liposzomális doxorubicin; F = 5-fluorouracil; C = cyclophosphamid; Carb = carboplatin; Cis = cisplatin; T = taxán; D = docetaxel; P = paclitaxel; X = capecitabin; G = gemcitabin; M = methotrexat; MMC = mitomycin-C; N = mitoxantron; V = vinblastin; Vnb = vinorelbin; Eto = etoposid; I = ifosamid + (m) = mesna H = trastuzumab; LAP = lapatinib; B = bevacizumab; TKI = tirozinkináz-inhibitor

2. ábra. A metasztatikus emlőrák kezelésének algoritmusa

HER2+		HER2-		
Kemoterápia + trastuzumab ± endokrin terápia a HR-státustól függően		HR- (tripla-negatív) Kemoterápia + bevacizumab	HR+	
<i>Első választás</i>				
<i>Kemoterápia</i> PAC hetente vagy DOC három hetente, általában vagy progresszióig, vagy nem tolerálható toxicitásig, vagy ismételten bizonyított betegség stabilizálódásig*	<i>Trastuzumab</i> PAC-lel hetente vagy DOC-lel három hetente, ha a kemoterápiát nem progresszió miatt fejezzük be, utána monoterápiaként folytatva háromhetente progresszióig	Kombinált (duplet/triplet) kemoterápia vagy taxán (PAC/DOC)* + bevacizumab első választásként, amennyiben a bevacizumabnak nincs ellenjavallata	Szekvenciális endokrin terápia, ha: – a recidíváig eltelt idő hosszú (nincs gyors progresszió) és – nincs számottevő zsigeri áttét (csak bőr, lágyrész, csont) és – nincs onkológiai sürgősség Mi legyen az első választású endokrin terápia? Posztmenopauza: AI, TAM? Premenopauza: TAM ± GnRH-analóg	<i>Kemoterápia</i> – Gyors progresszió – Jelentős zsigeri áttétek – Onkológiai sürgősség – Első választásként antraciklin- vagy taxán-alapú kemoterápia, az esetleges adjuváns kezeléstől is függően. Első választásként PAC + bevacizumab is adható.
<i>Második választás</i>				
capecitabin + lapatinib	trastuzumab progresszió túl?*	antraciklin-, CPA-, platina-alapú kemoterápiák	endokrin terápia váltás	további választású kemoterápia, pl. capecitabin
<i>Harmadik stb. választás</i> nincs konszenzus – kemoterápia-váltás	anti-HER2 terápia?			
A2 panel		B panel	C panel	

*További lehetséges okok: interkurrens betegség, a beteg beleegyezésének visszavonása stb.

**jelenleg „off-label”

Megjegyzés: Ha a betegnek első választásként a kemoterápia ellenjavallt vagy nem fogadja el és a daganat HR+, AI+trastuzumab vagy lapatinib adható első választásként.

AI=aromatázinhibitor; ANA=anastrozol; LET=letrozol; TAM=tamoxifen; PAC=paclitaxel; DOC=docetaxel; CPA=cyclophosphamid; MTX=metotrexat

3. ábra. A IV. stádiumú emlőrák gyógyszeres kezelése – A, B, C panel

docetaxelt 3 hetente adjuk trastuzumabbal. A kemoterápiát vagy progresszióig, vagy nem tolerálható toxicitásig folytatjuk, illetve, ha a betegség az ismételt kontroll vizsgálatok szerint stabilizálódott (azaz nem rosszabbodik), szüneteltethetjük – ilyenkor a trastuzumabot monoterápiaként folytatjuk 3 hetente adva progresszióig. A trastuzumab-kezelést legalább a betegség progressziójáig kell folytatni, mindazonáltal egyre több adat szól amellest, hogy ezt követően is érdemes adni (I/B szintű evidencia, mely indikáción kívüli – „off label” – javallat, ami jelenleg Magyarországon nem finanszírozott). Ha a betegnek első választásként a kemoterápia ellenjavallt vagy nem fogadja el és a daganat HR+, AI+trastuzumab vagy lapatinib adható első választásként.

– Progresszió esetén második választásként jelenleg az egyetlen törzskönyvezett és finanszírozott kezelés a capecitabin-lapatinib (3. ábra A2 panel) (II. evidencia - szint). A lapatinib olyan HER2-pozitív metasztatikus betegeknek adható, akik korábban antraciklin, taxán és metasztatikus betegségben alkalmazott trastuzumab-kezelés után/mellett progrediáltak.

- A lapatinib leggyakoribb mellékhatása a hasmenés és a bőrkiütés. Bár a hepatopátia előfordulása viszonylag ritka, a májfunkciók (a transzaminázok, a bilirubin- és alkalikus foszfatáz-értékek) rendszeres ellenőrzése szükséges. Lapatinib-kezelés során a trastuzumabhoz hasonlóan három havonként, vagy amikor klinikailag indokolt, BKEF-mérés javasolt, a QT-megnyúlás ellenőrzésére EKG kontrollal kiegészítve. A lapatinib a CYP3A4 enzimrendszeren bomlik le, ezért számos gyógyszerrel interakcióba léphet, erre érdemes odafigyelni, ezért a kiegészítő (nem onkológiai) gyógyszerelés áttekintése javasolt. A lapatinib kis molekulatömegének köszönhetően átjuthat a vér-agy-gáton, ezért a jövőben az agyi metasztázisok kezelésében fontos szerepet kaphat, s jelenleg is társjavallatként értékelhető.
- További progresszió esetén a gyógyszeres kezelés egyedi mérlegelés tárgya. Harmadik stb. vonalban adhatunk olyan kemoterápiákat (inkább monoterápiaként szekvenciálisan, mint kombinációban), melyeket a beteg korábban nem kapott. Megfelelő idő

5. táblázat. Az alkalmazható protokollok: NCCN guideline, AdjuvantOnline® alapján

Protokoll neve	Primer szisztémás	Adjuváns	Meta-sztatikus vonal (I-II-III)			Generáció Adjuvant Online®	Evidencia-szint	OEP megfelelő száma	Referencia	Megjegyzés
AC		+	+	+	+	I	I-a	7248	3-6	
Liposzomális A-C					+			7308	7, 8	metasztatikus, elsővonalbeli, fokozott kardiiovaszkuláris kockázata - tú betegek kezelésére; max. 8 ciklus.
EC		+	+	+	+	I	I-b	7236, 7254	9	
FAC/CAF	+	+	+	+	+	II	I-b	7237, 7247	10-13	
FEC/	+	+	+	+	+	I-II	I-b	7238, 7255	14-22	FE(50)C = I. generációs; FE(100)C = II. generációs
CEF								7274		
FE(120)C										
CAV								7091		
AI(m)								7153, 7154, 7156		
AVnb / EVnb								7261, 7262		
AEto								7215		
PA/PE								7243/7244	23, 24	
DA/DE								7246/7245	25, 26	
TAC/TEC	+	+	+	+	?	III.	I-a	7277	27, 28	
AC-P (q2w)	+	+				III.	I-a	N.A.		„dózis-denz”
AC-D q3w	+	+				II-III	I-b		29	
AC-P q3w	+	+				II-III	I-b		30-32	
TC		+	+	+	+	II	I-a	N.A.	33, 34	
CMF		+	+	+	+	I	I-b	7235/7925	klasszikus: 35, 36 módosított:37	
NI(m)								7239		
NMmc ('2M')								7263		
MNMmc ('3M')								7240		
MN								7241		
FMmc								7579		
VMmc								7251		
AC q2w-P		+				III	I-b			
FE(100)C-D	+	+				III	I-b	7278, 7279	38	
FE(90)C-Pq1w	+					III			39	
DX			+	+	+		2A-a	7140	40	
PG			+	+	+		2A-a	7018	41	
PCarb			+	+	+		2A-a	7099		
								7168		
								7385 (heti)		
PCis								7369		
DCarb			+	+	+		2A-a	7250		
								7386 (heti)		
DCis								7059, 7249		
I(m)Carb				+	+			7302		
CCis / CCarb				+	+			7347/7333		
CEto				+	+			7341		
CisEEto				+	+			7345		
CisEC								7402		
CisEF								7360		

Protokoll neve	Primer szisztémás	Adjuváns	Meta - sztatikus vonal (I-II-III)	Generáció Adjuvant Online®	Evidencia-szint	OEP megfelelő száma	Referencia	Megjegyzés
AC-PH		+		N.A:	I-a	N.A.		
TCH		+		N.A:	I-a	N.A.		
DH-FEC		+		N.A:	I-b	N.A.		
DH			+	N.A:	2A-b	7020, 7021 7066, 7067	42	
PH			+			7069, 7070 7118 7135, 7136		
AC-DH		+		N.A:	I-b	N.A.		
PH-CEF-H	+			N.A:	I-a	N.A.		
PH /			+			7394/7395		telítő/ fenntartó
DH			+			7398/7399		telítő/ fenntartó
VnbH							43	
XH			+					nincs M törzskönyv
XL			+ +					OEP egyedi finanszírozás
Monoterápiák			+ + +		2A (B)			
A						7922/7903		heti/3 heti
E						7923/7915		heti/3 heti
P						7103/7920	44-49	heti/3 heti
D						7119/7921	50-55	heti/3 heti
F						7924		heti
X			+ + +			7019	56, 57	
G						7053	58	
Vnb			+ +			7196	59-63	
N						7216	64	
Eto								
H						7068 7138 7566/7567	65, 66	telítő/ fenntartó

Megjegyzés: Magyarországon csak a törzskönyvezett protokollok alkalmazhatóak rutinszerűen. Kivételes, egyedi esetekben az OGYI-tól egyedi méltányossági kérelemmel szerezhető engedély, az indikáción kívüli („off-label”) alkalmazáshoz. Az OEP csak a finanszírozási protokollban engedélyezett kezeléseket finanszírozza.

A = Doxorubicin, Adriamycin; E = epirubicin, epi-adriamycin; F = 5-fluorouracil; C = cyclophosphamid; Carb = carboplatin; Cis = cisplatin; D = do-cetaxel; P = paclitaxel; X = capecitabin; G = gemcitabin; M = methotrexat; MMC = mitomycin-C; N = mitoxantron; V = vincristin; Vnb = vinorelbin; Eto = etoposid; I = ifosfamid+(m) = mesna; H = trastuzumab; L = lapatinib

Az AdjuvantOnline® használja az I-II-III. generációs protokollok fogalmát, melyek között kb. 30-35%-os HR-javulás mutatható ki.

eltelte után valamelyik korábban sikeres kemoterápia ismételt alkalmazása (reindukciója) is szóba jöhet. Bár az összes ez irányú eddigi vizsgálat – és a józan ész – szerint a HER2-ellenes terápia progresszió túl folytatása előnyös lehet, jelenleg minden ilyen kezelés indikáción kívülinek („off-label”) minősül, és sem törzskönyvezve, sem finanszírozva nincs.

- Abban a helyzetben, amikor a IV. stádiumú HER2-pozitív emlőrákos beteg korábban már részesült adjuváns trastuzumab-kezelésben, és a betegség eközben vagy ezután progrediált, jelenleg HER2-gátló kezelés adására törzskönyvezett és finanszírozott le-

hetőség nincs. Ilyenkor jelenleg sem a trastuzumab progresszió túl adása, sem reindukciója, sem az első vonalbeli lapatinib-kezelés nem törzskönyvezett és nem finanszírozott. Ezeket a betegeket legcélszerűbb klinikai vizsgálat keretében kezelni.

- Ha a HER2-pozitív áttétes daganat egyidejűleg HR-pozitív, endokrin terápiát is adunk (olyan időszakban, mikor kemoterápiát nem alkalmazunk). Hormonreceptor-pozitív daganat esetén a HER2-gátló kezelés (trastuzumab, lapatinib) nem szteroid aromatázgátlóval (anastrozol vagy letrozol) is kombinálható (3. ábra A1-2 panel) (II. evidenciaszint).

A *tripla-negatív* távoli áttétes emlőrák ajánlott gyógyszeres kezelése első választásként taxán-kemoterápia bevacizumabbal kombinálva (3. ábra B panel).

- Bár mind a paclitaxel-bevacizumab, mind a docetaxel-bevacizumab kombináció törzskönyvezett, jelenleg csak az előbbi a finanszírozott.
- Ha a bevacizumab adása ellenjavallt, vagy a beteg nem fogadja el, a kemoterápia lehetőségei hasonlóak a korábbi stádiumú betegségben alkalmazhatókkal. Természetesen figyelembe kell venni, hogy adjuváns kemoterápiaként (amennyiben erre sor került) a beteg milyen kemoterápiás szereket kapott. Második stb. vonalbeli kezelésként az előbbi szempontok figyelembevételével további kemoterápia alkalmazható.

A *HER2-negatív, HR-pozitív* távoli áttétes emlőrák gyógyszeres kezelésének egyik lehetősége az endokrin terápia, melyet mindaddig alkalmazhatunk, amíg a betegség nem gyors progressziójú. (Ennek feltételei: relapszus esetén hosszú a relapszusmentesség a primer tumor ellátását követően, illetve jó a terápiás válasz és hosszú progressziómentesség megelőző palliatív célú endokrin terápia hatására, az adjuváns kezelés befejezésétől a távoli áttét kialakulásáig több mint 1 év telt el, nincs számottevő zsigeri áttét [csak bőr, lágyrész, nyirokcsomó, csont], nincs onkológiai sürgősség, és a beteg életkora ≥ 35 év.) Ilyenkor mindaddig szekvenciális endokrin terápiát adunk, amíg a betegség nem válik endokrinrezisztenssé.

- Posztmenopauzában első választásként kezdetünk nem szteroid aromatózsgátlóval (letrozol vagy anastrozol), melynek hatékonysága felülmúlja a tamoxifénét, mindazonáltal a mellékhatásprofil figyelembevételével választhatjuk a tamoxifént is (pl. eleve fennálló jelentős oszteoporózis vagy hiperkoleszterinémia/hiperlipémia esetén).
- Progresszió esetén aromatózsgátló helyett tamoxifént, vagy tamoxifén helyett aromatózsgátlót adhatunk és áttérhetünk szteroid aromatózsgátlóra (exemestan) vagy ún. „tisza antiösztrogén”, szelektív ösztrogénreceptor „downregulator” (SERD) fulvestrantra is. Randomizált klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a modern hormonterápiás lehetőségek (a nem szteroid szerkezetű aromatózsgátlók, mint az anastrozol és a letrozol után a szteroid szerkezetű exemestan, a nem szteroid tamoxifén és a szteroid szerkezetű fulvestrant) gyakorlatilag egyenértékűek, és a hosszan tartó endokrin terápia során a kezelési folyamatba progresszió esetén szabadon beilleszthetők. (Jelenleg a fulvestrant az alábbi feltételek fennállása esetén rendelhető: lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonreceptor-pozitív emlőrákban, tamoxifén és aromatózsgátló – vagy ha a beteg korábban tamoxifént nem kapott, aromatózsgátló – kezelés után bekövetkező progresszió.) A nagy dózisu gestagen terápia mind hatékonysága, mind mellékhatásai miatt a lehetőségek sorában az utolsó helyre került.

- Premenopauzában az endokrin terápia tamoxifén±GnRH-analóg formájában javasolt.
- Ha a kemoterápia elkerülhetetlen (az adjuváns kezelés befejezését követően a betegség 1 éven belül progressziót, ha jelentős, tüneteket is okozó zsigeri áttétek észlelhetők, ha onkológiai sürgősség áll fenn, vagy ha a beteg 35 évnél fiatalabb), első választásként önmagában vagy bevacizumabbal kombináltan alkalmazhatjuk (3. ábra C panel).
 - Ilyenkor agresszív kórkép esetén az első választású gyógyszeres kezelés (a tripla-negatív betegséghez hasonlóan) lehet taxán + bevacizumab, vagy csak kemoterápia (pl. gemcitabin + paclitaxel, capecitabin + docetaxel, FAC/FEC, AT, TAC stb.) figyelembe véve a korábbi adjuváns kemoterápiát.
- Progresszió esetén második és további választásként olyan kemoterápiákat alkalmazhatunk, melyeket a beteg korábban nem kapott, vagy kellő idő eltelte után valamely korábban sikeres kemoterápia reindukciója is szóba jön. A többedik vonalbeli kezelések megválasztásánál fokozottan figyelembe kell venni a beteg életminőségét, és az alkalmazott kezelés mellékhatásprofilját.

SZUPPORTÍV TERÁPIA

Emlőrák kezelésében kemoterápia alkalmazására gyakran sor kerül. A kemoterápia leggyakoribb mellékhatása a vérképzés gátlása. A fehérvérsejtképzésre való hatás leukopéniát, neutropéniát eredményezhet, a vörösvérsejtképzés gátlása anémia kialakulásához vezethet, ritkábban trombocitopénia is kialakulhat.

Az előrehaladott betegség, illetve az agresszív gyógyszeres kezelés étvágytalansághoz, fogyáshoz, leromláshoz vezet.

A szupportív beavatkozások célja az emlőrák által okozott tünetek, panaszok megelőzése vagy kezelése, illetve a terápiás szövődmények megelőzése, mérséklése.

Neutropénia

Az emlőrák kezelése során alkalmazott kemoterápiás protokollok a tapasztalatok alapján különböző gyakorisággal okozhatnak neutropéniát, illetve lázzal kísért neutropéniát. A neutropénia egyrészt a dózisintenzitás csökkenésének, másrészt a lázzal kísért neutropénia miatt a túlélés csökkenésének a veszélyével járhat. A lázzal kísért (febrilis) neutropénia (FN) legfontosabb rizikófaktora:

- a beteg kora (65 évesnél idősebb korban a rizikó nagyobb) – I. szintű evidencia
- az alkalmazott kemoterápia összetétele és dózisa – I. szintű evidencia
- a daganatos betegség stádiuma (előrehaladott stádiumban nagyobb) – II. szintű evidencia
- a korábbi kemoterápiás kezelések során kialakult FN epizód – II. szintű evidencia

Egyéb faktorok

- csontvelő-érintettség miatt fennálló neutropénia
- infekció
- friss sebészeti beavatkozás
- rossz általános állapot, beszűkült vese- és májfunkció

A kemoterápia következtében kialakult neutropénia kezelésére, megelőzésére granulocita-kolóniasztimuláló faktorok (G-CSF) – filgrastim, pegfilgrastim – alkalmazására van lehetőség.

A filgrastim plazmafelezési ideje mintegy 3 óra, így naponta kell alkalmazni subcutan injekcióban. A filgrastim a neutrofil granulociták számának dózistól függő mértékű emelkedését eredményezi, melyet a neutrofilszám normalizálódásáig (általában 3–5 napig) kell alkalmazni naponta. A következő ciklus kemoterápiát nem célszerű a filgrastim-kezelés után közvetlenül megkezdeni.

A pegfilgrastim tartós hatású, a neutrofilszámot ugyanolyan módon emeli, mint a filgrastim. Eliminációját a keletkezett neutrofil granulociták végzik. A mielotoxikus kemoterápia befejezése után 24–48 órával 1 amp. pegfilgrastim subcutan injekció adása javasolt. A pegfilgrastim nem akadályozza meg a neutropénia kialakulását, de lerövidíti a neutropénia időtartamát, így előzi meg a FN kialakulását és biztosítja a következő ciklus kemoterápia kezdetére a megfelelő granulocitaszámot. A filgrastim a kemoterápia után aktuálisan kialakult neutropénia kezelésére, míg a pegfilgrastim a neutropénia-profilaxisra alkalmasabb.

G-CSF profilaxis (pegfilgrastim) javallatának megállapításakor figyelembe kell venni:

- a kemoterápia várható FN-rizikóját
- a beteg individuális rizikófaktorait (életkor, általános állapot, daganatos betegség stádiuma, kísérő betegségek, máj- és vesefunkció stb.)
- korábbi FN előfordulását

A lázzal járó neutropénia rizikója elsősorban a választott kemoterápiától függ. A tapasztalatok alapján az egyes kezelési protokollok esetében a FN rizikója:

- G-CSF profilaxis javasolt: FN-rizikó nagyobb mint 20%: AC-T; AT; TAC; P-AC, dózis-denz FEC kemoterápia esetén
- Egyéni mérlegelés javasolt: FN-rizikó 10–20%: AC; T monoterápia; XT; EC; FEC120 kemoterápia esetén, valamint 65 év feletti életkor, rossz általános állapot, előrehaladott daganatos betegség, súlyos kísérő betegségek, friss műtét, csontvelő daganatos érintettség, rossz tápláltsági állapot, anémia, kombinált kemoterápia esetén
- G-CSF profilaxis nem javasolt: FN-rizikó kisebb, mint 10%: CMF; FAC50; A-P-C; EC; FEC90 kemoterápia esetén

Antibiotikum profilaxis rutinszerű alkalmazása nem javasolt. Acut myeloid leukaemia vagy myelodysplasia potenciális rizikója miatt adjuváns kemoterápia eseté-

ben G-CSF profilaxis alkalmazása csak alapos megfontolás után javasolt.

Anémia

A vérszegénység a szolid tumor miatt kezelt betegek 13–78%-ában fordul elő. Egy európai felmérés szerint a daganatos betegek leggyakoribb panasza a vérszegénységre visszavezethető gyengeség. A vérszegénység a szubjektív panaszok mellett a betegség prognózisát is kedvezőtlenül befolyásolja.

Daganatos betegeknél az anémia oka lehet:

- maga a daganatos betegség
- kemoterápia
- sugárkezelés
- egyéb okok: vérzés, hemolízis, vashiány, alultápláltság, veseelégtelenség, örökletes tényezők

A vérszegénység kezelésére több lehetőség áll rendelkezésre:

- transzfúzió
- vaspótlás (iv. alkalmazás javasolt)
- megfelelő táplálkozás
- erythropoiesist stimuláló szerek (ESA)
- a daganatos alapbetegség kezelése
- az anémiát közvetlenül kiváltó ok megszüntetése (pl. vérzéscsillapítás)

Daganatos betegeknél a transzfúzió rizikójának csökkentése érdekében csak az adott beteg számára választott vérvérvétel adása javasolt. Transzfúziót elsősorban súlyos tüneteket okozó, vagy gyorsan kialakuló anémia esetében szükséges adni. A transzfúzió számos rizikóval jár, ezeket illetően utalunk a megfelelő szakirodalomra. A transzfúzió rizikói miatt az anémia megszüntetésében más módszerek alkalmazásának igénye merült fel.

Az erythropoiesist stimuláló szerek (ESA: erythropoietinek) alkalmazása veseelégtelenségben, hemodialízisre szoruló betegben hatékonyan megelőzi az anémia kialakulását, így az onkológiában is széles körben alkalmazni kezdték.

Az EPO ESA-val végzett megfelelően kontrollált, randomizált vizsgálatok meta-analízise alapján megállapították, hogy nincs összefüggés az aktuális alkalmazási előírások figyelembevételével végzett ESA-kezelés és a halálozás, illetve a betegség progressziója között. Amennyiben a hemoglobincélérték 120,0 g/l, az EPO ESA alkalmazása nem befolyásolta a betegek progressziómentes- és teljes túlélési idejét, a tumorválaszarányt. Az EPO csökkentette a transzfúzióigényt és a Hb-érték növelése útján javította a betegek életminőségét.

Az erythropoietinek alkalmazására nemzetközi irányelveket dolgoztak ki, ezek alapján:

1. Erythropoietin-kezelés csak kemoterápia által okozott anémia esetében javasolható.

2. Kuratív céllal végzett (pl. adjuváns) kemoterápia esetén az ESA-kezelés csak óvatos megfontolás után javasolt (NCCN Guideline szerint kuratív kezelés esetében ESA nem javasolt, Magyarországon jelenleg nem finanszírozott).
3. Az EPO-kezelés célja a transzfúzióigény csökkentése és az életminőség javítása.
4. Az EPO-kezelés csak tüneteket okozó anémia esetében javasolható, amennyiben a hemoglobintérték $< 100,0$ g/l
5. A hemoglobin-célérték $120,0$ g/l elérésekor az EPO dózisát 25–50%-kal csökkenteni kell, vagy a kezelést fel kell függeszteni.
6. Amennyiben a hemoglobintérték 4 hét alatt több mint 20 g/l-rel emelkedik, az EPO dózisát 25–50%-kal csökkenteni kell.
7. Amennyiben 8–9 hét alatt a hemoglobinszint emelkedése nem éri el a 10 g/l értéket, az EPO-kezelés hatástalan, be kell fejezni.
8. Az ESA-kezelést vaspótlással ki kell egészíteni – intravénás vasbevitel javasolt.
9. A kemoterápia befejezése után 4 héttel az EPO-kezelés elhagyása javasolt.
10. ESA alkalmazása nem javasolt
 - ESA-túlérzékenység
 - nem kontrollált magas vérnyomás esetén
 - tromboembólia-rizikó esetén az ESA-kezelés fokozott óvatosságot igényel
11. Nincs érdemi különbség az egyes erythropoetinkészítmények (EPO α , EPO β , Darbepoetin α) hatása között.

Cachexia

A daganatos betegséget gyakran kíséri fogyás, ami sokszor a betegség első tünete is lehet. A testsúlyvesztés hátterében számos ok állhat (pl. aspecifikus daganattünetként értékelhető étvágycsökkenés; táplálkozást nehezítő mechanikai ok – szájüregi-, garat-, nyelőcsőtumor esetén; emésztés és táplálékfelszívódás zavara; anyagcsere-változások; daganatellenes kezelés által okozott étvágycsökkenés; táplálkozási zavarok stb.). A fogyás, a cachexia befolyásolja a beteg életminőségét és a daganatellenes kezelés alkalmazhatóságát, hatékonyságát. A daganatos betegek szupportív kezelésének fontos eleme a fogyás, a cachexia megelőzése, kezelése.

Az étvágycsökkenés megelőzésére alkalmazhatunk multivitamin-készítményeket, valamint napi 400 – 500 mg megestrol-acetátot. (Ennek finanszírozási feltételei jelenleg a következők: malignus folyamatokhoz társuló anorexia-cachexia-szindróma, az alapbetegség citosztatikus illetve sugaras kezelése alatt vagy ennek előkészítése céljából; és/vagy ha a beteg eredeti testtömegének 10%-át 3 hónap alatt elvesztette, és/vagy ha a beteg más szerekkel 3 hónapig végzett kezelése nem eredményezte a testtömeg szükséges növekedését.) A daganatos betegség sikeres kezelése is a beteg étvágyának visszanyerését, testsúlyának növekedését eredményezheti.

A daganatos betegek kezelésének egyik fontos eleme a tápláltsági állapot fenntartása megfelelő táplálkozás biztosításával. Könnyen emészthető, sok zöldséget, gyümölcsöt tartalmazó, kalória- és fehérjedús táplálkozás javasolt. Extrém diétás megszorítások kerülendők. A megfelelő tápláltsági állapot elérésében, fenntartásában jó hatással alkalmazhatók a folyékony gyógytápszerek.

A csontáttétek kezelése (biszfoszfonátok)

Az emlőrákos betegek 65–75%-ában várható csontáttétek kialakulása, meglétük vagy hiányuk alapvetően befolyásolja az onkoterápiás döntést. A malignus csontátépülés kóros csontmetabolizmussal jár, és a betegek nagy része szkeletális komplikációk (SRE – skeletal related events) veszélyének van kitéve, és ezzel összefüggésben rosszabb a túlélési kilátásuk. A biszfoszfonátokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből ismert, hogy azokban az esetekben, ahol csak placebo adására került sor, a betegek 70%-ában észleltek legalább egy csontrendszeri szövődeményt és ezen betegek kb. felénél alakult ki patológias fractura a 2 éves megfigyelés során. Irodalmi adatok alapján a patológias fractura önmagában 30%-kal növeli a halálozás rizikóját. Csontmetasztázisos emlőrákos betegek kezelésében igen fontosak a biszfoszfonátok (BP), alkalmazásukat számos randomizált klinikai vizsgálat adatai támasztják alá (I/A szintű evidencia). Az emlőrák csontáttéteinek kezelésében jelenleg a clodronát (CLO), az ibandronát (IBA), a pamidronát (PAM), és a zoledronát (ZOL) van törzskönyveztve. Ezek szerkezetében, biológiai tulajdonságaiban, illetve hatékonyságában eltérések vannak. Az ún. harmadik generációs nitrogéntartalmú biszfoszfonátok (mint pl. IBA, PAM és ZOL) hatásosabbak, mint a korábbi, nem nitrogéntartalmú vegyület-generációk (pl. CLO). Az emlőrákos betegeken végzett klinikai vizsgálatok meta-análízise szerint a biszfoszfonát-terápia szignifikánsan, 17%-kal csökkentette a szkeletális morbiditást a placebo csoporthoz viszonyítva (I/A szintű evidencia). Az SRE rizikójának csökkenése a ZOL esetében volt a legkifejezettebb. Biszfoszfonátok hatékonyságának direkt összehasonlító vizsgálata eddig csak egy megfelelő betegszámú, III. fázisú klinikai vizsgálatban történt meg. Ebben a ZOL adását követően nagyobb mértékben, további 20%-kal csökkent a csontrendszeri események kockázata a PAM-terápiához képest.

A biszfoszfonátok alkalmazási indikációi

Áttétes emlőrákban a BP-terápia jelenleg palliatív kezelésként értékelendő, a teljes túlélésére gyakorolt pozitív hatása még nem bizonyított (I. szintű evidencia). (A folyamatban levő vizsgálatok tanulmányozzák a biszfoszfonátok közvetlen rákellenes hatását, ezek eredményére azonban várni kell.)

Jelenlegi indikációk

- A csontrendszeret érintő események (SRE, pl. patológias törések, csigolyakompresszió, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzése, előfordulási gyakoriságának csökkentése.
- Az első csontrendszeri esemény kialakulásáig eltelt idő meghosszabbítása.
- A daganat indukálta hypercalcaemia rendezése.
- A csontáttétthez társuló ossealis fájdalmak csillapítása.

A biszfoszfonátok alkalmazási feltételei

- Igazolt litikus, illetve kevert típusú csontmetasztázisok esetén.
- A várható túlélés legalább 3 hónap.
- A szérumkreatinin a normális tartományon belül van.

Biszfoszfonát-terápia és a csontáttétek diagnózisa

A kezelés megkezdése előtt a csontmetasztázisok jelenlétét kétirányú summációs röntgenfelvétellel és/vagy CT-, MR-vizsgálattal szükséges igazolni. A csont-izotópvizsgálat elsősorban a folyamat szoliter vagy multiplex voltának az eldöntésében fontos. Önmagában csak csont-izotópvizsgálattal kimutatott áttétek nem képezik a BP-terápia megkezdésének indikációját, ezeket mindenképpen radiológiai módszerekkel is igazolni kell (I. szintű ajánlás).

A biszfoszfonát-kezelés és onkoterápia konkomitáló adása

- A biszfoszfonát-terápia ideje alatt a betegeknek napi 1000–1500 mg per os kalciumpótlást és 400–800 NE D3-vitamint kell kapniuk.
- Javasolt a szérum kalcium-, foszfor- és magnézium-szintjének gondos monitorozása.
- A biszfoszfonát adására az onkoterápiával egyidejűleg kerülhet sor, 3–4 hetes időközökben (I. szintű ajánlás).
- Kerülendő a nefrotoxikus gyógyszerek (pl. platina-származékok, egyes antibiotikumok) és a BP-kezelés egy napon való adása.
- A nem szteroid gyulladáscsökkentők esetében is óvatosság szükséges.
- Irodalmi adatok szerint a ZOL- és az IBA-terápia bizonyos citotoxikus kezelésekkel szinergista antitumorális hatást fejt ki. Előzetes adatok tehát azt sugallják, hogy a nitrogéntartalmú BP-ok monoterápiában vagy onkoterápiával kombinációban (pl. kemoterápia, hormonterápia, sugárterápia) is antitumorális hatást fejtenek ki.

A terápia időzítése és időtartama

- A biszfoszfonát-terápia megkezdésének optimális időzítése és a terápia időtartama még tisztázatlan

kérdés. A randomizált klinikai vizsgálatokban a kezelést általában 2 évig alkalmazták, így az ennél hosszabb időtartamú BP-terápia ez idő szerint nem javasolható (I. szintű evidencia).

- A BP-ok hosszútávú mellékhatásaival kapcsolatosan kevés adat áll rendelkezésre, így 2 év után a kezelés folytatása csak a várható kockázat és haszon egyéni mérlegelése után indikálható (III. szintű evidencia).
- A BP-terápia alatt kialakuló szkeletális komplikációk esetében is javasolt a kezelés folytatása a további szövődmények kivédése érdekében. A ZOL-tal igazolták, hogy a csontrendszeri szövődmények észlelése után folytatott terápiával csökkenthető volt az újabb SRE-k rizikója (I. szintű evidencia).
- Orális BP, vagy iv. PAM adása alatt progrediáló csontmetasztázisok és/vagy fokozódó fájdalmak esetében a terápiaváltás megengedett, ilyenkor ZOL vagy IBA intravénás adására lehet áttérni (I. szintű evidencia).

Alkalmazási mód

- Az emlőrák csontáttéteinek kezelésében elsősorban nitrogéntartalmú BP adása és intravénás alkalmazás javasolható (I. szintű evidencia).
- A szájon át adagolt készítmények adása megfelelő lehet olyan betegeknek, akiknek nehézséget jelent a rendszeres kórházi megjelenés. A per os készítményeknél a megfelelő felszívódás biztosítása és a gasztrointesztinális mellékhatások elkerülése érdekében a betegek részéről megfelelő együttműködés szükséges.

Időskori alkalmazhatóság

- Idős korban a szérum-kreatininérték meglehetősen lehet, ezért csakis a CrCl (creatinin clearance) alapján indikálható BP-kezelés.
- A megfelelő hidráltást biztosítani kell.
- Az optimálist minél jobban megközelítő, egyben a legjobban tolerálható kezelési formát kell választani (I. szintű evidencia).

A csontreszorpció biokémiai markereinek használata

A biszfoszfonát-terápia hatékonyságának megítélésére jól alkalmazhatók a vizeletben mérhető kollagéndegradációs termékek (N-telopeptid, C-telopeptid, piridinolin, deoxipiridinolin).

- Klinikai vizsgálatokban korrelációt találtak a vizelet NTx-koncentrációja és a csontmetasztázisok kiterjedése, illetve progressziója között.
- A csontreszorpció markerek emelkedése a csontrendszeri szövődmények magasabb kockázatával társult, mérésük segítségével a betegség progressziója megfelelően előrejelezhető.
- Mind ZOL-, mind orális IBA-terápia hatására szignifikánsan csökkentek a csontreszorpció markerszintek, a legtöbb adat a ZOL-tal kapcsolatos.

- A csontmarkerekkel kapcsolatosan még nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy vizsgálatuk önmagában elegendő alapot képezhessen a magas rizikójú emlőrákos betegek kezelésének eldöntéséhez (III. szintű evidencia).

Mellékhatások megelőzése és ellátása

- **Akutfázis-reakció**
 - Akutfázis-reakció kialakulása miatt a terápiát nem kell leállítani, a tünetek megelőzhetőek, illetve jól kezelhetőek paracetamol vagy ibuprofen adásával (I. szintű evidencia)
- **Vesetoxicitás**
 - A vesefunkció és a hidráltási állapot pontos ismerete nagyon fontos a terápia megkezdésekor.
 - A kezelése során romló veseműködés enyhébb eseteiben dózisredukció, vagy hosszabb időtartamú infúziók alkalmazhatóak.
 - Amennyiben a kreatinin-clearance 30–60 ml/perc között van:
 - CLO és ZOL terápiánál dóziscsökkentés,
 - PAM esetében hosszabb időtartamú infundálás szükséges,
 - IBA-kezelést 15 perc helyett 60 perces infúzió formájában kell alkalmazni.
 - A vesefunkció súlyosabb fokú romlása esetében a terápiát fel kell függeszteni mindaddig, amíg a szérum-kreatininclearance visszatér a kiindulási, ill. annál legfeljebb 10%-kal alacsonyabb értékre.
 - Ilyen esetekben a ZOL ellenjavallt (szérumkreatinin > 265 $\mu\text{mol/l}$, CrCl < 30ml/perc),
 - az IBA viszont redukált dózisban (2 mg) és hosszabb infúzióban (> 60 perc) még mindig alkalmazható.
 - A CLO-terápia a 10 ml/percnél alacsonyabb CrCl (ill. 440 $\mu\text{mol/l}$, vagy annál magasabb szérumkreatinin esetében) nem alkalmazható (I. szintű evidencia).
- **Állkapocs-osteonecrosis (ONJ)**
 - Az ONJ rizikója 5–6%, és ez a rizikó a kumulatív dózissal növekszik.
 - Az ONJ további ismert kockázati tényezői a kemoterápia, a kortikoszteroidok alkalmazása és a rossz szájhigiéne (I. szintű evidencia).
 - A BP-kezelés megkezdése előtt mindig fogászati vizsgálat szükséges, melynek során megtörténhetnek a szükséges prevenciók célú beavatkozások.

A biszfoszfonátok jövőbeni lehetséges alkalmazási indikációi

Onkológiai kezelés okozta csontvesztés

(CTIBL – cancer therapy induced bone loss)

Premenopauzában a CLO hatására szignifikánsan csökkent az antiösztrogén- és a kemoterápia okozta csontvesztés. Kisebbszámú vizsgálatban az orális IBA kedvező hatását írták le az anasztrozol okozta osteopenia kivédésében. Ebben az összefüggésben a

ZOL-ot vizsgálják a legszélesebb körben. Nagy betegszámú klinikai vizsgálatban a premenopauzális emlőrákos betegek adjuváns hormonterápiájának (anasztrozol vagy tamoxifen + LH-RH-analóg) kiegészítése ZOL-tal a csontvesztés megelőzését eredményezte, függetlenül az endokrin kezelés típusától. Postmenopauzális emlőrák adjuváns letrozol-kezelésének kiegészítése ZOL-tal (6 havonta 4 mg-os dózisban) szintén a csontvesztés és osteoporosis rizikójának szignifikáns csökkenését eredményezte. A biszfoszfonát-kezelés jelenleg ebben a javallatban nem törzskönyvezett és nem finanszírozott.

A biszfoszfonátok adjuváns alkalmazása

A biszfoszfonátok adjuváns alkalmazásának kérdése még vizsgálati szakaszban van. Az első vizsgálatok CLO-tal történtek, a közölt 3 klinikai vizsgálat hosszútávú eredményei biztatóak, de egyelőre nem meggyőzőek. Újabb, a ZOL-tal nyert klinikai vizsgálati eredmények azt sugallják, hogy ezen biszfoszfonát adásával megváltoztatható a betegség lefolyása, javítható a túlélés. Nagy betegszámú (kb. 18 000 beteg részvétele), multicentrikus nemzetközi klinikai vizsgálatok vannak folyamatban (mint pl. ABCSG-12, NSABP-34, AZURE, S0307, SUCCESS), melyek célja az adjuváns biszfoszfonát-kezelés szerepének tisztázása a korai emlőrák ellátásában. Az adjuváns biszfoszfonát-kezelés jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott.

Denosumab

A denosumab (DS) az első 100%-ban humán monoklonális antitest, mely szerepet kaphat a jövőben az emlőrák okozta csontmetasztázisok kezelésében. Specifikus célpontja a RANK-ligand (receptor activator of NF- κ B ligand). Az osteoclastok aktivációja a RANK/RANK-ligand útvonalon történik, így a ligand specifikus gátlásával hatásosan kezelhetők lehetnek a csontmetasztázisok. A DS semlegesíti a RANK-ligand hatását, ezáltal gátolja az osteoclastok aktivitását és differenciálódását, csökkenti élettartamukat. A Fázis III klinikai vizsgálatok alapján a DS-bal kezeltéknél későbbre tolódott az első SRE kialakulása. A denosumab a csontáttétek kezelésében ígéretes, de jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott.

IRODALOM

1. Liang K, Lu Y, Jin W, et al. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther* 2:1113–1120, 2003
2. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC \cdot T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC \cdot TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Cancer Res* 69(Suppl), San Antonio Breast Cancer Symposium 2009, abstr. no. 62
3. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cy-

- cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 15:1858–1869, 1997
4. Fisher B, Braun AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil in node-positive breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483–1496, 1990
 5. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 17:3374–3388, 1999
 6. Biganzoli L, Zufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicentre phase III trial. *J Clin Oncol* 20:3114–3121, 2002
 7. O'Shaughnessy J. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 4:318–328, 2003
 8. O'Brien M, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15:440–449, 2004
 9. Pico C, Martin M, Jara C, et al. Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Ann Oncol* 15:79–87, 2004
 10. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil, and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: A study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14:833–842, 2003
 11. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: Treatment results of intergroup protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 23:8313–8321, 2005
 12. Blajman C, Balbiani L, Block J, et al. A prospective, randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 85:1091–1097, 1999
 13. Zhang F, Yang Y, Smith T, et al. Correlation between HER-2-expression and response to neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in patients with breast carcinoma. *Cancer* 97:1758–1765, 2003
 14. French Adjuvant Study Group. Benefit of high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19:602–611, 2001
 15. French Epirubicin Study Group. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: Role of dose-intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol* 18:3115–3124, 2000
 16. Fumoleau P, Kerbrat P, Rostaing P, et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 21:298–305, 2003
 17. van der Hage JA, van de Velde C, Julian JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224–4237, 2001
 18. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: five-year follow-up results of FASG 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 18:602–611, 2001
 19. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 23:2686–2693, 2005
 20. Levine MN, Bramwell V, Pritchard K, Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2651–2658, 1998
 21. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 23:5166–5170, 2005
 22. Bergh J, Wiklund T, Eikstein B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial – Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 356:1384–1391, 2000
 23. Perez EA, Vogel C, Irwin D, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:4216–4223, 2001
 24. Friedrichs K, Hölzel F, Janiocke F, et al. Combinations of taxanes and anthracyclines in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: an interim report. *Eur J Cancer* 38:1730–1738, 2002
 25. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 21:968–975, 2003
 26. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 22:2587–2593, 2004
 27. Nabholz JM, Reese D, Lindsay MA, et al. Docetaxel in the treatment of breast cancer: an update on recent studies. *Semin Oncol* 29(Suppl 12):28–34, 2002
 28. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 82(Suppl 1), San Antonio Breast Cancer Symposium, 2003
 29. Bear HD, Anderson AS, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165–4174, 2003
 30. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21:976–983, 2003
 31. Citron ML, Berry D, 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
 32. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005, abstr. no. 48

33. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early stage breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005, abstr. no. 40
34. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, Perez E. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/ cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005, abstr. no. 512
35. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294:405–410, 1976
36. Colleoni M, Pritchard K, Kastiglione-Gertsch M, et al. Dose response effect of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) in node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 34:1693–1700, 1998
37. Engelsman E, Klijn JCM, Rubens RD, et al. Classical CMF versus 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group phase III trial (10808). *Eur J Cancer* 27:966–970, 1991
38. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2004, abstr. no. 27
39. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FE90C versus 4 cycles of FE90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005, abstr. no. 39
40. O'Shaughnessy J, Miles d, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812–2823, 2002
41. Genot JY. Gemcitabine and paclitaxel in metastatic breast cancer: a phase II study in the first-line setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: abstract, 2002
42. Extra JM, Cognetti F, Chan S, et al. Randomized phase II trial (M77001) of trastuzumab (Herceptin®) plus docetaxel versus docetaxel alone, as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1(Suppl 5):202, 2003
43. Burstein HJ, Harris L, Marcom K, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21:2889–2895, 2003
44. Lück HJ, Roche H. Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 44(Suppl 1): S15–S30, 2002
45. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ, et al. Use and abuse of taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 39:1978–1989, 2003
46. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:1858–1867, 1997
47. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as 1st-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 18:724–733, 2000
48. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21:588–592, 2003
49. Winer EP, Berry D, Woolf S, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9342. *J Clin Oncol* 22:2061–2068, 2004
50. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18:1212–1219, 2000
51. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A, et al. Docetaxel vs. 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 87:1210–1215, 2002
52. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2341–2354, 1999
53. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:1413–1424, 1999
54. Salminen E, Bergman M, Uhtala S, et al. Docetaxel: standard recommended dose of 100 mg/m² is effective but not feasible for some metastatic breast cancer patients heavily pretreated with chemotherapy – A phase II single-center study. *J Clin Oncol* 17:1127–1131, 1999
55. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 35:1194–1201, 1999
56. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Role of capecitabine (Xeloda®) in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 3:137–144, 2003
57. O'Shaughnessy J. Clinical experience of capecitabine in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 38(Suppl):10–14, 2002
58. Spielmann M, Llombart-Cussac A, Kalla S, et al. Single-agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 60:303–307, 2001
59. Garcia-Coude J, Lluch A, Martin M, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol* 5:854–957, 1994
60. Twelves SC, Dobbs NA, Curnow A, et al. A phase II, multicenter UK study of vinorelbine in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 70:990–993, 1994
61. Vogel CL, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years old. *Ann Oncol* 10:397–402, 1999
62. Weber BL, Vogel CL, Jones S, et al. Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2722–2730, 1995
63. Freyer G, Delozier T, Lichinister M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 21:35–40, 2003
64. Mouridsen H, Rose C, Nooy MA, et al. Mitoxantrone as first line cytotoxic therapy in advanced breast cancer: Preliminary results of a phase II study. *Cancer Treat Rev* 10(Suppl B):47–52, 1983
65. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639–2648, 1999
66. Vogel CL, Cobleigh M, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719–726, 2002