

Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai útmutatás

HORVÁTH ZSOLT¹, BOÉR KATALIN², DANK MAGDOLNA³, KAHÁN ZSUZSANNA⁴, KOCSIS JUDIT¹, KÖVÉR ERIKA⁵, PAJKOS GÁBOR⁶, PIKÓ BÉLA⁷, RUBOVSKY GÁBOR⁸, ECKHARDT SÁNDOR⁹

¹Debreceni Egyetem ÁOK, Onkológiai Intézet, Debrecen; ²Szent Margit Kórház Onkológia-V. Belgyógyászat, Budapest; ³Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, Budapest; ⁴Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged; ⁵Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Onkoterápiás Intézet, Pécs; ⁶Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét; ⁷Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, Megyei Onkológiai Központ, Gyula; ⁸ Országos Onkológiai Intézet „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest; ⁹Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A SZAKMAI KOLLÉGIUM ONKOLÓGIA ÉS SUGÁRTERÁPIA TAGOZATÁNAK JÓVÁHAGYÁSÁVAL

Levelezési cím:

Dr. Horváth Zsolt, Debreceni Egyetem, ÁOK,
Onkológiai Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,
e-mail: horvathzsolt@med.unideb.hu

Közlésre érkezett:

2016. július 7.

Elfogadva:

2016. július 14.

A cikk az emlőrák szisztémás kezelésének irányelveit és a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia ajánlásait mutatja be. Az útmutató elsődlegesen szakmai jellegű: finanszírozási szempontokra való tekintet nélkül a 2016 elején érvényben lévő legfrissebb ESMO, NCCN, ABC2, valamint a St. Gallen-i Konszenzus Konferencia állásfoglalásait tükrözi vissza. Didaktikai szempontból a korai emlőrák – lokálisan előrehaladott emlőrák – lokálisan recidivált emlőrák – metasztatikus emlőrák vonalat követi. Ezen belül a receptorstátuszok kombinációi szerint tárgyaljuk az egyes klinikai alcsoportokat. A cikk végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait foglaljuk össze. Magyar Onkológia 60:241–257, 2016

Kulcsszavak: korai emlőrák, lokálisan előrehaladott emlőrák, adjuváns kezelés, neoadjuváns kezelés, metasztatikus emlőrák, gyulladáscsökkentő emlőrák, terhességi emlőrák, férfi emlőrák, irányelv

The article presents the practice guideline of systemic treatment of breast cancer and recommendations of the 3rd Hungarian Breast Cancer Consensus Conference. It reflects the recent international guidelines (ESMO, NCCN, ABC2, St Gallen's) irrespectively of the current financial opportunities. Here we follow the early – locally advanced – locally relapsed – metastatic breast cancer line for didactic considerations and we discuss the different subgroups of breast cancer based on hormone receptor and HER2 receptor status. Diagnosis and treatment options of rare clinical entities are summarised at the end of the paper.

Horváth Z, Boér K, Dank M, Kahán Z, Kocsis J, Kövér E, Pajkos G, Pikó B, Rubovszky G, Eckhardt S. Systemic therapy of breast cancer: practice guideline. Hungarian Oncology 60:241–257, 2016

Keywords: early breast cancer, locally advanced breast cancer, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, metastatic breast cancer, inflammatory breast cancer, breast cancer during pregnancy, male breast cancer, guideline

BEVEZETÉS

A II. Emlőrák Konszenzus Konferencia (2009) óta eltelt évek alatt számos új klinikai vizsgálati eredményre alapuló evidenciát publikáltak, melyek az emlőrák szisztémás kezelésének klinikai gyakorlatát érdemben változtatták meg. Nemcsak azért történt ez így, mivel új gyógyszerekkel kapcsolatos megalapozott klinikai vizsgálati eredmények láttak napvilágot, hanem a finanszírozói döntésekben is változások következtek be (pl. tételes finanszírozás, méltányossági kérelmek elfogadása új HER2-gátlószerekre stb.). A terápiás döntéshozatal elveiben történt elmozdulás hangsúlyosabbá tette a hormonreceptor- és HER2-státusz prediktív szerepét, a kezelésoorientált szemléletet, szemben a korábbi (ál)genomikai és rizikóra alapozott gondolkodással.

A szakmai útmutató elsődlegesen a 2016 elején érvényben lévő legfrissebb ESMO (1), NCCN (2), ABC2 (3), valamint a St. Gallen-i Konszenzus Konferencia (4) állásfoglalásait, ajánlásait tükrözi. A fejezet didaktikai szempontból a korai emlőrák – lokálisan előrehaladott emlőrák – lokálisan recidivált emlőrák – metasztatikus emlőrák vonalat követi. Ezen belül a receptorstátuszok kombinációi szerint tárgyaljuk az egyes csoportokat. A fejezet végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait, majd az aktuálisan alkalmazható kemoterápiás protokollokat foglaljuk össze, illetve javaslatot teszünk új protokollok alkalmazására.

KORAI EMLŐRÁK

Az adjuváns szisztémás kezelésekről való döntés 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/rizikó 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 ER-tartalom 1%, vagy annál nagyobb (5, 6), annak ellenére, hogy 10% alatti értékek esetén az endokrin kezelés sikeressége erősen kérdéses.

A szisztémás kezelés indikációjában a daganat TNM-rendszer szerinti besorolása a korábbi évekhez képest kevésbé hangsúlyos, mégis a rizikóbesorolás szempontjain keresztül befolyásolhatja azt. A továbbiakban a TNM-ből származtatott stádiumbeosztás szerint mutatjuk be az emlőrák kezelését.

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

- Kemoterápiás kezelés nem indokolt.
- Emlőmegtartó műtétet és sugárkezelést követően, hormonérzékeny esetben az 5 éves adjuváns tamoxifenkezelés (20 mg/nap) az NSABP-24 vizsgálat szerint csökkentheti mind az invazív, mind a nem invazív recidívák, mind a másodlagos (ellenoldali) emlődaganatok gyakoriságát [IB].
- Az aromatázinhibitoroknak (AI) a DCIS adjuváns kezelésében betöltött helye egyelőre bizonytalan.

1. TÁBLÁZAT. A korai emlőrák hormonérzékenységének kategóriái

HORMON-ÉRZÉKENYSÉG	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)	endokrin kezelés hatástalan/káros, kemoterápia (±anti-HER2 kezelés) szükséges
Bizonytalan hormonérzékenység	Allred 2-5	elsődlegesen kemoterápia±anti-HER2 kezelés, mely után endokrin terápia javasolt, aromatózágátoló előnyösebb

*Allred 6 pont származhat: 1) a sejtek 10%-a-1/3-a és erősen festődik; 2) a sejtek 1/2-2/3-a és közepes intenzitással festődik; és 3) a sejtek >2/3-a és gyengén festődik. Ld. Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján c. cikk e számában (11. táblázat)

- Maszektómia után mind az aromatózágátlók, mind a tamoxifen csökkenti az ellenoldali emlőrák előfordulását.

Korai invazív emlőrák (St. I-II-IIIa(<N2))

A szisztémás adjuváns kezelés javallatáról a daganat hormonérzékenysége (1. táblázat) és a HER2-státusz által meghatározott, kezelésoorientált csoportosítás (2. táblázat) alapján kell dönteni.

- Habár a legfrissebb St. Gallen-i Emlőrák Konszenzus Konferencia állásfoglalásában (4) már nem szerepel, de praktikus okokból mérlegelhetjük az egyéni relapszusrizikó mértékét (korábban: kockázati kategóriák: „alacsony”, „közepes”, „magas”, St. Gallen-i Konszenzus Konferencia, 2007.; ld. 1. függelék). A kockázat fogalmát a kezelési modalitásra való érzékenység vette át, de a szövegben implicit módon a kockázat is megjelenik.

• A terápia meghatározása céljából az elmúlt években az ún. genomikai csoportosítás (luminális A-szerű, luminális B-szerű, HER2-pozitív és bazális-szerű/tripla-negatív) szerinti osztályozást alapul vevő döntéshozatalt preferáltuk (St. Gallen-i Konszenzus Konferencia, 2013. ld. 2. függelék). Ez – a szakmai közbeszédbe is átkerült – csoportosítás is kezd átalakulni, ezért használatuk a továbbiakban nem javasolt. A multiparaméteres genomikai tesztek széles körben nem hozzáférhetőek, de immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok segítségével a csoportok megközelítően meghatározhatóak.¹

- 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/mitotikus aktivitási index, MAI), a hormonreceptor- és HER-2 receptor státusz,

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

2. TÁBLÁZAT. A korai emlőrák kezelésoorientált csoportosítása (4)

KLINIKAI CSOPORT	MEGJEGYZÉS
Hormonreceptor-pozitív és HER2-negatív („luminális-szerű” betegség)	ER és/vagy PR $\geq 1\%$ ***
<ul style="list-style-type: none"> Alacsony proliferációs ráta, magas hormonreceptor-tartalom (korábbi luminális A-szerű) – ld. 1. táblázat 	magas ER/PR tartalom, N0-1 és kis tumorméret (T1-2), Ki67 (a saját labor medián értékéhez viszonyítva) alacsony*, korábbi „kedvező prognózis” multiparaméteres molekuláris marker alapján**
<ul style="list-style-type: none"> Intermedier 	bizonytalan, hogy mennyire érzékeny endokrin és kemoterápiára, korábbi „intermedier prognózis” multiparaméteres molekuláris marker alapján**
<ul style="list-style-type: none"> Magas proliferációs ráta, alacsony hormonreceptor-tartalom (korábbi luminális B-szerű) 	G3, magas Ki67*, kiterjedt limfovaszkuláris invázió, korábbi „kedvezőtlen prognózis” multiparaméteres molekuláris marker alapján**, kiterjedt nyirokcsomó-érintettség, T3 betegség
Hormonreceptor-pozitív és HER2-pozitív	
Hormonreceptor-negatív és HER2-pozitív	
Hormonreceptor-negatív és HER2-negatív	ER, PR és HER2 egyaránt negatív

*A Ki67-érték laborspecifikus, az adott labor, adott tumortípusra számolt medián értékéhez viszonyítottan lehet megadni. Az alacsony érték kb. a medián érték fele, a magas érték a mediánnál 50%-kal magasabbtól számítható. Ez a gyakorlatban általában azt jelenti, hogy alacsony az érték, ha az osztódási ráta 10 és magas, ha az osztódási ráta ≥ 20 .

**Nem minden multiparaméteres molekuláris marker tartalmaz „intermedier” csoportot.

***Az 1–9% közti ER-tartalom esetén a hormonérzékenység kérdéses, ezeknek a tumoroknak a viselkedése a tripla-negatív tumorokéhoz hasonlít (6). Mindazonáltal a nemzetközi irányelvek szerint az endokrin terápia alacsony hormonérzékenység ($\geq 1\%$) esetén is javallt (IA).

a peritumorális vaszkuláris invázió, valamint újabban a genomikai profil tartozik.

- A terápiás döntés során továbbá figyelembe kell venni a beteg biológiai életkorát, általános egészségi állapotát és a kísérőbetegségeket, valamint a beteg preferenciáit.

- Az adjuváns kezelést javasolt a műtétet követően 2–6 héten, de legkésőbb 12 héten belül megkezdeni.

A jelenlegi kezelési irányvonalak (St. Gallen 2015) (4) által javasolt „kezelésoorientált csoportosítás” a hormonreceptor-státusz és a HER2-státusz alapján négy csoportot különböztet meg. Megfigyelhető viszont (ld. 2. táblázat), hogy

a beosztás egzakt módon nem választja külön a korábbi luminális A- és B-szerű csoportokat. A döntéshozatal csúcsára a hormonális érzékenységet helyezi.

A szisztémás terápia kiválasztásának szempontjai az egyes alcsoportokban

Egy adott kezelési modalitás várható hatékonyságát a szövettani jellemzők alapján ítéljük meg. Ezek alapján lehetséges eldönteni, hogy egy adott szisztémás kezelési modalitás terápiás haszna meghaladja-e a mellékhatások okozta veszélyeket. Az egyes alcsoportokban a kezeléseket hatékonysága eltérő.

- Az endokrin terápia hatékonyságára utal az erőteljesebb ER/PR expresszió, viszont

- relatív hormonrezisztenciát jelezhet a PR-negativitás, a fokozott proliferáció (G3, magas Ki67) és a HER2-pozitivitás.

- A nemzetközi irányelvek a legkisebb hormonreceptor-expresszió esetén (1%) javasolják az endokrin terápia alkalmazását. Hormonreceptor-pozitív (luminális-szerű) daganat esetén az endokrin terápia kontraindikáció hiányában a kezelés kötelező része.

- A kemoterápia a recidíva és mortalitás relatív rizikóját csökkenti. Ez a csökkenés akkor válik klinikailag jelentőssé, ha a recidíva abszolút kockázata nagy.² Ezért kemoterápia esetén fokozottan igaz, hogy mérlegelni kell, mekkora az esélye a relapszusnak és mortalitásnak (lásd: prognosztikus faktorok) és mekkora a várható relatív haszon, tehát a kemoterápia effektivitása (prediktív faktorok).

- A rizikócsökkenés megállapításánál az Adjuvant!Online® vagy a Predict® használata jelentős segítséget adhat (7).

- Az adjuváns kezelés során a kezelési módok ajánlott sorrendje kemoterápia, majd sugárkezelés és hormonterápia. (A kemoterápia és endokrin terápia együttes adása nem javasolt, kivéve, ha klinikai vizsgálatban történik.)

- Az adjuváns kezelés ideálisan a műtét után 6 héten belül kezdődik, de mindenképp 12 héten belül.

- A sugárterápiát a kemoterápia befejezését követően javasolt megkezdeni: aromatázinhibitor-kezelés esetén egy időben az endokrin terápiával. Mivel a tamoxifen fokozhatja az irradiáció okozta tüdőfibrozist, alkalmazása egyedi mérlegelést igényel, javasolt azt a sugárterápia befejezését követően elkezdeni.

Az adjuváns endokrin terápia megválasztásának szempontjai

A hormonreceptor-pozitív és HER2-negatív típusú daganatok endokrin terápiát igényelnek. Az endokrin terápia megválasztásakor a menopauzális státuszt kell figyelembe venni.

o Premenopauzában az ováriumabláció (jövőbeni gyermekvállalás igénye esetén) lehetőleg reverzibilis

²(Így például olyan betegségben, ahol a kiújulás veszélye 3% és a kemoterápia várhatóan hatékony, a relatív 30%-os rizikócsökkentés is csekély (alig 1%) abszolút rizikócsökkenéshez vezet, míg ha a relapszus esélye 30%, a 30%-os relatív rizikócsökkentés klinikailag is jelentős, abszolút 10%-os csökkenést okoz – 70% helyett 80%-ban nem alakul ki relapszus ebben az esetben.) A kettő eredője adja a várható abszolút nyereséget.

módszerrel történjék (LHRH/GnRH analóg) a tartós ösztrogéndepresszió kockázatai (pl. osteoporózis) miatt.

o Menopauzában adjuváns endokrin terápiaként a tumor sajátosságaitól és a mellékhatásprofiltól függően aromatázgátló vagy tamoxifen javasolt.

- HER2- és hormonreceptor-pozitív esetekben a HER2-gátló kezelést az endokrin terápiával kell kiegészíteni.

- Premenopauzában, alacsony rizikójú betegség esetén a tamoxifen 5 éves adása elegendő.

- Premenopauzában, magas rizikójú betegség esetén a tamoxifen legalább 5 éves adása javasolt, 5 éven át tartó ováriumszuppresszióval (LHRH/GnRH analóg, goserelin, leuprorelin) kiegészítve.

o A tamoxifenterápia 10 évre történő kiterjeszése magas rizikójú betegeknek előnyt nyújt a túlélésben és az ellenoldali emlőrák kockázatának csökkentése révén is.

o A SOFT vizsgálat [8, 9] szerint az ováriumabláció potenciálja mind a tamoxifen, mind az aromatázgátló hatását, utóbbi elsősorban a magas rizikójú csoportban és a különösen fiatal (<35 év) korcsoportban érvényesül.

- ♦ A SOFT és a TEXT [10, 11] vizsgálat szerint az exemestan+LHRH/GnRH analóg (triptorelin) a tamoxifen+LHRH/GnRH analóg (triptorelin) terápiához képest javítja a betegségmentes túlélést az ilyen magas rizikójú betegek esetén.

o Amennyiben a tamoxifen-ellenjavallat vagy tamoxifenintolerancia áll fenn, úgy az egyedüli ováriumabláció elfogadható terápiás lehetőség.

o Javaslat:

- ♦ tamoxifen 5 évig
- ♦ tamoxifen 5+5 évig;
- ♦ LHRH-analóg + tamoxifen 5 évig (+/- tamoxifen 5 évig);
- ♦ LHRH-analóg + aromatázgátló 5 évig;
- ♦ 5 évig tamoxifen (±LHRH-analóg), és ha posztmenopauza alakul ki, 5 évig aromatázgátló (ekkor azonban a posztmenopauzális státuszt mindig igazolni szükséges).

- Posztmenopauzában az endokrin terápia a kockázattól, a hormonérzékenység fokától, másrészt a mellékhatásprofiltól függően.

o Alacsony rizikó esetén az 5 éves tamoxifenadagolás elegendő.

o Magas rizikó esetén leggyakrabban összesen 5 éven át aromatázinhibitor adunk, vagy alternatívaként 2-3 éves aromatázinhibitor-kezelés után tamoxifenre válthatunk (vagy fordított sorrendben, sorrend irreleváns [12], ez az ún. „switch” terápia).

- ♦ Az 5 évig tartó kezelés nyirokcsomó-negatív esetben elegendő.

- ♦ A nyirokcsomó-pozitív esetekben javasolt a 2-5 éves kezdeti tamoxifenkezelés után az aromatázinhibitorra történő váltás, majd ennek adását is kiterjeszteni (ún. kiterjesztett adjuváns endokrin terápia) összesen 5 évig (azaz, 7-10 éves össz endokrin terápiás tartamra), mivel ez a túlélést tovább javítja [13-15]. A legújabb adatok

alapján [MA.17R vizsgálat] felmerül az 5 évnél hosszabb aromatázinhibitor-kezelés klinikai haszna is, de ezt további életminőségi és biztonságossági adatoknak kell megerősítenie.

- ♦ HER2-pozitív és más hormonrezisztenciára hajlamos esetekben előnyösebb aromatázgátlót adni.

- ♦ A tamoxifenterápia szokványos időtartama 5 év, de 10 évre történő kiterjesztése előnyt hoz mind a betegségmentes és teljes túlélés, mind az ellenoldali emlőrák-incidencia tekintetében [16]. Posztmenopauzában, nyirokcsomó-pozitív betegségben is mérlegelendő a tamoxifen 10 évig történő adása (pl. ha aromatázinhibitor ellenjavallt vagy intolerancia áll fenn).

- Perimenopauzában az aromatázgátló-kezelés ováriumstimulációt indukálhat, ezért hormonvizsgálat (FSH, ösztadiol) növeli a terápia megválasztásának biztonságát a <60 éves menopauzás esetekben. 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.

Az intermedier és magas proliferációjú, hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív típusú betegek esetében a kemoterápia indikációja bizonytalan, a kemoterápia kiválasztása a rizikó kategóriától, az agresszivitástól (grade, proliferációs ráta, vaszkuláris invázió), a szövettani altípustól, a betegség kiterjedtségétől, az endokrin terápiára adott válasz várható mértékétől és a beteg preferenciájától függ.

o A jelenleg elérhető döntéstámogató eszközök (pl. Adjuvant!Online®, Nottingham Prognostic Index, Predict®) ugyancsak segíthetnek a döntésben. Előbbi lehetőségek figyelembevételét követően megmaradó bizonytalanság esetén a terápiás orientációjú multiparaméteres genetikai tesztek (pl. Mammaprint® vagy OncotypeDX®) lehet az egyéni rizikó és a kemoterápia eredményessége predikciójának becslésére használni (ld. lejjebb).

Az adjuvánsan alkalmazott csontmódosító terápiáknak (biszfoszfonát vagy denosumab) a posztmenopauzális vagy olyan premenopauzális emlőrákban lehet szerepük, ahol ováriumszuppresszió történik.³ Kimutatták, hogy az adjuváns biszfoszfonát adásával egyrészt megőrizhető a csontsűrűség, másrészt növelhető a betegségmentes túlélés (DFS) és az emlőrák-specifikus túlélés [17-20]. Új eredmények számít, hogy az évente két alkalommal adott 60 mg-os dózisú denosumab hormonterápia mellett stabilizálható a csontsűrűség, csökkenthetőek a fraktúrák és az emlőrák okozta recidívák száma. Mindezek ellenére törzskönyvi indikáció hiányában ezek rutinszerű alkalmazása nem javasolható.

A hormonreceptor-pozitív, HER2-pozitív daganatok esetében kemoterápia és endokrin terápia mellett trastuzumab-kezelést is kell alkalmazni [IA].

³Magyarországon nem finanszírozott.

A hormonreceptor-negatív és HER2-pozitív rákok esetén a kemoterápia és a trastuzumab a választandó kezelés [IA].

- Ez alól az egyetlen kivétel az igen korai, 5 mm-nél kisebb, nyirokcsomó-negatív alacsony rizikójú (pT1a pN0) betegség, ahol a standard utánpótlás javasolt.

- Míg T1a (5 mm-t meg nem haladó nagyságú) daganatnál kemo-biológiai kezelés nem javasolható, addig retrospektív vizsgálatok alapján a T1b, nyirokcsomó-negatív betegségekben már szignifikáns az előny a kemoterápia és trastuzumab adásával. T1bN0 tumorok esetén az antraciklinmentes taxán+trastuzumab kezelés megfelelő alternatíva lehet.

- Az 1 cm-t meghaladó és/vagy nyirokcsomó-pozitív daganatok esetén antraciklin és taxán adása egyaránt javasolt, a taxánnal együtt el kell kezdeni a trastuzumab adását is.

A hormonreceptor-negatív és HER2-negatív, korábban „tripla-negatív, TN” (vagy, a „bazális” citokeratin (pl. CK5, CK5/6, CK14, CK17), illetve EMT marker (pl. E-cadherin, vimentin, EGFR, NF-κB) különböző expressziós mintázat⁴ alapján egyértelműen bazális-szerű) daganatok taxán- és antraciklintartalmú kombinált kemoterápiát igényelnek. Azok az alacsony rizikójú szövettani altípusok, mint pl. az adenoid cisztikus karcinóma vagy az apokrin rákok, amelyek ugyan tripla-negatívak, de nem bazális-szerűek, és melyek esetében nem szükséges az agresszív kemoterápiás kezelés [IA]. Ismert BRCA-mutációt hordozóknál a platinatartalmú kezelés mérlegelése javasolt.

Az androgénreceptor (AR) az ER-hez és PR-hez hasonlóan nukleáris szteroidreceptor, meghatározása is azokhoz hasonló, legelterjedtebben immunhisztokémiai módszerrel történik. Az AR az emlőrákok 90%-ában kimutatható, azonban terápiás célpontként egyelőre legtöbb tapasztalat a HR-negatív és HER2-negatív emlőrákok alcsoportjában gyűlt össze. Ezen emlőrákok mintegy harmada expresszál AR-t, és valamennyi „tripla-negatív” emlőrák 12%-ában ez luminális expressziós mintázattal társul (ún. „luminális AR” alcsoport).

- Erre az összes emlőrák kb. 2%-át kitevő alcsoportra jellemző a PIK3CA-mutáció (8%), a PTEN-hiány vagy -mutáció és az FGFR- és EGFR-amplifikáció (4-4%).

- Az AR-expresszió prognosztikus szerepe ellentmondásos.

- Az antiandrogén terápiát nemcsak a LAR (luminális androgénreceptor) altípusban, hanem a BL (basal-like) „tripla-negatív” emlőrákaltípusban is tesztelték. A legmodernebb antiandrogének (bicalutamid, enzalutamid) szerény eredményt hoztak, az androgénszintézist gátló abirateron-acetát tesztelése folyamatban van.

- Tipikusan AR-pozitív és androgéngátló terápiával kezelhető daganattípus az apokrin karcinóma.

- Jelenleg emlőrákra törzskönyvezett androgéngátló kezelés nem áll rendelkezésre, szükség esetén klinikai vizsgálatban vagy off-label módon adható [22–25].

Az adjuváns kemoterápia megválasztásának szempontjai

A citotoxikus kemoterápia egyértelmű indikációihoz tartozik a következő – általában magas rizikót jelentő – paraméterek jelenléte:

- bazális típusú/tripla-negatív vagy HER2-pozitív emlőrák;
- $\geq N2$ (≥ 4 nyirokcsomó) státusz.

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

- G3; intermedier/magas proliferáció;
- alacsony hormonreceptor-tartalom (tumorsejtek $< 1/3$ -a);
- limfovazikuláris invázió;

- nagy tumortömeg, mely alapján feltételezhető a tumorheterogenitás miatt kemoszenzitív klónok jelenléte is (T2-4 daganat).

A korábbi gyakorlattól eltérően önmagában nem jelent magasabb rizikót, ha a beteg ≤ 35 éves, vagy N1 (1–3 nyirokcsomó pozitív) betegsége van. Kétséges esetben az OncotypeDX[®], Mammaprint[®] PAM50 ROR[®], vagy az Endopredict[®] tesztek segíthetnek eldönteni a kemoterápia alkalmazásának kérdését. Az OncotypeDX[®] tesztet Magyarországon az adott tumor rizikóbesorolására és az adjuváns kemoterápiás kezelés várható hasznának becsülésére lehet alkalmazni ER-pozitív, HER2-negatív, pT1c-pT2 N0-N1mi, M0; és NPI alapján 3,4–5,4 közötti „közepes rizikójú” korai emlőrákos betegek esetén, amennyiben a rendelkezésre álló vizsgálati eredmények és körülmények alapján az onkoteam által felállítandó terápiás terv nem határozható meg egyértelműen.⁵

A kemoterápiás protokollok megválasztásakor a hatékonyságot, a mellékhatásokat, az adagolás gyakoriságát kell szem előtt tartanunk.

- A kemoterápia javallata 70 év feletti életkorban individualizált, a beteg biológiai életkorát, kísérőbetegségeit és preferenciáit kell figyelembe venni a döntés során. Az előrehaladott életkor önmagában nem meghatározó tényező a kemoterápia indikációja szempontjából!

- A hosszú távú elemzések alapján kijelenthető, hogy a dózisdenz kezelések hatékonyabbak a hagyományos ütemezésű kezelésekhöz képest.

- Az INT E1199 trial szerint [26] a paclitaxel és a docetaxel között, valamint általában a taxánok hetenkénti és 3 hetenkénti adása között nincs különbség. Ugyanakkor a paclitaxel (P) hetenkénti (w) és a docetaxel (D) 3 hetenkénti (3w) adagolása a DFS és a P esetében az OS tekintetében is szignifikánsan jobb, mint a 3 hetenkénti P, illetve a hetenkénti D. A paclitaxelt lehetőség szerint heti adagolásban, a docetaxelt háromhetenkénti adagolásban kell alkalmazni.

o Az alkalmazási előíratok szerint adjuvánsan a paclitaxel nyirokcsomó-pozitív esetben, a docetaxel mind a nyirokcsomó-pozitív, mind a nyirokcsomó-negatív „operábilis”⁶ emlőkarcinóma esetén alkalmazható.

⁴A hormonreceptor-negatív és HER2-negatív csoport további oszályozásával és gyógyszerérzékenységgel kapcsolatban utalunk az újkeletű ismeretekre [21]

⁵Az OncotypeDX[®] Magyarországon egyedi eljárás keretén belül finanszírozott.

⁶Helyesen: reszekábilis

o A taxánok – főleg a paclitaxel – előtt szteroid adása szükséges, de amennyiben heti kezeléstről van szó, javasolt a szteroidok dózisének ésszerű redukciója [27–30].

- A nyirokcsomó-negatív betegek kemoterápiájában
 - o A magas rizikójú betegségekben (pl. TN vagy HER2-pozitív) taxán hozzáadása javasolt. A szekvenciális antraciklin-taxán kezelés kétségtelen előnye a relapszusarány csökkentése mellett a mérsékelt kardiális toxicitás.
 - o 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 [31].

o Alternatív terápiaválasztás szükségessége esetén az antraciklinalapú I. és II. generációs kombinációkat részesítjük előnyben (4×AC/EC, 6×FAC/FEC, 6×CAF/CEF). A 6×CMF protokoll hatékonysága megegyezik a 4×AC/EC hatékonyságával [32], előbbi toxicitása azonban nagyobb.

- Ha a kiújulás kockázata nagy, és/vagy hónalji nyirokcsomó-pozitivitás igazolódik

o Szignifikánsan jobb DFS és OS érhető el a 4×AC–4×P protokoll esetén a taxán nélküli protokollhoz képest (a doxorubicin dózisének fokozása 60 mg/m²-ről nem eredményezett szignifikáns javulást) – CALGB 9344/INT 0148 trial [33].

o A dózisdenzitás fokozható (pl. FE100C), vagy filgastrimvédelem mellett 2 hetente alkalmazott AC–P protokoll [CALGB 9741 trial] [34].

o A taxánokkal történő szekvenciális (pl. 4×AC → 12× (heti) paclitaxel [E1199 trial], vagy 4×FEC–8×heti paclitaxel [GEICAM 9906 trial] [35] vagy 3×FE100C–3×docetaxel; PACS 01 trial [36], vagy konkuráló (6×docetaxel+AC, „TAC”) adagolás is lehetséges, utóbbi esetben a 20%-ot meghaladó lázas neutropénia miatt filgastriprevencióval.

♦ A TAC és FAC összehasonlítása (BCIRG001 trial) [37] során kiderült, hogy a docetaxel alkalmazása szignifikánsan javította a relapszusmentességet és az 5 éves teljes túlélés esélyét, 30%-kal csökkentette a halálozást. Ugyanakkor szignifikánsan magasabb volt a lázas neutropénia és az infekciók aránya, ezért a TAC protokoll esetén a filgastrim, G-CSF primer profilaxis javasolt.

♦ Az NSABP B-38-as vizsgálat szerint [38] (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, hogy a kemoterápia indukálta amenorrhoea kialakulása esetén szignifikánsan jobbak a túlélési paraméterek, mint akkor, ha ez a mellékhatás nem alakul ki. Egy másik vizsgálat szerint [39] viszont a TAC és az AC–T protokoll egyformán hatékony volt, de a TAC-karon több febrilis neutropénia, a szekvenciális karon több perifériás neuropátia fordult elő.

♦ A 4×FE(60)C–4×docetaxel nem bizonyult jobbnak, mint a hagyományos 8×FE(60)C, vagy 4×E100–4×CMF

protokoll (UK TACT study) [40]. A ciklusszámok ilyen növelése tehát nem javasolt.

o A nyirokcsomó-pozitív emlőrák adjuváns kezelésére mindkét taxán (paclitaxel és docetaxel) törzskönyvezett.

o Egyes vizsgálatok alapján a fordított – reverz – sorrend alkalmazásával (előbb taxán, majd antraciklin) jobb eredményre számíthatunk [41].

o Az EBCTCG metaanalízise szerint [42] az antraciklinek alkalmazása preferált a nem antraciklintartalmú kezelésekhez (CMF) képest, mivel előbbiek mind a relapszusok tekintetében (HR: –12%), mind a túlélés tekintetében (HR: –11%) szignifikánsan hatékonyabbak.

o A kemoterápiás protokoll kiválasztásakor gondoljunk arra, hogy az újabb generációs protokollok hatékonysága jóval magasabb, mint a korábbiaké (ld. AdjuvantOnline®).

A hormonreceptor-negatív és HER2-negatív tumorok esetén pT1b (>5 mm) mérettől kemoterápia adása javasolt. Ilyenkor célszerű antraciklint, magas rizikó esetén taxánt is (és esetleg CMF-et) szekvenciálisan alkalmazni. Az ilyen típusú és főleg a csírasejtes BRCA-mutációt hordozó daganatok fokozott platinaérzékenységre való tekintettel felmerül a kezelés taxánalapú szakaszát platinaszármazékkal is kiegészíteni vagy a beteget gyógyszervizsgálatba beválasztani.

Az adjuváns anti-HER2 kezelés megválasztásának szempontjai

- A HER2-pozitív daganatok esetében T1b kategóriától kemoterápia és anti-HER2-kezelés (trastuzumab) alkalmazása szükséges [IA].

- Az igen korai, 5 mm-nél kisebb, nyirokcsomó-negatív, alacsony rizikójú (pT1a pN0) betegség esetén szoros observáció mérlegelhető.

- Az anti-HER2 kezeléseket nem javasolt antraciklinkezeléssel egyidejűleg adni [IA].

o Amennyiben neoadjuváns kezelés nem történt, úgy a szekvenciális kezelési elvek szerint 4 AC, majd 12 heti paclitaxel+trastuzumab, vagy 3 FEC/FAC után 3 ciklus docetaxel+trastuzumab kezelés a preferálandó. Az AC kezelés után is alkalmazható 3 heti docetaxel, illetve a FAC/FEC kezelés után is választható heti paclitaxel.

o A kemoterápiát trastuzumab-monoterápia követi összesen 1 évig.

o pT1bc (5–20 mm) méret nagyság mellett, nyirokcsomó-negatív esetben taxán [pl. 12× (heti) paclitaxel] + trastuzumab kezelés is választható, mint antraciklinmentes protokoll. Nagyobb kiterjedésű tumor esetén antraciklinmentes protokollként a TCH kezelés javasolható, amennyiben fokozott kardiális rizikó vagy egyéb károsító betegségek miatt nemkívánatos az antraciklin adása.

o Az adjuváns trastuzumabkezelés javasolt időtartama 1 év, mellette rendszeres (problémamentes esetben 3 havonként történő) kardiális kontroll szükséges.

o Ha neoadjuváns trastuzumabkezelés történt, úgy az adjuváns trastuzumabkezelés ennek megfelelően rövidül, az összes 3 heti ciklusszám 17 (1 év).

o A kemoterápia befejezését követően az adjuváns trastuzumabkezelés mellett az endokrin kezelést, valamint a sugárterápiát is meg kell kezdeni.

o Hormonreceptor-pozitív és HER2-pozitív posztmenopauzális betegek esetében, amennyiben kemoterápiás kezelés valamilyen okból nem adható, a trastuzumab és aromatázinhibitor kezelés alkalmazása megfontolható.

o Az adjuváns trastuzumab beadási módja lehet intravénás és az ezzel azonos hatáserősséget és hasonló mellékhatásprofilú mutató, telítődózis nélküli, fix dózisban alkalmazható szubkután formuláció egyaránt. Utóbbi választása mellett szólhat a gyorsabb beadási mód (5 perc) is [43, 44].

PREOPERATÍV/NEOADJUVÁNS SZISZTÉMÁS TERÁPIA (ST. IIA-IIB-IIIA(N2)-IIB-IIIIC)

A műtétet megelőző szisztémás terápia hagyományosan a lokálisan/regionálisan előrehaladott, irrezekábilis emlőrákok kezelésével indult, de ma már valamennyi adjuváns terápiát igénylő (rezekábilis) esetben alkalmazható. Előnye, hogy a szisztémás terápia a legkorábbi időpontban elkezdődhet, annak hatékonysága a tumorregresszió alapján lemérhető, és a kezelés gyorsan módosítható. További előnye, hogy csökkenti a kemorezisztencia kialakulásának és a posztoperatív regenerációs proliferáció létrejöttének veszélyét, *in vivo* kemoszenzitivitási tesztként szolgál, és a primer tumor, sőt a hónalji nyirokcsomóáttétek visszafejlesztése (ún. down-staging) révén eredetileg primeren irrezekábilis tumorokat műthetővé tehet, illetve abláció helyett emlőmegtartást tehet lehetővé.

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 (*in situ* daganat lehet) a műtéti rezekátum feldolgozásakor már nem mutatható ki sem a primer tumor helyén, sem a nyirokcsomókban (ypT0/ypTis ypN0).

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

- A neoadjuváns kezelést a klinikai döntés szempontjából legszükségesebb 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, de maximum 12 héten belül a kezelést meg kell kezdeni.

- A neoadjuváns kezelés indikációja a cT2 ÉS cN0 vagy c/pN1 státusztól, valamint cT1–4/cTx N2 státusztól (utóbbi: ismeretlen primer emlőtumor) áll fenn. Bár a T2 státusz 2 cm-nél kezdődik, a napi gyakorlatban nem hiba csak a 3 cm-nél nagyobb tumorok esetén alkalmazni a neoadjuvánciát nyirokcsomó-negatív esetben.

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

- Primeren irrezekábilis esetben, amennyiben a kemoterápiás vagy kemo- és biológiai kezelésre regresszió jelentkezik, a műtét előtt a tervezett teljes kemoterápiás ciklusok komplettálása javasolt.

- Primeren irrezekábilis esetben, kellő remisszió hiányában a kemoterápiás protokoll váltása vagy irradiáció javasolt a rezekabilitás elérése érdekében.

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

- Reszekábilis emlőrákban a kemoterápia időzítése (pre- vagy posztoperatív) nincs hatással a hosszú távú kórlefofásra [IIC]. Primeren rezekábilis esetben, ha az első 3–4 ciklus után nincs kellő remisszió vagy progresszió látszik, úgy a műtét elvégzése javasolt.

- Primer endokrin terápia esetén a műtét előtt legalább 4 (preferáltan 6–12) hónapos kezelés javasolt. Ha 2–4 hónap után regresszió nem észlelhető, el kell dönteni, hogy a neoadjuváns kezelés folytatandó-e?

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

- o Amennyiben a beteg nem kapta meg a teljes preoperatív kemoterápiát, úgy a műtét előtt sikeresen alkalmazott kombinációk komplettálása javasolt, illetve

- o hormonérzékenység esetén, a műtétet követően endokrin kezelés szükséges.

- o Amennyiben a beteg a tervezett teljes kemoterápiás protokollt megkapta neoadjuvánsan, műtét után még a teljes patológiai remisszió hiányában sem indokolt további kemoterápia klinikai vizsgálaton kívül.

- Neoadjuváns előkezelést követően az adjuváns trastuzumabkezelést úgy kell meghatározni, hogy az megfeleljen az egyéves célidőtartamnak.

- Amennyiben az irrezekábilis III. stádiumú emlőrák neoadjuváns kemoterápiával (\pm anti-HER2 \pm endokrin terápival) sem tehető műthetővé, a további kezelés már csak individualizált (sugár-, kemo-, endokrin terápia) lehet.

Neoadjuváns/primer szisztémás kemoterápia

- A neoadjuváns kemoterápia antraciklinalapú kombinációval kezdődik (AC/EC; FAC/FEC, CAF/CEF),

- amely szekvenciális (preferált) vagy konkomittáló taxánnal egészíthető ki (AC/EC-- P; FAC/FEC--D, TAC/TEC).

HER2-pozitív emlőrákok neoadjuváns/primer szisztémás kezelése

- HER2-pozitív tumor esetén a HER2-ellenes kezelés a primer szisztémás kezelés része kell, hogy legyen! Ajánlatos a HER2-gátló terápiát (trastuzumab, ill. lehetőség szerint kettős receptorblokádt trastuzumab és pertuzumab adásával) a taxántartalmú neoadjuváns kemoterápia alatt elkezdni.

- A trastuzumab intravénás vagy szubkután formában egyaránt adható.

- Javasolt 3 ciklus (epi-)ladriamycin-ciklofoszfamid (AC/EC) vagy 5-fluorouracillal kiegészítve (FAC/FEC) kezelést követően heti paclitaxel-trastuzumab, vagy 3 heti docetaxel-trastuzumab kezelésre váltani.

- o A neoadjuvánsan alkalmazott kettős HER2-blokád (trastuzumab + lapatinib, trastuzumab + pertuzumab) kemoterápiával kombinálva a pCR szignifikáns emelkedését eredményezte a kemoterápia és trastuzumab kombinációval szemben. A neoadjuváns trastuzumab, pertuzumab és kemoterápia kombinációnak törzskönyvi javallata van. A trastuzumab és lapatinib kombináció esetében a hosszú távú kórlefordulás nem volt kedvezőbb, így a terápia nem javasolható a mindennapi klinikai rutinban.

- o Trastuzumab (intravénás) és pertuzumab kombináció primer szisztémás kezelésként javasolható 3-4 ciklus EC (epirubicin-ciklofoszfamid) vagy 5-fluorouracillal kiegészítve (FEC) kezelést követően, 3 heti docetaxel-trastuzumab és pertuzumab kombinációval (4-6 ciklus).⁷ A taxán és kettős HER2-gátlás alacsonyabb stádium esetén (pl. cT2N0) jelenthet 4 szériát, míg magasabb stádium, lokálisan előrehaladott vagy mastitis carcinomatosa esetén akár 6 szériát.

- o HER2-ellenes kezelés és antraciklin konkomittáló adása a fokozott kardiális kockázat miatt nem javasolt!

- ♦ Neoadjuváns-adjuváns indikációban trastuzumabot csak akkor szabad antraciklinekkel együtt alkalmazni, ha a beteg korábban nem kapott antraciklint. Ilyenkor az antraciklin csökkentett dózisban (doxorubicin esetén 180 mg/m², epirubicinnél 360 mg/m² maximális kumulatív dózissal) adható.

- Fokozott kardiális kockázat esetén 6 ciklus TCH (docetaxel, ciklofoszfamid, trastuzumab) kombináció alkalmazandó a kardiális állapot gyakoribb ellenőrzése mellett.

- Célszerű műtét előtt ütemezni az összes tervezett neoadjuváns kemoterápiás ciklust, mert így növelhető a pCR esélye, melynek kialakulása egyértelműen jó prognózist vetít előre, javul a betegségmentes és a teljes túlélés is.

- o Amennyiben a beteg megkapta a tervezett standard 4-8 ciklus szisztémás kezelést (kemoterápia + HER2-gátlás) műtét előtt, még pCR hiányában sem szükséges a kemoterápia folytatása adjuváns indikációban, hanem az adjuváns trastuzumabterápiát kell komplettnélni egy évig.

- Több neoadjuváns vizsgálat eredményei szerint a trastuzumab és lapatinib, illetve trastuzumab és pertuzumab kettős HER2-gátlás kemoterápia nélkül is jelentős pCR-t okoz, de egyelőre nem ismert olyan biomarker, mely segítségével kiválogathatók lennének a csak biológiai terápiával kezelhető páciensek.⁸

- Hormonreceptor-pozitív és HER2-pozitív posztmenopauzális betegek esetében, amennyiben kemoterápiás kezelés valamilyen okból nem adható, a trastuzumab és aromatáz-inhibitor kombinálása kezelési alternatívát jelenthet.⁹

Neoadjuváns/primer szisztémás endokrin terápia

Neoadjuváns endokrin terápia alkalmazása erős hormonérzékenységet mutató, kedvező prognosztikus faktorokkal rendelkező daganatok esetén vehető számításba.

- Kifejezetten hormonérzékeny tumorok jóval gyakrabban jelentkeznek menopauzában, de előfordulhatnak premenopauzában, sőt fiatal életkorban is.

- o Posztmenopauzában erősen hormonreceptor-pozitív és HER2-negatív betegségben végzett vizsgálatok alapján a kemoterápia és az endokrin terápia között nem találtak hatékonyságban különbséget.

- 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.

- Primer endokrin terápiát a beteg általános állapota, életkora miatt sokszor a kifejezett hormonérzékenység egyéb jelei nélkül is alkalmazni kényszerülünk hormonreceptor-pozitív tumorokban, mely olykor definitív marad, műtét nem követi.

- A neoadjuváns endokrin terápia a leghatékonyabban posztmenopauzában aromatázgátlóval, premenopauzában LHRH/GnRH analóggal kombinált aromatázgátlóval vagy tamoxifennel történik.

- A neoadjuváns endokrin kezelés időtartamával a patológiai CR esélye nő. Szokványos időtartama 4-8 hónap, 12 hónapnál hosszabb neoadjuváns endokrin terápiáról nem számoltak be.

- A bevált, hatékony kezelés a műtét után adjuváns kezelésként is folytatódik összesen 5-10 éven át. A posztoperatív kezelést a műtéti/szövettani lelet, a regresszió mértéke és a daganat fenotípusbeli változása befolyásolhatja.

A GYULLADÁSOS EMLŐRÁK PRIMER SZISZTÉMÁS KEZELÉSE (T4d)

Klinikai szempontból a gyulladásos emlőrák kezelésének első lépése a primeren irreszekábilis daganat reszekábilissé tétele, ellenkező esetben a beteg gyógyíthatatlan. Ezért mindent meg kell tenni, hogy komplett vagy parciális remissziót idézzünk elő; minimális válasz vagy stabil betegség esetén ugyanis az irreszekabilitás továbbra is megmarad. Ezért az emlőrák szokásos prognosztikus és prediktív faktorain túl a primer szisztémás kemoterápiára (PSKT) adott klinikai válasz is a várható túlélés domináns jellemzője.

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

⁷A törzskönyv szerint a pertuzumabot jelenleg csak epirubicinnel és intravénás trastuzumabbal lehet kombinálni.

⁸A lapatinib és a pertuzumab trastuzumabbal való kombinációja Magyarországon nem finanszírozott.

⁹Ez az opció Magyarországon nem finanszírozott.

o Ebben az esetben is alapnak tekinthető a szekven-
ciális (vagy ritkábban konkomitáló) antraciklin-taxán
kombináció, melyet HER2-pozitivitás esetén trastuzu-
mabbal kell kiegészíteni.

o A dózisdenz AC-paclitaxel protokollt [45] tartja a nem-
zetközi szakértői panel a leginkább elfogadhatónak.

o A gyulladásos emlőrák multidiszciplináris kezelésébe
a PSKT-n kívül a primer sugárterápia is beletartozhat.

- Sikeres PSKT-t követően módosított radikális masz-
tektómia (I/B) és posztmasztektómiás irradiáció javasolt [II]
még azoknál is, akik komplett remisszióba kerültek.

- Reszekábilis státusz elérését követően műtét, majd
a prognosztikus és prediktív faktoroknak megfelelő adjuváns
utókezelés kivitelezése javasolt.

HELYILEG KIÚJULT EMLŐRÁK POSZTOPERATÍV SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

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

- Egy kis esetszámú vizsgálat (CALOR trial) [46] alapján valószínűleg csak akkor előnyös a kemoterápia, ha a tumor hormonreceptor-negatív volt (a primer tumor kiterjedése, biológiai tulajdonságai ilyenkor nem mérvadók).

- A szisztémás kezelés kiválasztásakor vizsgálni kell
 - o az eltávolított tumorszövet biológiai tulajdonságait ismételtlen (a receptorok meghatározását el kell végezni újra!),
 - o a korábban alkalmazott protokoll(ok)at,
 - o az alkalmazott dózisokat,
 - o a primer tumor és a recidíva megjelenése között eltelt időt,
 - o a beteg általános állapotát és preferenciáit.

TÁVOLI ÁTTÉTES EMLŐRÁK (ST. IV) SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

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

- Az áttétes emlőrák kezelése alapvetően gyógyszeres, illetve sugárterápiás, csak ritkán kerül sor műtéti megoldásra.

- o Agyi, agyhártya-, gerincvelő-kompresszió, pleurális, perikardiális, epeút- vagy uréterobstrukció, patológiás (vagy fenyegető patológiás) törés, lokalizált fájdalom csont- vagy lágyszöveti esetén palliatív sebészi, sugárterápia, máj- vagy mellkasfal-i bőráttétek esetén regionális intraarteriális kemoterápia mérlegelendő.

- A szisztémás kezelés megválasztása
 - o a tumor biológiai viselkedése,
 - o a tumor kiterjedtsége, valamint

- o a beteg általános állapota, teljesítményszta-
tusza, illetve

- o a kísérőbetegségek meglétének figyelembevételével történik.

- A prognosztikus és prediktív faktorok megállapítása érdekében a metasztázis(ok)ból javasolt az ismételt biopszia vétele.¹⁰

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

- o Szem előtt kell tartani azt is, hogy a metasztázisnak vélt léziók második primer tumort is fedhetnek, ami megint csak a biopszia indikációját erősíti.

A szisztémás terápia szempontjából az áttétes emlőrákos betegek két jól definiálható – mérsékelt vagy nagy kockázatú – csoportba sorolhatók (3. táblázat). A terápiás döntés meghozatalakor célszerű tisztázni, hogy melyik csoportba tartozik a beteg!

3. TÁBLÁZAT. IV. stádiumú emlőrák: terápiás választás

MÉRSÉKELT KOCKÁZATÚ CSOPORT	MAGAS KOCKÁZATÚ CSOPORT, ZSIGERI KRÍZIS
• késői kiújulás, hosszú progressziómentes idő	• korai kiújulás, rövid progressziómentes idő
• hormonreceptor-pozitív/HER2-negatív	• hormonreceptor-negatív/HER2-pozitív
• csont-, bőr-, lágyszöveti áttétek – lassú progressziót mutató zsigeri áttétek – kevés szerv érintett	• „viszcerális krízis” – több szerv érintett
kezelés: endokrin terápia szekvenciálisan:	kezelés: kemoterápia ± anti-HER2 kezelés
• AI, tamoxifen, fulvestrant	
• premenopauza: valamennyi, ováriumablációval	

A mérsékelt kockázati csoport megfelel azoknak a hormonreceptor-pozitív és HER2-negatív betegeknek, akiknek betegsége lassan progrediál (legalább két év telt el a progresszió megjelenéséig), a tumorterhelés kicsi, függetlenül attól, hogy hány szervet érint (ide tartozik a csak lágyszöveti érintettség, a csak csontáttétes esetek, illetve a kis tumorterhelést okozó zsigeri áttétek, melyek esetében feltétel, hogy nem okoznak tünetet). Ezzel szemben a magas rizikójú betegek csoportjába azok sorolhatók, akiknél ún. viszcerális krízis áll fenn. Ez azt jelenti, hogy nagy a tumorterhelés, az egy vagy több zsigert (is) érintő áttétek jelentős részben infiltrálnak, ami a beteg számára panaszokat okoz, illetve

¹⁰A jelenlegi finanszírozási szabályok szerint adjuváns trastuzumabkezelés után a szer metasztatikus betegségben történő adásakor az áttétekből a HER2-overexpresszió (vagy -amplifikáció), míg lapatinib alkalmazásakor a HER2-amplifikáció meghatározása kötelező.

szervi diszfunkcióban és kóros laborértékekben mutatkozik meg. Ezekben az esetekben – a daganat hormonreceptor-státuszától függetlenül – kemoterápia alkalmazása indokolt (amennyiben ezt a beteg általános állapota – „fit patient” – [még] lehetővé teszi).

Endokrin terápia metasztatikus emlőrákban

- Palliatív endokrin terápia akkor jön szóba, ha
 - o a betegség hormonérzékenynek tűnik (a primer vagy áttéti tumor molekuláris/patológiai jellemzői erre utalnak, jól reagált a megelőző adjuváns/palliatív endokrin terápiára, lassú progressziót mutat),
 - o nincs viszcerális elégtelenség,
 - o a beteg állapota megengedi a lassan ható endokrin terápiát (azaz, mérsékelt kockázati csoportba tartozik).
- A kezelést megválasztását a megelőző kezelések befolyásolják.
 - Az egyszerű endokrin kezelések közül az aromatázgátló letrozol és a fulvestrant hasonlóan hatékony lehet, a tamoxifen a kifejezetten hormonérzékeny, alacsony proliferációjú (korábbi luminális A-szerű) daganatoknál válik be jobban.
 - A kezelést folyamatosan, a hormonrezisztencia vagy viszcerális krízis kialakulásáig folytatjuk, toxicitás általában nem korlátozza alkalmazását.
 - o Egyszerű zsigeri áttétek, lassú progresszió nem szükségszerűen indikálja a kemoterápiát!
 - o Nem célszerű elkapkodni a hormonterápiás váltásokat!

Premenopauzában

- Az első választású endokrin terápia tamoxifen vagy aromatázinhibitor + ováriumabláció (goserelin, esetleg ooforektómia). Ováriumabláció mellett a posztmenopauza algoritmusát érdemes követni.
- Második választású endokrin terápiaként antiösztrogén után ováriumabláció (gyógyszeres, műtét, irradiáció) és aromatázinhibitor ajánlható.
- Ezt követően progesztrogént (megesztról-acetát), androgént (fluoximeszteron) vagy magas dózisú ösztrogént (etil-ösztradiol) választhatunk [47].

Posztmenopauzában

- Első választásként:
 - o elsőként választott nem szteroid AI (anastrozol, letrozol) után fulvestrant vagy
 - o elsőként választott nem szteroid AI (anastrozol, letrozol) után szteroid AI-t (exemestan), vagy
 - o elsőként választott nem szteroid AI (anastrozol, letrozol) után tamoxifent.
- Második választásként:
 - o NSAI → fulvestrant után SAI vagy tamoxifen vagy
 - o NSAI → szteroid AI után fulvestrant vagy
 - o NSAI → tamoxifen után SAI vagy fulvestrant.

A kialakult hormonrezisztencia esetén a PI3K-AKT-mTOR jelút és a sejtciklus (CDK4/6) gátlása jelent meg új terápiás lehetőségként. A hosszú távú endokrin terápia tervezésekor számításba kell venni a potenciálisan együtt adható molekulárisan célzott szereket, mivel egy esetlegesen már használt endokrin készítmény megakadályozhatja utóbbiak alkalmazását.

- A hormonrezisztencia definíciója:

Primer rezisztencia:

- o adjuváns AI-kezelés mellett kialakuló relapszus (első 2 éven belül);
- o metasztatikus AI-kezelés első 6 hónapján belül megjelent progresszió.

Szekunder rezisztencia:

- o adjuváns AI-kezelés mellett kialakuló relapszus (≥2 év után);
- o adjuváns NSAI-kezelés befejezését követően 1 éven belül vagy előrehaladott betegségben alkalmazott NSAI-kezelés befejezését követően 1 hónapon belül;
- o metasztatikus AI-kezelés ≥6 hónapon túl megjelent progresszió.
- Posztmenopauzában aromatázgátló mellett kialakuló, szerzett hormonrezisztencia esetére már törzskönyvezett lehetőség az exemestan és az mTOR-gátló everolimus kombinációja [48, 49], ezért az exemestant érdemes erre a lehetőségre tartogatni az előzetes adjuváns és előrehaladott/áttétes esetek kezelése folyamán.

• Második, újabb lehetőség az aromatázinhibitor és a CDK4/6-gátló palbociclib kombinációja, mely – az everolimushoz hasonlóan – magasabb RR-t és PFS-t biztosított. Bár az OS-re kifejtett kedvező hatás nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet [50], a letrozol+palbociclib kombinációt az FDA már metasztatikus első vonalban regisztrálta [51]. Egyelőre nem ismert az a betegcsoport, akiknél egyértelmű előnyt jelent alkalmazásuk (prediktív biomarker hiányzik).

• Adjuváns hormonterápia ideje alatt, vagy a kezelés befejezését követően egy éven belül kialakult relapszus, illetve metasztatikus emlőrák kezelésében alkalmazott hormonterápia során észlelt progresszió esetén a palbociclib és fulvestrant kombináció szignifikánsan jobb PFS-t eredményezett, mind premenopauzális, mind posztmenopauzális betegek esetében [52]. A kombinációnak csak FDA-befogadása van.

A HER2- és hormonreceptor-pozitív előrehaladott emlőrákok kezelésének kemoterápián túli, eseti lehetősége a hormongátló és egyidejűleg anti-HER2 szer alkalmazása. Ez történhet akár a megelőző kemoterápia befejezése után a HER2-gátlás fenntartása mellett. Metasztatikus első választásként az anastrozol+trastuzumab [53] és a letrozol+lapatinib [54, 55] kombináció törzskönyvezett posztmenopauzában.

Kemoterápia metasztatikus emlőrákban

Az ebbe a magas rizikójú csoportba tartozó távoli áttétes betegek (ER- és PR-negatív, tripla-negatív, HER2-pozitív és/vagy tüneteket okozó többszervi viszcerális áttét[ek], és/

vagy rövid betegségmentes időszak) palliatív szisztémás kezelése lehetőleg a kemoterápia, mely hormonreceptor-pozitivitás esetén esetenként szekvenciális endokrin terápiával is kiegészíthető.

- Kemoterápiát és endokrin terápiát általában nem adunk egyidejűleg, hanem szekvenciálisan alkalmazzuk azokat (a kemoterápia után következik az endokrin kezelés).

- Gyorsan progrediáló, jelentős tüneteket okozó tumor esetén érdemes kombinált kemoterápiás kezelésben gondolkodni, egyébként a szekvenciálisan alkalmazott monoterápiák választandók, tekintettel a jóval alacsonyabb toxicitásra.

- Metasztatikus esetben is az antraciklinek és taxánok a leghatékonyabb kemoterápiás szerek, így visszaadásukat érdemes mérlegelni, előbbi esetben természetesen a kumulatív dózis figyelembevételével (adjuváns, neoadjuváns dóziszok).

- A javasolt kombinációk alkalmazásának időtartama nincs meghatározva: befolyásolja a kezelés hatékonysága, a kezelés mellékhatásai és a beteg preferenciája.

Metasztatikus első választású kemo- és anti-HER2 terápia

Első választású kemoterápiaként, illetve kemo- és anti-HER2 terápiájaként az 1. ábrán látható lehetőségek állnak rendelkezésre.

Ha adjuváns, kumulatív dózist elérő antraciklin (± taxán) kombinációt már kapott:

- HER2-negatív:
 - o monoterápiában: taxánok (paclitaxel, docetaxel), carboplatin, ciklofoszfamid, capecitabin, gemcitabin, liposzomális doxorubicin (kumulatív dózis kiszámítása után), vinorelbin, az újabb szerek közül pedig nab-paclitaxel, ixabepilon);
 - o paclitaxel-bevacizumab;
 - o korábban nem alkalmazott taxán (azaz ha korábban paclitaxelt kapott, akkor docetaxel, vagy fordítva) monoterápiában vagy kombinációban: paclitaxel-gemcitabin („PG”/„GT”) vagy docetaxel/paclitaxel-carboplatin vagy docetaxel-capecitabin („DX”), vagy gemcitabin és carboplatin kombináció,
 - o CMF;

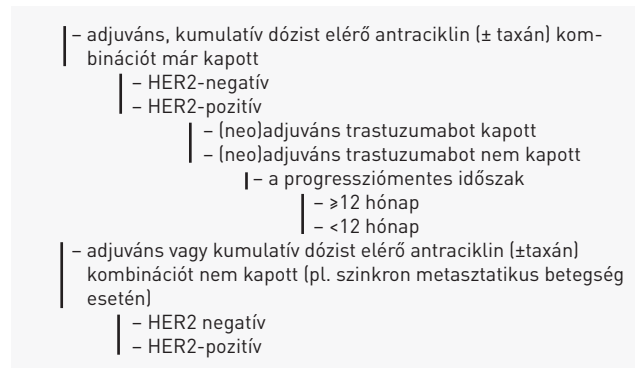
- HER2-pozitív ÉS nem kapott adjuváns trastuzumabot (a kezelés indikálása előtt a metasztázis(ok)ból a HER2-pozitivitást igazolni kell!):

- o docetaxel/paclitaxel-trastuzumab-pertuzumab (56, 57)
- o ha nem érhető el a pertuzumab vagy a kettős biológiai terápia valamilyen ok miatt kontraindikált: docetaxel/paclitaxel-trastuzumab;

- HER2-pozitív ÉS kapott adjuváns trastuzumabot ÉS a progressziómentes időszak:

- o ≥12 hónap: docetaxel-trastuzumab-pertuzumab/paclitaxel-trastuzumab-pertuzumab;

- Alternatív mód a kemoterápia-trastuzumab kombináció (kemoterápiás szerként a taxánokon kívül a gemcitabin, vinorelbin és a capecitabin jöhet szóba). Megkísérélhető



1. ÁBRA. Metasztatikus emlőrák első választású kemo- és anti-HER2 terápiájának döntési algoritmus

a paclitaxel+carboplatin és trastuzumab, akár a 3 heti, akár a heti adagolásban.

- o ≤12 hónap: TDM1 (≤6 hónap¹¹), vagy lapatinib-capecitabin (58).

Adjuváns vagy kumulatív dózist elérő antraciklin (± taxán) kombinációt nem kapott (pl. szinkron metasztatikus betegség esetén):

- HER2-negatív:
 - o 5-fluorouracil-antraciklin-ciklofoszfamid (FAC/FEC);
 - o docetaxel-antraciklin (TA/TE, DA/DE), paclitaxel-antraciklin (PA/PE);
 - o paclitaxel-gemcitabin (TG) vagy docetaxel-capecitabin (DX) vagy docetaxel/paclitaxel-carboplatin – ezekben az esetekben az antraciklint második vonalban adjuk;
 - o antraciklin kontraindikációja esetén CMF is szóba jöhet o monoterápia (antraciklin, taxán stb.)
- HER2-pozitív (ÉS nem kapott adjuváns trastuzumabot):
 - o pertuzumab-trastuzumab-docetaxel (56)/paclitaxel-trastuzumab-pertuzumab (57);
 - o ha nem érhető el a pertuzumab, vagy kontraindikált kettős biológikum adása: docetaxel/paclitaxel-trastuzumab;
 - o 5-fluorouracil-antraciklin-ciklofoszfamid (FAC/FEC) vagy antraciklin-ciklofoszfamid (AC/EC), utána docetaxel-trastuzumab.

Metasztatikus második választású kezelés

- A második választású kemoterápiás protokoll kiválasztásakor

- o az adjuvánsan és első vonalban alkalmazott szereket,
- o azok összdózisát,
- o az ún. „postprogression-free” időszakot,
- o a metasztázis progressziójának idejét és
- o a beteg teljesítménystátuszát/preferenciáit kell figyelembe venni.

¹¹Ld. alkalmazási előírat

- Gyorsan progrediáló, jelentős tüneteket okozó tumor esetén törekedni kell a kombinált kezelés megadására. Minden egyéb esetben szekvenciálisan alkalmazott monoterápiák választandók, mivel így kevesebb a toxicitás, a túlélésben pedig nincs szignifikáns különbség.

Második választású kemoterápiaként, illetve kemo- és anti-HER2 terápiaként a következő lehetőségek állnak rendelkezésre, feltételezve, hogy a beteg kapott már antraciklint, taxánt és HER2-pozitív esetben trastuzumabot:

- HER2-negatív:
 - o monoterápiában: taxánok (paclitaxel, docetaxel), capecitabin, gemcitabin, vinorelbin, az újabb szerek közül pedig eribulin, liposzomális doxorubicin, nab-paclitaxel, ixabepilon;
 - o kombinációban pedig a CMF, CM, MMM, MM, VMM, vinorelbin-doxorubicin, ciklofoszfamid-etopozid/carboplatin jön szóba.

- Hormonreceptor-negatív, HER2-pozitív (a kezelés indikálása előtt a metasztázis(ok)ból a HER2-pozitivitást igazolni kell!):

- o T-DM1

- o lapatinib-capecitabin

- o alternatív trastuzumab-kemoterápia kombináció (alternatív kemoterápiás szerként a taxánokon kívül a gemcitabin és a vinorelbin jöhet szóba).

- Hormonreceptor-pozitív, HER2-pozitív:

- o Egyidejű hormonérzékenység és kemoterápia ellenjavallata esetén endokrin terápia és anti-HER2 kezelés (trastuzumab) kombináció adható [53–55]. Ugyanakkor tudni érdemes, hogy az aromatázinhibitor vs. trastuzumab + aromatázinhibitor összehasonlítás nem eredményezett különbséget OS-ben. Ezért és mivel az ilyen kombináció után már nem adható taxán + HER2-gátló kombináció, a trastuzumab + aromatázinhibitor kombinációt csak kivételesen javasolt alkalmazni.

Ha a beteg teljesítménystátusza még megengedi (ECOG 0, 1, 2 stádium), második-negyedik választású, illetve salvage kemoterápia is mérlegelhető. Leszámítva azokat a ritka kivételeket, amikor életet veszélyeztető állapot miatt döntünk kombinált kezelés megadására mellett (pl. CMF, vinorelbin+doxorubicin, MMM), ezekben az esetekben monoterápia andandó.

Minden metasztatikus kezelési vonalban érdemes megvizsgálni, hogy elérhető-e a beteg számára megfelelő gyógyszervizsgálat, és ez fokozottan érvényes a többedik választású kezeléseknél! Klinikai vizsgálat elérhetősége esetén fel kell ajánlani az abban való részvételt!

SZUPPORTÍV-PALLIATÍV TERÁPIA

A csontáttétek 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, clodronát, zoledronát, ibandronát) adagolása csontáttétek fennállásakor javasolt, ha

- o a várható élettartam nem rövidebb 3 hónapnál és
- o a vesefunkciók elfogadhatók (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min). A biszfoszfonátok esetén a vesefunkció alkalmazási előíratnak megfelelő gyakoriságú ellenőrzése (zoledronsav: minden kezelés előtt, ibandronsav: 3 havonta) kötelező.

- o Időszakosan – a képpalkotó vizsgálatokkal párhuzamosan – az ionszintek (kalcium, magnézium, foszfor) ellenőrzése is javasolt.

- o A kezeléseknél mellé megfelelő D-vitamin- (30 000 NE) és kalciumpótlás (napi 500 mg) szükséges a hipokalcémia elkerülése céljából.

- o A biszfoszfonátkezelést megelőzően célszerű a beteg fogazatát átvizsgálni, és az állcsontot érintő beavatkozások, szanálást a kezelés megkezdése előtt elvégezni.

- o A rendszeres kezelés során az állcsontnekrozis kialakulásának kockázata csekély, de létező esélyére gondolni kell.

- o Malignus hiperkalcémia fennállta esetén a biszfoszfonátterápiát intravénásan kell alkalmazni.

- o A kezeléseket folyamatosan, legalább 2 évig célszerű folytatni. Az ennél hosszabb ideig történő adagolás csak az előny-rizikó mérlegelése után javasolt. A vizsgálati adatok alapján elfogadható alternatíva a nem 3-4 hetente, hanem 3 havonta történő adagolás valamennyi parenterális készítmény esetében.

- Csontmetasztázisok esetén további terápiás lehetőséget jelent a RANK [receptor activator of nuclear kappa-B] ligandum gátlása, mivel ezek a szerek csökkentik az ún. vázrendszeri események (SRE, skeletal related events) számát.

- o A denosumab hatékonyabbnak bizonyult a csontesemények megelőzésében, mint a zoledronsav.

- o Alkalmazása (szubkután injekció) kényelmesebb, mint a biszfoszfonátoké, különösen akkor, ha a beteg nem részesül egyéb intravénás kezelésben.

SPECIÁLIS ALCSOPORTOK SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

Az öröklődő emlőrák szisztémás kezelése

Az örökletes, a BRCA csírasejtes mutációja talaján kialakult emlőrák esetén a szisztémás terápia elfogadott irányelvei alapvetően azonosak az azonos immunfenotípusú, nem örökletes (sporadikus) emlőrákok kezelési elveivel.

- A kockázati besorolás alapján történik a betegek adjuváns/neoadjuváns kezelése. Így közepes-nagy kockázatú, tripla-negatív emlőrák eseteiben a standard ajánlott szisztémás adjuváns kezelés az antraciklin-taxán szekvencia (AC-docetaxel vagy AC-paclitaxel, vagy FAC/FEC-docetaxel). Metasztatikus esetben is hasonló elveket követünk, figyelembe véve a korábbi adjuváns/neoadjuváns kezelés fajtáját, a kiújulás óta eltelt időt, a vizszerális krízis jelenlétét vagy hiányát stb.

A kutatási eredmények bővülésével új javaslatok is megjelentek a BRCA gén mutációját hordozó betegek kezelésére vonatkozóan.

- A legtöbb emlődaganat, mely BRCA (elsősorban BRCA1) csíravonal-mutáció következtében alakul ki, tripla-negatív.

A génexpressziós vizsgálatok alapján bazális-szerű típusúak, de azon belül valószínűleg külön csoportot képeznek. E tumороk genomja a tumorsuppresszor gének hibája, a DNS-repair mechanizmus elmaradása miatt instabillá válik.

o A hiba talaján kialakult tumороk érzékenyebbek a DNS-károsító citosztatikumokra, leginkább a DNS-kezesztkötetést okozó szerekre, így a platinaszármazékokra [59].

♦ A platinaszármazékok aktivitását mind retrospektív, mind randomizált neoadjuváns vizsgálatok igazolják. Platina-monoterápiával 60% feletti komplett patológiai remissziót lehetett igazolni több vizsgálat szerint is.

♦ Előrehaladott esetben pedig a legutóbbi ESO-ESMO nemzetközi konszenzus IC szintű evidenciával ajánlja metasztatikus BRCA-asszociált tripla-negatív vagy hormonrezisztens emlődaganat esetén a platina alkalmazását, amennyiben előzetesen a beteg már kapott antraciklint és taxánt és nem vesz részt klinikai vizsgálatban [3].

♦ A platinaszármazékokkal észlelt egyes kiemelkedő válaszadási arányok alapján valószínűleg módosulni fog e viszonylag ritka alcsoport kezelési algoritmus.

o Emellett a hibajavító PARP mechanizmus gátlására kifejlesztett PARP-inhibitorok (olaparib, iniparib, veliparib, niraparib) alkalmazása tovább fokozhatja ezt az érzékenységet [60–64].

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

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 [65–70].

Férfi emlőrákokban a BRCA1-mutáció előfordulási gyakorisága 1–5%, míg a BRCA2-mutációk előfordulási gyakorisága 5–10% és a mutáció jelenléte rosszabb prognózist jelent [71]. A betegkövetés során gondoljunk arra, hogy a BRCA-mutáció hajlamosít prosztatatarákra és hasnyálmirigyrákra is!

• A korai daganat szisztémás terápiája során (neo)adjuváns kemoterápiás kezelés adása javasolt, amit hormonérzékeny tumor esetében 5 év tamoxifenkezelés követ.

o Az adjuváns kemoterápiás kezeléstől el lehet tekinteni nagyon korai tumornál, illetve olyan daganatnál, ahol az immunfenotípus alapján a kemoterápiás érzékenység alacsony.

o HER2-pozitív daganatnál ugyanúgy javasolt az 1 éves trastuzumabkezelés adása, mint nőknél.

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

o Ha a daganat hormonérzékeny, akkor endokrin terápia az első választás, amit progresszió esetén további endok-

rin terápiás szekvenciával lehet folytatni. Az evidenciák azonban jóval szerényebbek, mint a női emlőráknál.

♦ Elsőként választandó készítmény a tamoxifen, mellette több mint 80%-os válaszadási arány várható.

♦ Ha a betegség tamoxifen mellett progrediált vagy egyéb ok miatt kontraindikált, akkor kasztráció a másik terápiás lehetőség, ugyanis ennek hatékonyságáról áll rendelkezésre a legtöbb bizonyíték. Az orchiectomia helyett a kémiai kasztrációt szokták elsődlegesen választani.

♦ Másodvonalas, illetve egyéb endokrin terápiás lehetőségek közé tartozik az aminoglutetimid, androgének, antiandrogének, megestrol-acetát, ciproteron-acetát, kortikoszteroid, LHRH-analóg terápia.

♦ Az aromatázgátló kezelés hatékonyságáról kevés adat áll rendelkezésre. Mindemellett az ABC2 [3] irányelv alapján tamoxifenrezisztencia esetén a férfiak is kaphatnak aromatázgátlót, de ezt LHRH-analóggal vagy orchiectomiával szükséges kombinálni. Aromatázinhibitor-monoterápia is elfogadható, ilyenkor a terápiás választ a szokásosnál szorosabban kell monitorozni.

♦ A fulvestrant hatékonyságáról szinte alig van adat, egy-egy esetismertetésre támaszkodhatunk csak.

o Férfi emlőrák esetében is igaz, hogy viszcerális krízis, endokrinterápia-rezisztencia vagy hormonreceptor-negatív emlődaganat esetén kemoterápia adása szükséges.

o HER2-pozitív emlőtumorban HER2-gátló terápiás kombináció adása javasolt, hasonló elvek alapján, mint nőknél.

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:

• 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 toródásával 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, mely 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. tumoryanú, DCIS/EIC komponens stb.) mammográfia is végezhető, a sugárvédelmi szabályok betartásával. Emlő-MRI kevésbé jön szóba, a kontrasztanyag, a megnövekedett haskörfogát 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”. Országoként és kontrasztanyagfajták szerint jelentős különbségek állnak fenn, ezért mindig a helyi gyógyszerelőírások a követendők.

A patológiai diagnózis érdekében core-biopszia elvégzésére kell törekedni, melynek szenzitivitása 90% körüli. Tekintettel arra, hogy az emlőállományban hormonális hatásokra bekövetkező fiziológiás változások miatt vékonytű-aspiráció esetén emelkedett a fals negatív és a fals pozitív esetek aránya, az FNAB csak egyéb lehetőségek hiányában, a tévedési arány ismeretében, szükség szerint alkalmazható. A FNAB negativitása esetén a core-biopszia elvégzése indokolt. A terhesség fennállását a patológus számára mindig jelezni kell!

Kezelés

A kezelést a betegség stádiumának megfelelően kell meghatározni.

- Az első trimeszterben észlelt emlőrák esetén a terhességmegszakításról alapos konzultáció szükséges. Ha lehetséges, törekedni kell a koraszülés elkerülésére.

- o Alacsony proliferációjú daganat az első trimeszterben: amennyiben a páciens nem kívánja a terhességet megszakítani, a folyamat monitorozása tanácsolt, és szükség esetén a kezelés megkezdhető a második trimeszterben.

- o Kifejezett proliferáció vagy áttétes betegség esetén az anyai érdek szem előtt tartása az elsődleges, és a kemoterápiát meg kell kezdeni – ez az első trimeszterben a terhesség megszakítását teszi szükségessé.

- Műtét bármely trimeszterben végezhető.

- o Az első trimeszterben észlelt emlőrák esetén, amennyiben a terhesség megtartott – bár az amerikai és az európai ajánlások eltérnek és a lokális recidívák aránya emelkedhet –, gondos mérlegelés mellett emlőmegtartó műtét végezhető.

- o Amennyiben a sugárkezelés a szülés utánra halasztható, az emlőmegtartó kezelés nem jelent hátrányt a módosított radikális masztektómiával szemben.

- o A megfelelő axilláris staging minden esetben része a sebészi kezelésnek. Klinikailag negatív axilla esetén őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégezhető. Bár az alacsony esetszám miatt nem várhatóak nagy, randomizált vizsgálatok, az eddigi tapasztalatok alapján mind az izotópjelölés, mind a festékjelölés biztonságosnak mondható.

- o A legújabb ajánlás alapján, bár csak szűk többséggel, de elfogadott a masztektómia utáni primer rekonstrukció [4].

- A terhesség alatt a sugárkezelés kontraindikált, mivel az *in utero* sugárhatás teratogén. Kiemelendő még a 8. hét utáni sugárhatás esetén a mentális retardáció kialakulásának esélye, valamint fontos tudni, hogy megemelkedik a gyermekkori daganatok kialakulásának rizikója is. (Hasonló okok miatt kerülni kell a gemcitabin alkalmazását is.)

1. FÜGGELÉK. A korai emlőrák kockázati besorolása a St. Gallen-i Emlőrák Konszenzus Konferencia állásfoglalása (2007) alapján [72]

KOCKÁZATI KATEGÓRIA	SZEMPONT	
Alacsony	nyirokcsomó-negatív	ÉS az összes többi
	pT ≤2 cm	ÉS
	Grade I (G1), Ki67<15%	ÉS
	HER2-negatív	ÉS
	ER és/vagy PR magasan expresszált	ÉS
	életkor >35 év	ÉS
	nincs peritumorális vaszkuláris invázió	
Közepes	nyirokcsomó-negatív	ÉS legalább egy az alábbiak közül
	pT >2 cm	VAGY
	Grade II-III (G2-G3)	VAGY
	extenzív peritumorális vaszkuláris invázió	VAGY
	HER2-pozitív	VAGY
	ER és PR negatív/alacsonyan expresszált v. Allred >6	VAGY
	életkor <35 év	VAGY
	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,	VAGY
	nyirokcsomó-pozitív (≥4)	

2. FÜGGELÉK. Az emlőtumorok intrinsic csoportosítása: az ESMO Clinical Practice Guideline (1) és a St. Gallen-i Emlőrák Konszenzus Konferencia állásfoglalása (2013) szerint (73)

INTRINSIC GENOMIKAI CSOPORT	A DAGANAT TULAJDONSÁGAI
Luminális A-szerű	ER-pozitív
	HER2-negatív
	Ki67 alacsony*
	PR magas**
Luminális B-szerű (HER2-negatív)	ER-pozitív
	HER2-negatív ÉS/VAGY
	Ki67 magas VAGY
	PR alacsony
Luminális B-szerű (HER2-pozitív)	ER-pozitív
	HER2-pozitív
	Ki67 bármilyen
	PR bármilyen
HER2-pozitív-szerű (nem luminális)	HER2-pozitív
	ER- és PR-negatív
Tripla-negatív (bazális-szerű)***	ER- és PR-negatív
	HER2-negatív

*A magas és alacsony Ki67-értékek közti határ a laboratóriumok között eltérhet – ld. korábban

** Általánosságban mind a PR, mind a Ki67 tekintetében a 20%-os határ elfogadott. A laborok minőségbiztosítási programjaiban fel kell tüntetni ezeket a határértékeket.

*** Kb. 80%-os átfedés észlelhető a „tripla-negatív” és az „intrinsic bazális-szerű” csoportok között, azonban a „tripla-negatív” magába foglal olyan speciális hisztológiai alcsoportokat is, mint pl. az adenoid cisztikus karcinóma, melyek esetén alacsony a távoli relapszus valószínűsége.

- Szisztémás kezelés:
 - o Az emlőrák kezelése a terhesség alatt is lehetséges, a terhesség megszakítása önmagában nem javítja a prognózist.
 - o Az első trimeszterben a kemoterápiás kezelés kontraindikált.
 - o A második és harmadik trimeszterben kemoterápiás kezelés adható, 5-fluorouracil, epirubicin, illetve ciklofoszfamid hármas kombinációval történt a legtöbb klinikai vizsgálat.
 - ♦ A metotrexát kifejezetten kontraindikált a terhességi emlőrák kezelésekor. Az alkilálók és az antimetabolitok megnövelik a főtális malformációk arányát.
 - ♦ Az antraciklinek biztonságosabban adhatóak, mint az alkilálószerkezetek.
 - ♦ Noha úgy tűnik, hogy a taxánok alkalmazása biztonságosnak tekinthető a 3. trimeszterben, alkalmazásukat

tekintve még nem áll rendelkezésre kellő adat. Kifejezetten agresszív biológiai viselkedés esetén azonban adásuk nem lehet kontraindikált.

- ♦ Az alkalmazott kemoterápiás dózisoknál figyelembe kell venni, hogy a plazmavolumen megnövekedett, a vese- és májfunkciók értékei növekedést mutathatnak, ugyanakkor csökkent albuminkoncentrációval lehet számolni. Csökken a gyomormotilitás is. Fontos, hogy a kemoterápiás szerek átmenjenek a placentán!

- ♦ Anti-HER2 terápia, valamint hormonterápia a terhesség alatt kontraindikált. Tamoxifen adása tilos a terhesség során! Az aromatázgátló szerek adását is kerüljük, állatkísérletekben jelentős teratogén hatást mutattak ki alkalmazásuk során. Néhány esetben kraniofaciális malformációt vagy genitális fejlődészavart írtak le.

- ♦ A várható szülés előtt 2-3 héttel a kezelést be kell fejezni az anyai és a magzati csontvelő-szuppresszió elkerülése érdekében.

- ♦ Kemoterápiás kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott.

A BETEGDOKUMENTÁCIÓ MINIMUMKÖVETELMÉNYEI

Korábbi anamnézis (diabétesz, anyagcsere-betegségek, autoimmun betegségek, daganatos anamnézis, traumák stb.):

Aktuálisan, rendszeresen szedett gyógyszerek:

Gyógyszerérzékenység:

Allergia (pollen, házipor, atka, gomba) igen nem

Vérátömlesztés: igen nem

Első menstruáció: életkor **Utolsó menstruáció:** életkor

Terhességek száma: **Szülések száma:** **Abortusz:**

In vitro fertilizációs programban részt vett? igen nem

Első terhesség: életkor

Szoptatás: hónapig

Fogamzásgátló szedése:

Hormonpótló kezelést kapott? igen nem

Családban előforduló daganatos/öröklődő/halmozódó betegségek (főleg 1. fokú rokonok!)

Emlőrák: igen nem Kinél?

Petefészekrák: igen nem Kinél?

Korábbi emlőműtétek és szövettani eredményük:

Dohányzás: csomag év **Alkohol:** alkalom/hét

Foglalkozás:

Az emlőtumor észlelésének időpontja:

Mikor fordult először orvoshoz?

Műtét:

- szegmentektómia/lumpektómia kvadrantektómia maszpektómia

- SLNB axilláris blokkdiszekció

Első (komplett) műtét időpontja:

pT pN (/) M

Szövettan:

HG: NG: MAI: /Ki67: tubulusképződés: NPI:

ér/nyirokérbetörés: igen nem **nekrózis:** igen nem

limfocitainfiltráció: igen nem

DCIS: EICD: comedo/non-comedo: NG:

Sebészi szél: mm (invazív, in situ)

ER: % (Allred:) PR: % (Allred:)

HER2: IHC: FISH:

Aktuális panaszok:

Status presens:

- primer emlőtumor leírása: oldal; a tumor domináns elhelyezkedése (kvadráns), tapintható góccok száma, góc(ok) mérete:x.... mm, bőrrel/mellkasfállal való összefüggés, bőr gyulladásának kiterjedése az emlő x %-ára, behúzóda, megvastagodottsága, bimbóérintettség
- axilláris nyirokcsomó tapintható-e, hány db, méretek (mm), infra- szupracláviium nyirokcsomó-érintettsége

- ECOG
- Ts/Tm/Tf/BMI

Speciális vizsgálatok felsorolása:

Terápia:

- műtét időpontja, beavatkozás
- sugárterápia időpontja, lokalizáció, dózis
- szisztémás kezelések, protokoll (+ kód), időpont (-tól -ig), antraciklin kumulatív dózisa, metasztatikus esetben az elért legjobb eredmény mértéke
- neoadjuváns kezelés és metasztatikus kezelés esetén az elért legjobb eredmény

IRODALOM

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v8–30, 2015
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines(R)) Breast Cancer. 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 25:1871–1888, 2014
4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26:1533–1546, 2015
5. 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
6. 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
7. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 23:2716–2725, 2005
8. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New Engl J Med* 371:107–118, 2014
9. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New Engl J Med* 372:436–446, 2015
10. Regan MM, Pagani O, Francis PA, et al. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *Breast Cancer Res Treat* 154:275–286, 2015
11. Goldhirsch A, Colleoni M, Regan M. Improved adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with endocrine responsive disease. *Eancer-medicalscience* 9:544, 2015
12. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 12:1101–1108, 2011
13. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 25:2006–2011, 2007
14. Higgins MJ, Liedke PE, Goss PE. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone dependent breast cancer: the paradigm of the NCIC-CTG MA.17/BIG 1-97 trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 86:23–32, 2013
15. Goss PE IJ, Pritchard KI, Robert NJ, et al. A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 34(suppl): abstr. LBA1, 2016

16. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 32:2255–2269, 2014
17. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:631–641, 2011
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353–1361, 2015
19. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:997–1006, 2014
20. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 18:353–361, 2013
21. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting 2015:e31–39*
22. Anestis A, Karamouzis MV, Dalagiorgou G, Papavassiliou AG. Is androgen receptor targeting an emerging treatment strategy for triple negative breast cancer? *Cancer Treat Rev* 41:547–553, 2015
23. Chia K, O'Brien M, Brown M, Lim E. Targeting the androgen receptor in breast cancer. *Curr Oncol Rep* 17:4, 2015
24. Coss CC, Jones A, Dalton JT. Selective androgen receptor modulators as improved androgen therapy for advanced breast cancer. *Steroids* 90:94–100, 2014
25. Fioretti FM, Sita-Lumsden A, Bevan CL, Brooke GN. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer. *J Mol Endocrinol* 52:R257–265, 2014
26. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 358:1663–1671, 2008
27. Marchetti P, Urien S, Cappellini GA, et al. Weekly administration of paclitaxel: theoretical and clinical basis. *Crit Rev Oncol Hematol* 44(Suppl):S3–13, 2002
28. Braverman AS, Rao S, Salvatti ME, et al. Tapering and discontinuation of glucocorticoid prophylaxis during prolonged weekly to biweekly paclitaxel administration. *Chemotherapy* 51:116–119, 2005
29. Lal LS, Gerber DL, Lau J, Dana W. Retrospective evaluation of weekly paclitaxel hypersensitivity reactions reported utilizing an electronic medical record system at a tertiary cancer center. *Support Care Cancer* 17:1311–1315, 2009
30. Quock J, Dea G, Tanaka M, et al. Premedication strategy for weekly paclitaxel. *Cancer Invest* 20:666–672, 2002
31. 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
32. 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* (30):62–66, 2001

33. 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
34. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled chemotherapy 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
35. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:805–814, 2008
36. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24:5664–5671, 2006
37. 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
38. 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
39. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 29:3877–3884, 2011
40. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1681–1692, 2009
41. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol* 25:1079–1085, 2014
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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
43. 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
44. De Cock E, Pivrot 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
45. 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
46. 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
47. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 14:324–354, 2016
48. 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
49. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 366:520–529, 2012
50. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:25–35, 2015
51. Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Charlab R, et al. FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 21:4760–4766, 2015
52. Cristofaniili M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425–439, 2016
53. 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
54. Johnston S, Pippen J Jr, Pivrot 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
55. 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
56. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New Engl J Med* 366:109–119, 2012
57. Dang C, Iyengar N, Datko F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 33:442–447, 2015
58. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 367:1783–1791, 2012
60. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 147:401–405, 2014
61. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr, Piccart M. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol* 12:27–41, 2015
62. Isakoff SJ. PARP inhibition outside of BRCA mutation carriers. *Clin Adv Hematol Oncol* 8:757–758, 2010
63. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multi-study analysis of response rates and safety. *Ann Oncol* 27:1013–1019, 2016
64. 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
65. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376:235–244, 2010
66. Callari M, Cappelletti V, De Cecco L, et al. Gene expression analysis reveals a different transcriptomic landscape in female and male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 127:601–610, 2011
67. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res* 14:R31, 2012
68. Johansson I, Ringner M, Hedenfalk I. The landscape of candidate driver genes differs between male and female breast cancer. *PLoS One* 8:e78299, 2013
69. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat* 133:949–958, 2012
70. Pinto R, Pilato B, Ottini L, et al. Different methylation and microRNA expression pattern in male and female familial breast cancer. *J Cell Physiol* 228:1264–1269, 2013
71. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, Fox SB. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology* 68:110–118, 2016
72. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 18:15, 2016
73. 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
74. 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