



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sótónyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2010; LXXXV. évfolyam, 4:273-336.

Orvosképzés Szerkesztőség:

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA
Telefon: 215-1401, 06 20/ 221-5265
kovver@net.sote.hu

Nyomdai előállítás:

Avaloni Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



Tartalom

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2010; LXXXV. évfolyam, 4:273-336.

Az
ORVOSKÉPZÉS
folyóirat
megrendelésével kapcsolatos
információ:
a lap végén, valamint
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a
www.semmelweiskiado.hu
oldaláról!

Forrai Gábor
Szabó Éva
Ormándi Katalin
Ambrózay Éva
Péntek Zoltán
Milics Margit
Rajtár Mária
Sinkovics István

Cserni Gábor
Francz Monika
Járay Balázs
Kálmán Endre
Kovács Ilona
Kulka Janina
Orosz Zsolt
Udvarhelyi Nóra
Vass László

Lázár György
Besznyák István
Boross Gábor
Farsang Zoltán
Gulyás Gusztáv
Jakab Ferenc
Maráz Róbert
Márkus Béla
Tóth László

Láng István
Kahán Zsuzsanna
Pintér Tamás
Dank Magdolna
Boér Katalin
Pajkos Gábor
Faluhelyi Zsolt
Pikó Béla
Eckhardt Sándor
Horváth Zsolt

Polgár Csaba
Csejtej András
Gábor Gabriella
Landherr László
Mangel László
Mayer Árpád
Németh György
Fodor János

Dank Magdolna
Székely Borbála
Szentmártoni
Gyöngyvér

Előszó 275

A képkötő vizsgálómódszerek alkalmazása
az emlődaganatok korszerű diagnosztikájában
és szűrésében
*Radiological methods in the modern diagnostics
and screening of breast cancer* 277

Az emlőrák patológiai diagnosztikája,
feldolgozása és kórszövettani leletezése
*Breast cancer: pathological diagnosis,
work-up and reporting* 285

Az emlőrák korszerű sebészi kezelése
State-of-the art surgery of breast cancer . . . 297

Az emlőrák belgyógyászati onkológiai
(gyógyszeres) kezelése
*Clinical oncology treatment of breast
cancer* 305

Sugárterápiás irányelvek 323
Principles of radiation therapy 323

Terhesség és emlőrák
Breast cancer in pregnancy 333

Az emlőrák belgyógyászati onkológiai (gyógyszeres) kezelése

Clinical oncology treatment of breast cancer

ÖSSZEFOGLALÁS Általános elv: 1. A betegeket lehetőleg nagy tapasztalattal rendelkező, szakosodott onkológiai központokban kezeljük. 2. A kezelési tervre a multidiszciplináris onkoteam tegyen javaslatot még a definitív terápia megkezdését megelőzően. 3. A terápiás javaslat mindig a szakma szabályainak megfelelően, a beteg preferenciájának a lehetőség szerinti figyelembevételével történjék. 4. Minél több beteg számára biztosítani kell a lehetőséget, hogy komplex kezelésükre ellenőrzött klinikai vizsgálat keretében kerülhessen sor.

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. -génamplifikáció jelzi. Így megkülönböztetünk HER2-pozitív és HER2-negatív, valamint HR-pozitív és HR-negatív emlődaganatokat. A két prediktív faktor révén négy, a terápiát alapvetően meghatározó csoport képezhető. 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. A végleges konszenzus az aktuális szakmai irányelveket mutatja be.

KULCSSZAVAK emlőrák, onkológiai kezelés, onkoteam, hormonreceptor, Her2

SUMMARY The following general rules are important to emphasize: 1. Breast cancer patients should be treated in specialized oncology centers. 2. Multidisciplinary oncoteam should provide the treatment plan before any definitive therapy is initiated. 3. The treatment plan should be in accordance with the professions' rules and should take into account patient's preference as much as possible. 4. As many patients as possible should be treated within the confines of controlled clinical trials.

Strategy of breast cancer treatment is defined primarily by the biological properties of the tumor. The endocrine sensitivity and Her2 status of the tumor are extremely important, described as estrogen- and progesterone-receptor status and Her2 gene amplification. Based on these factors, Her2 positive and Her2 negative, and, hormone receptor positive and hormone receptor negative tumors can be identified. According to these two predictive factors, breast cancers can be divided into four groups. In this document the treatment strategy is presented according to the receptor status in the various stage groups. The consensus document presents the actual professional principles.

KEY WORDS breast cancer, oncology treatment, oncoteam, hormone receptor, Her2

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

Az alkalmazott evidenciaszintek:

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

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Láng István
??????

E-mail:

???????

1. 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 tegyen 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.

2. 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. -génamplifikáció jelzi. Így megkülönböztetünk HER2-pozitív és HER2-negatív, valamint HR-pozitív és HR-negatív emlődaganatokat. 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.

1. táblázat

A kemoterápia (és egyéb szisztémás kezelések) megválasztásának jelenleg elfogadott legfontosabb prediktorai

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

Általános megállapítások az emlőrák szisztémás kezelésével kapcsolatban

A szisztémás és lokális kezelések szekvenciája és együttes alkalmazhatósága

A kemoterápia citotoxikus szerek parenteralis és – ritkábban – enterális alkalmazása. Jelenleg nem ismert olyan prediktív marker, mely a daganatnak „általában” a kemoterápiára, vagy egy adott kemoterápiás protokollra való érzékenységet előrejelzné. 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 emlőrákkockázattal, egészséges egyének rizikócsökkentés céljából alkalmazott kezelése is („kemoprevenció”).

- ▶ A 35 év alatti életkor önmagában is nyomós indikációja a kemoterápiának, így T \geq 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 sugárérzékesítő 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 hormonérzékes emlőrákok trastuzumab-monoterápiája mellett az endokrin kezelés akár adjuváns, akár palliatív indikációban együtt adandó (II/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 nem törzskönyvezett és 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 antraciklinkezelés után (együttesen csak gyógyszervizsgálatban megengedett), 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 4xAC-t követő 4x 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 endokrinérzékes daganatok esetén meghaladja a kemoterápiáét. Ezért mindhárom indikációban fontos, hogy a hormonszenziti-

vitás felmérése alapján döntünk a kemo- és/vagy endokrin terápia mellett. Általában jól tolerálható kezelési lehetőségekről van szó, de fontos a megfelelő betegtájékoztatás a várható haszon és a lehetséges mellékhatások összevetésével.

Fokozott emlőrákkockázatu 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 sejtfelszíni 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 érzékdződéséért felelős növekedési faktor (VEGF) gátlására (bevacizumab). Számos új célzott terápiás 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” génextpressziós 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-negatívítás esetén, ha az invazív primer tumor nagysága eléri, vagy meghaladja az 1 cm-t (2. táblázat – 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.
- ▶ 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

2. táblázat

A korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelése – A, B, C panel

HER2+		HER2-	
Nyirokcsomó-pozitív vagy nyirokcsomó-negatív és pT≥1 cm Kemoterápia és/majd trastuzumab ± endokrin terápia a HR st.-tól függően		HR- (tripla-negatív) Kemoterápia	HR+ Endokrin terápia ± kemoterápia
Trastuzumab 1 évig hetente vagy háromhete	Kemoterápia* Antraciklin- és taxán-alapú, szekvenciálisan (pl. 4x AC/EC →4x PAC, vagy 3-4x FAC/FEC→ 3-4x DOC) vagy kombinációban (pl. TAC, AT)	HR+ esetén Endokrin terápia	
		Posztmenopauza AI (LET vagy ANA) esetleg TAM	Premenopauza TAM ± GnRH-analóg, ha a kemo ellenére a menstruáció megmarad
A PANEL		B PANEL	C PANEL

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

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 (3. táblázat).

3. táblázat

<i>A kemoterápiás protokollok szövegben alkalmazott számozása</i>	
SZÁM	PROTOKOLL
1.	Antraciklin-tartalmú protokollok
2.	Antraciklin-taxán tartalmú 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)

- ▶ Hormonreceptor-pozitív esetekben az endokrin terápiát a trastuzumab-kezelés mellett folytathatjuk.
- ▶ 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 trastuzumab-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.

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 (2. táblázat). Ez posztmenopauzában 5 évig tartó orális anti-hormon-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 kifejtettre.
- ▶ 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 (2. táblázat).
- ▶ A kemoterápiára vonatkozó megállapítások ugyanazok, amelyeket az előző „HER2-pozitív” emlőrákok alfejezetben tettünk.

Az alkalmazható kemoterápiás protokolltípusok: 1; 2; 3; 4; 5; a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (3. 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 (2. táblázat – B és C panel).

HER2-negatív/HR-negatív daganatok (~, „tripla-negatív”, bazális, illetve normális emlő-szerű génexpressziós profil) (cím 4)

A tripla-negatív korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelésére jelenleg kizárólag a kemoterápia áll rendelkezésre (2. táblázat – B panel). A tripla-negatív (és a HER2-pozitív) emlőrákok az összes emlőrák közül a leginkább kemoszenzitívak.

- ▶ Nyirokcsomó-pozitív esetben a kemoterápia – egyéb kontraindikáció híján – antraciklint is tartalmazzon.

* 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”).

- ▶ Klinikai vizsgálatok szerint a taxánok antraciklinekkel való kombinálása, valamint alkilálószer jelenléte a protokollban javítja a kezelés eredményét. Kemoterápiaként antraciklin-kombinációk (AC/EC, FAC/FEC), taxánok (paclitaxel, docetaxel), platinaszármazékok (cisplatin, carboplatin) és CMF (ciklofoszfamid, methotrexat, 5-fluorouracil) egyaránt alkalmazhatók.
- ▶ Az alkalmazható kemoterápiás protokoll-típusok: 1; 2; 3; 4; a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (3. 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 reszekabílis, 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 eleme az endokrin terápia, melyet szükség esetén kemoterápiával egészítünk ki (2. táblázat – 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 hormonszenzitívnek). A hormonszenzitivitás csökken a következő konstellációk szerint: ER és PR+ >ER+ és PR->ER- és PR+ (ez utóbbi entitás létezését sokan két-ségbe vonják);
 - ▶ alacsony grade/alcsony Ki67 IHC festődés (jól differenciált/lassan proliferáló daganat);
 - ▶ speciális szövettani típus: tubularis rák, mucinosus rák, lobularis rák;
 - ▶ „indolens” biológiai viselkedés;
 - ▶ operábilis emlőrák esetén szűrővel történt felismerés.
- ▶ Biztosan eltekinthetünk a HER2-negatív és HR-pozitív emlőrákos betegek kemoterápiájától, ha a daganat erősen HR-pozitív (lásd patológiai fejezet), és grade I, és lassan proliferál (Ki67-index $\leq 15\%$, MAI=1), nyirokcsomó-negatív, nincs peritumorális limfovaszkuláris/perineurális tumorsejt-infiltráció, és az invazív tumor mérete ≤ 2 cm (pT1) (és alcsony 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:
 - ▶ alcsony (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 hónaljli vagy intramammarialis nyirokcsomók száma ≥ 4 , és/vagy
 - ▶ jelentős a peritumorális limfovaszkuláris/perineurális tumorsejt-invázió, és/vagy
 - ▶ az invazív primer tumor nagysága ≥ 5 cm (T3) és/vagy
 - ▶ a beteg életkora <35 év.
- ▶ A bizonyosan kemoterápiát igénylő és nem igénylő csoportok között elhelyezkedő betegek esetén a következők:
 - ▶ HG II-es,
 - ▶ a proliferáció közepes (Ki67-index 16–30%),
 - ▶ a pozitív azonos oldali hónaljli/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 génexpressziós profiljának a meghatározásakor magas a kiújulási score (recurrence score, RS). (A daganat génexpressziós 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 terápiás, HER2 elleni célzott terápiás 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 aromatazgatlók premenopauzában történő alkalmazása jelenleg nem javasolt (II. szintű evidencia). A folyamatban lévő SOLTF és TEXT klinikai vizsgálatok további adatokat fognak szolgáltatni az aromatazgatló és LHRH-analóg kombinációjának premenopauzális alkalmazásáról. Megjegyzés: fokozott figyelmet érdemel a premenopau-

zás/korai menopauzás nők aromatázgátló-kezelése az ilyen esetekben előforduló aromatázgátló-indukált (ösztrogen-depleció hatására bekövetkező FSH-, LH-hiperstimuláció) fokozott ovariális ösztrogénprodukciónak, ritkán akár a fertilitás visszatérése. 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, csontritkulás).

▶ *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 terápiáról az alább a későbbiekben felsorolt lehetőségek közül individuálisan (kiújulási kockázat, hormonszenzitivitás mértéke, HER2-státus, mellékhatásprofil, a beteg kívánsága alapján) választunk.
- ▶ Az aromatázgátlók mellékhatásai között leggyakrabban az ízületi fájdalom, az osteoporosis felgyorsulása, következményes csonttörési kockáztnövekedéssel, a hüvelyi szárazság/atrophia, és ritkábban az alopecia, gastrointestinalis mellékhatások. A tamoxifen mellékhatásai a kor előrehaladásával gyakoribbak: thromboemboliás események, súlynövekedés, nőgyógyászati panaszok (fluor, endometrium-hyperplasia, ritkán endometriumcarcinoma), stroke, ugyanakkor ritkább a kardiovaszkuláris esemény és a hypercholesterinaemia.
- ▶ *Az aromatázgátlók és a tamoxifen adjuváns adagolásának időbeli elrendezése:*
 - ▶ 5 év aromatázgátló (anastrozol, letrozol, exemestan – utóbbi jelenleg nincs erre a javallatra törzskönyveztve 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 törzskönyveztve 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 betegekben egyaránt alkalmazható 20 mg tamoxifen 5 éven át. Célja a lokális kontroll javítása; a metakrón emlőrák-megelőző (prevenció) hatás jelentősége egyénileg változik.

3. A helyileg előrehaladott emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

A helyileg előrehaladott (gyulladásos vagy nem gyulladásos) emlőrák eleve irresecabilis, így elsődleges terápiája 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 képpalkotó vizsgálatok eredménye alapján dönthető el a megkezdett kezelés további folytatása, vagy nem elégséges javulás, illetve progresszió esetén nem keresztrezisztens kemoterápiás szerre történő váltás.

- ▶ 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 törzskönyveztve és Magyarországon nem finanszírozott.

- ▶ Alkalmazható kemoterápiás protokoll-típusok: 1; 2; 3, a mindenkori törzskönyvezés és finanszírozás figyelembevételével (3. 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 terápiaként kerül sor.
- ▶ Primer endokrin terápia javallatai: ha a kemoterápia ellenjavallt (kísérőbetegség, időskor), ha a beteg azt visszautasítja, vagy ha a tumor viselkedése indolens és nagymértékben endokrinérzékeny; ilyenkor posztmenopauzában neoadjuváns aromatázgátló-kezelés adható. Hatását lassabban fejt ki, mint a primer szisztémás kemoterápia a kemoszenzitív 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 kiegészítő 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 resectiója 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 egyén i mérlegelés tárgya. A kemoterápia és az endokrin terápia alkalmazásának szempontjai az adjuváns kezelésnél írtakkal megegyeznek. Ha a patológiai lelet, illetve a daganat biológiai tulajdonságai nagy ki-

újulási 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 súlyt kell tekintetbe venni a kezelés okozta mellékhatásokat. Kemoterápiával általában a magas rizikójú, gyorsan progrediáló daganatban szenvedő betegeket érdemes kezelni. A rizikóbecslés módját a 4. táblázat mutatja be. A rizikóbecslés alapján dönthetjük el, hogy a metasztatikus betegséget „békésnek”, vagy „agresszívnek” tekintjük (5. 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.

4. táblázat

A metasztatikus emlőrák		
ALACSONY	RIZIKÓ MÉRTÉKE	MAGAS
Pozitív (ER-poz., PR-poz.)	Hormonreceptor-státus	Negatív (ER-neg., PR-neg.)
HER2-neg. (IHC neg., +, ++, FISH/CISH neg)	HER2-státus	HER2-poz. (IHC +++ FISH/CISH poz.)
>2 év	Betegségmentes időszak	<2 év
Korlátozott	Metasztázisok száma	Kiterjedt
Csont/lágyrész	A metasztázisok helye	Viscerális
Nincs	Vitális szerv érintettsége	Igen
Nem	Megelőző adjuváns kezelés	Igen
Nem	Kezelés a metasztázis miatt	Igen

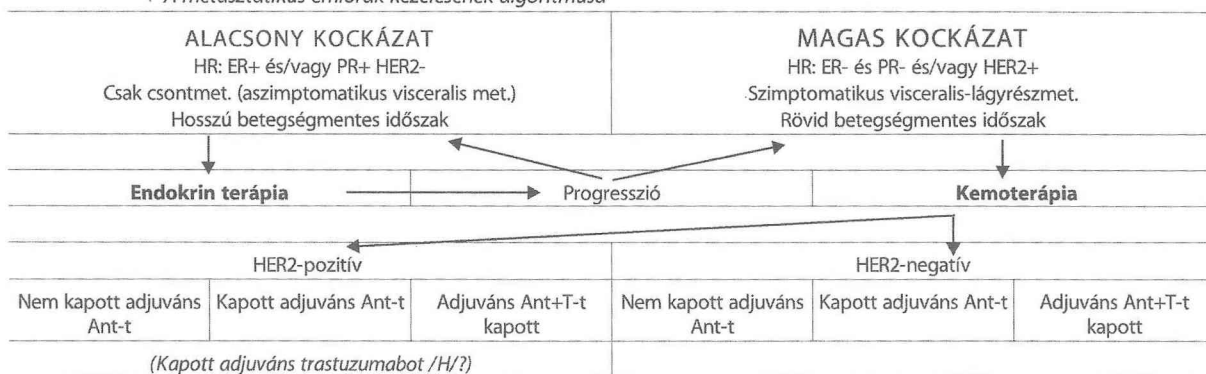
5. táblázat

A kezelés agresszivitása a rizikó alapján	
NEM AGRESSZÍV („BÉKÉS”)	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

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

6. táblázat

A metasztatikus emlőrák kezelésének algoritmus



Metasztatikus 1. választású kemoterápia

H-t nem kapott AC-DH AC-PH DH,DC-H PH,PC-H DX-H PG-H	H-t nem kapott DH,DC-H PH,PC-H DX-H* PG-H *	H-t nem kapott DH,DC-H PH,PC-H DX-H PG-H* *	FAC/FEC TAC/TEC DX/DCarb PG/PCarb	B+T DX/DCarb PG/PCarb ... ?L-DOX ... Trial:TKI+T	B+T (B+X) DX/DCarb PG/PCarb ... ? L-DOX ... Trial:TKI+T
H-t kapott Trial: KT+H ... LAP-X FAC/FEC TAC/TEC DX PG	H-t kapott Trial: KT+H ... LAP-X DX PG	H-t kapott Trial: KT+H ... LAP-X DX PG			

Metasztatikus 2. választású kemoterápia

LAP+X Trial: KT+H Trial:H+B+KT Trial:Pertuzumab, H-DM1 (Nem anti-HER2-kezelés: régi szerek) *	DX/DCarb DCarb X Antraciklin? Tr: új T-analóg Trial: TKI Régi szerek	X Trial: Ixabepilon Trial: TKI Régi szerek: Cis, 3M=MMC-N-M; 2M=MMC+N; VMM= MMC-N-V; ImA
(új fejlesztésű citosztatikum)	(új fejlesztésű citosztatikum)	(új fejlesztésű citosztatikum)

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

7. táblázat

Az alkalmazható protokollok: NCCN guideline, AdjuvantOnline® alapján

PROTOKOLL NEVE	PRIMER SZISZTÉMÁS	ADJUVÁNS	METASZTATIKUS 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 kardiovaszkuláris kockázatú betegek kezelésére. Max. 8 ciklus.
EC		+	+	+	+	I	I-b	7236, 7254	9	
FAC/CAF	+	+	+	+	+	II	I-b	7237, 7247	10–13	
FEC/ CEF FE(120)C	+	+	+	+	+	I-II	I-b	7238, 7255 7274	14–22	FE(50)C= I. generációs; FE(100)C= II. generációs
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.		„Dose-dense”
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		

7. táblázat (folytatás)

GsEC								7402		
GsEF								7360		
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 / DH			+					7394/7395 7398/7399		Telítő/fenntartó 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-től 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=docetaxel; P=paclitaxel; X=capecitabin; G=gemcitabin; M=metotrexat; MMC=mitomycin-C; N=mitoxantron; V=vincristin; Vnb=vinorelbine; 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.

A metasztatikus emlőrák kezelésének algoritmusát az 1. és 2. választású kezelésig az 6. táblázat mutatja be. A protokollokat illetően utalunk az 7. táblázatra.

A HER2-pozitív távoli áttétes emlőrák elsővonalbeli kemoterápiája a paclitaxel vagy docetaxel, trastuzumabbal kombinálva (8. táblázat A1 panel). A paclitaxelt hetente, a 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 amellett, hogy ezt követően is érdemes adni (I/B szintű evidencia, mely indikáción kívüli – „off label” – javallat, ami jelenleg Magyarországon nem finanszírozott).

- ▶ Progresszió esetén második választásként jelenleg az egyetlen törzskönyvezett és finanszírozott kezelés a capecitabin-lapatinib (8. táblázat A2 panel) (II. evidenciaszint). A lapatinib olyan HER2-pozitív metasztatikus betegnek 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 hepatopathia előfordulása vi-

8. táblázat

A IV. st. emlőrák gyógyszeres kezelése – A, B, C panel

HER2+		HER2–		
kemoterápia + trastuzumab ± endokrin terápia a HR-státustól függően		HR– (tripla-negatív) Kemoterápia + bevacizumab	HR+ Endokrin terápia vagy kemoterápia ± bevacizumab	
<i>Első választás</i>				
Kemoterápia PAC hetente vagy DOC három hetente, általában vagy progresszióig, vagy nem tolerálható toxicitásig, vagy ismételten bizonyított betegség stabilizálódásig*	Trastuzumab 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 <i>endokrin</i> 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	Kemoterápia: ▶ 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-, platin-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 adható első választásként.

AI= aromatazinhibitor; ANA= anasztrozol; LET=letrozol; TAM= tamoxifen; PAC=paclitaxel; DOC=docetaxel; CPA=cyclophosphamid; MTX=methotrexat

szonylag 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 az 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 eltelté 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 indikáció kivülinek („off-label”) minősül, és sem törzskönyveztve, sem finanszírozva nincs.

- ▶ Abban a helyzetben, amikor a IV. stádiumú HER2-pozitív emlőrákos beteg korábban már részesült adjuváns trastuzumab-kezelésben, és a betegség közben vagy ezután progrediált, jelenleg HER2-gátló kezelés adására törzskönyveztet és finanszírozott lehetőség nincs. Ilyenkor jelenleg sem a trastuzumab progresszió túl adása, sem reindukciója, sem az első vonalbeli lapatinib-kezelés nem törzskönyveztet 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) nem szteroid aromatazín-gátlóval (anasztrozol vagy letrozol) is kombinálható (8. táblázat A1–2 panel) (II. evidenciaszint).

A *tripla-negatív* távoli áttétes emlőrák ajánlott gyógyszeres kezelése első választásként taxán-kemoterápia bevacizumabbal kombinálva (8. táblázat 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 betegségekben 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, légyrész, 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 aromatázgátlóval (letrozol vagy anastrozol), melynek hatékonysága felülmúlja a tamoxifenét, mindazonáltal a mellékhatásprofil figyelembevételével választhatjuk a tamoxifent is (pl. eleve fennálló jelentős osteoporosis vagy hypercholesterinaemia/hyperlipaemia esetén).
- ▶ Progresszió esetén aromatázgátló helyett tamoxifent, vagy tamoxifen helyett aromatázgátlót adhatunk és átterhetünk szteroid aromatázgátlóra (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 aromatázgátlók, mint az anastrozol és a letrozol után a szteroid szerkezetű exemestane, a nem szteroid tamoxifen 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, tamoxifen és aromatázgátló – vagy, ha a beteg korábban tamoxifent nem kapott, aromatázgátló – kezelés után bekövetkező progresszió.) A nagy dózisú gestagen terápia mind hatékonysága, mind mellékhatásai miatt a lehetőségek sorában az utolsó helyre került.
- ▶ Premenopauzában az endokrin terápia tamoxifen ± GnRH-analóg formájában javasolt.
- ▶ Ha a kemoterápia elkerülhetetlen (az adjuváns kezelés befejezését követően a betegség 1 éven belül progre-

diált, 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 eltelté 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, neutropeniát eredményezhet, a vörösvérsejtképzés gátlása anaemia 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.

Neutropenia

Az emlőrák kezelése során alkalmazott kemoterápiás protokollok a tapasztalatok alapján különböző gyakorisággal okozhatnak neutropeniát, illetve lázzal kísért neutropeniát. A neutropenia egyrészt a dózisintenzitás csökkenésének, másrészt a lázzal kísért neutropenia miatt a túlélés csökkenésének a veszélyével járhat. A lázzal kísért (febrilis) neutropenia (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 neutropenia kezelésére, megelőzésére granulocita-kolóniastimuláló 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 neutrofil-szám 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 alkalmazható.

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 neutropenia 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, Dose-dense 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 érintettsége, rossz tápláltsági állapot, anéaemia, kombinált kemo-radioterápia esetében.
- ▶ 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. Akut myeloid leukaemia vagy myelodysplasia potenciális rizikója miatt adjuváns kemoterápia esetében G-CSF profilaxis alkalmazása csak alapos megfontolás után javasolt.

Anaemia

A vérszegénység a solid tumor miatt kezelt betegek 13–78%-ában fordul elő. Egy európai felmérés szerint a daganatos betegek leggyakoribb panaszja a vérszegénységre visszavezethető gyengeség. A vérszegénység a

szubjektív panaszok mellett a betegség prognózisát is kedvezőtlenül befolyásolja.

Daganatos betegeknél az anaemia 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 anaemiát közvetlenül kiváltó ok megszüntetése (pl. vérzéscsillapítás).

Daganatos betegeknél a transzfúzió rizikójának csökkentése érdekében csak az adott beteg számára választott vérkészítmény adása javasolt. Transzfúziót elsősorban súlyos tüneteket okozó vagy gyorsan kialakuló anaemia 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: erythropoietin) alkalmazása veseelégtelenségben, hemodialízisre szoruló betegben hatékonyan megelőzi az anaemia kialakulását, így az onkológiában is széles körben alkalmazni kezdték.

Az EPO ESA-val végzett megfelelően kontrollált, randomizált vizsgálatok metaanalízise alapján megállapították, hogy nincs összefüggés az aktuális alkalmazási előírások figyelembevételével végzett ESA-kezelés és a halálozás, illetve a betegség progressziója között. Amennyiben a hemoglobin-célérték 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 erythropoietin alkalmazására nemzetközi irányelveket dolgoztak ki, ezek alapján:

1. Erythropoietin-kezelés csak kemoterápia által okozott anaemia 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 hemoglobinérték 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 hemoglobinérték 4 hét alatt több mint 20 g/l-rel emelkedik, az EPO dózísát 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 erythropoietin-készítmények (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. specifikus daganattünetként értékelhető étvágycsökkenés; táplálkozást nehezítő mechanikai ok – szájiüregi, garat-, nyelöcsőtumor esetén; emésztés és táplálékfelszívódás zavara; anyagsere-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, testtömegének 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 csontáttétek 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 szövődményt, 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 (*IA szintű evidencia*). Az emlőrák csontáttéteinek kezelésében jelenleg a clodronát (CLO), az ibandronát (IBA), a pamidronát (PAM), és a zoledronát (ZOL) van törzskönyvezve. Ezek szerkezetében, biológiai tulajdonságaiban, illetve hatékonyságukban eltérések vannak. Az ún. harmadik generációs nitrogéntartalmú biszfoszfonátok (mint pl. IBA, PAM és ZOL) hatásosabbak, mint a korábbi, nem nitrogéntartalmú vegyületgenerációk (pl. CLO). Az emlőrákos betegeken végzett klinikai vizsgálatok metaanalízise szerint a biszfoszfonát-terápia szignifikánsan, 17%-kal csökkentette a szkeletális morbiditást a placebo csoporthoz viszonyítva (*IA 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 csontrendszert érintő események (SRE, pl. patológias törések, csigolyakompresszió, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődések) 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-terá-

pia 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 magnéziumszintjének gondos monitorozása.
- ▶ A biszfoszfonát adására az onkoterápiával egyidejűleg kerülhet sor, 3–4 hetes időközökben (*I. szintű ajánlás*).
- ▶ Kerülendő a nefrotoxikus gyógyszerek (pl. platinaszármazékok, 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 hosszú távú 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 skeletális 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 betegnek, 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:

- ▶ Időskorban a szérum-kreatininérték megtévesztő lehet, ezért csakis a CrCl (creatinin clearance) alapján indikálható BP-kezelés.
- ▶ A megfelelő hidrálttságot 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 csontreszorpciós 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 csontreszorpciós marker-szintek, a legtöbb adat a ZOL-lal 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 hidrálttsági állapot pontos ismerete nagyon fontos a terápia megkezdésekor.
 - ▶ A kezelése során romló veseműködés enyhébb eseteiben dózisredukció, vagy hosszabb időtartamú infúziók alkalmazhatóak.
 - ▶ Amennyiben a kreatininclearance 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, illetve annál legfeljebb 10%-kal alacsonyabb értékre.
 - ▶ Ilyen esetekben a ZOL ellenjavallt (szérumkreatinin >265 μmol/l, CrCl <30 ml/perc),

- ▶ az IBA vizsont redukált dózisban (2 mg) és hosszabb infúzióban (>60 perc) még mindig alkalmazható.
- ▶ A CLO-terápia a 10 ml/percnél alacsonyabb CrCl (ill. 440 µmol/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 antiösztrógen- és a kemoterápia okozta csontvesztés. Kisebb betegszámú 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 kezeléstől. Posztmenopauzális emlőrák adjuváns letrozol-kezelésének kiegészítése ZOL-tal (6 havonta 4 mg-os dózisban) szintén a csont-

vesztés 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-κB 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-kezelteknél későbbre tolódott az első SRE kialakulása. A denosumab a csonttátek kezelésében ígértes, 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* 2003; 2:1113–1120.
2. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/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-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15:1858–1869.
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* 1990; 8:1483–1496.
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* 1999; 17:3374–3388.
6. Biganzoli L, Zufer T, Bruining 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* 2002; 20:3114–3121.
7. O'Shaughnessy J. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4:318–328.
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* 2004; 15:440–449.
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* 2004; 15:79–87.
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 opera-

- ble breast cancer: A study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14:833–842.
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* 2005; 23:8313–8321.
 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* 2003; 97:1758–1765.
 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* 2000; 18:3115–3124.
 16. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing 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* 2003; 21:298–305.
 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* 2001; 19:4224–4237.
 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* 2001; 18:602–611.
 19. Bonnetierre 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* 2005; 23:2686–2693.
 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* 1998; 16:2651–2658.
 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* 2005; 23:5166–5170.
 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* 2000; 356:1384–1391.
 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* 2001; 19:4216–4223.
 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* 2002; 38:1730–1738.
 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*, 2003; 21:968–975.
 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* 2004; 22:2587–2593.
 27. Nabholz JM, Reese D, Lindsay MA, et al. Docetaxel in the treatment of breast cancer: an update on recent studies. *Semin Oncol* 2002; 29(Suppl 12):28–34.
 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* 2003; 21:4165–4174.
 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* 2003; 21:976–983.
 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* 2003; 21:1431–1439.
 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* 1976; 294:405–410.
 36. Colleoni M, Pritce K, Kastiglione-Gertsch M, et al. Dose response effect of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) in node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:1693–1700.
 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* 1991; 27:966–970.
 38. 6 cycles of FEC 100 vs 3 FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for node-positive breast cancer patients: analysis at 5 years of the Adjuvant PACS 01 Trial. *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, Yekelja 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* 2002; 20:2812–2823.

41. Genot JY. Gemcitabine and paclitaxel in metastatic breast cancer: a phase II study in the first-line setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstract
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* 2003; 1(Suppl 5):202.
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* 2003; 21:2889–2895.
44. Lück HJ, Roche H. Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44(Suppl 1):S15–S30.
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* 2003; 39:1978–1989.
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* 1997; 14:1858–1867.
47. Paridaens R, Biganzoli L, Bruening 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* 2000; 18:724–733.
48. Sledge GW, Neuberg 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* 2003; 21:588–592.
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* 2004; 22:2061–2068.
50. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1212–1219.
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* 2002; 87:1210–1215.
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* 1999; 17:2341–2354.
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* 1999; 17:1413–1424.
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* 1999; 17:1127–1131.
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* 1999; 35:1194–1201.
56. Kaktamani VG, Gradishar WJ. Role of capecitabine (Xeloda®) in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 2003; 3:137–144.
57. O'Shaughnessy J. Clinical experience of capecitabine in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl):10–14.
58. Spielmann M, Llombart-Cussac A, Kalla S, et al. Single-agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 60:303–307.
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* 1994; 5:854–857.
60. Twelves SC, Dobbs NA, Curnow A, et al. A phase II, multicenter UK study of vinorelbine in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 70:990–993.
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* 1999; 10:397–402.
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* 1995; 13:2722–2730.
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* 2003; 21:35–40.
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* 1983; 10(Suppl B):47–52.
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* 1999; 17:2639–2648.
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* 2002; 20:719–726.