

Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai irányelvek

HORVÁTH ZSOLT¹, BOÉR KATALIN², DANK MAGDOLNA³, KAHÁN ZSUZSANNA⁴, KOCSIS JUDIT⁵, KÖVÉR ERIKA⁶, MÁHR KÁROLY⁶, PIKÓ BÉLA⁷, RUBOVSKY GÁBOR⁸

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

BEVEZETÉS

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

A szakmai útmutató elsődlegesen az aktuális ESMO², NCCN³, ABC4⁴, valamint a St. Gallen-i Konszenzus Konferencia⁵ állásfoglalásait, ajánlásait tükrözi (ahol a forrás eltér, azt külön jeleztük). A szöveg didaktikai szempontból előbb a korai, valamint lokálisan előrehaladott emlőrák, lokoregionálisan recidivált és metasztatikus emlőrák vonalat követi. Ezen belül a terápiás lehetőségek szerint tárgyaljuk az egyes csoportokat. Az ajánlás végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait, majd az aktuálisan alkalmazható kemoterápiás protokollokat foglaljuk össze, illetve javaslatot teszünk új protokollok alkalmazására. A javaslatok során az ESMO által is használt evidenciaszint- és ajánláskategóriákat használtuk (az egyéb, pl. NCCN kategóriákat külön jelöltük).

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

Elengedhetetlen a multidiszciplinaritás elveinek alkalmazása. A terápiás döntésekbe be kell vonni az érintett társszakmák képviselőit, így a sebészt, a patológust, a sugárterapeutát, a radiológust, a klinikai onkológust és (egyes esetekben a) pszichológust, valamint a beteget is. A döntéshez a beteg megfelelő felvilágosítása szükséges. Az élethelyzetéből adódóan a betegek a közölt információknak csak töredékét fogják fel, ezért fontos az információkat könnyen érthetően, ismételve közölni és az orvos által adott szóbeli közlés mellett a kiegészítő írásos felvilágosítás és betegközpontú internetes oldalak lehetőségét is igénybe venni [VA].

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

KORAI EMLŐRÁK

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

Egyebekben az adjuváns szisztémás kezelésekről való javaslat az ismert prognosztikus és prediktív faktorok előzetes precíz meghatározásán alapul. Ezen belül a leglényegesebb klinikai feladat nem pusztán a betegség kiterjedésének vagy az egyes molekuláris alcsoportoknak az elkülönítése, hanem a kezeléstől várható előny/kockázat mérlegelése is. Ilyen szempontból alapvető jelentőségű, hogy a tumor várhatóan mely terápiákra fog vagy éppenséggel nem fog reagálni! Ezzel kapcsolatban talán legdöntőbb és a döntési hierarchia csúcsára helyezendő szempont a daganat hormonérzékenységének megállapítása (ld. 1. táblázat). Hormonérzékenynek kell tekinteni a tumort, ha az ösztrogén és/vagy progeszteron receptor (ER/PR) – a továbbiakban hormonreceptor (HR) - tartalom 1%, vagy annál nagyobb^{6, 7}, annak ellenére, hogy 10% alatti értékek esetén az endokrin kezelés sikeressége kérdéses.

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

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

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

- Emlőmegtartó műtetet és - ha történik - sugárkezelést követően, hormonérzékeny esetben, az 5 éves adjuváns tamoxifen kezelés (20 mg/nap) két randomizált vizsgálat együttes értékelése szerint csökkentheti mind az invazív, mind a nem invazív lokális recidívák, mind a másodlagos (ellenoldali) emlődaganatok gyakoriságát [IA].
- Az anasztrozol a tamoxifenhez képest tovább csökkentette a későbbi emlődaganat kialakulását, de nem eredményezett javulást sem a betegségmentes, sem a teljes túlélésben (NRG Oncology/NSABP B-35 vizsgálat)⁹. Az aromatáz inhibitor (AI) indikációja hasonló, mint a tamoxifené [I.B]. A készítmény választásánál figyelembe kell venni az eltérő mellékhatásprofil is.
- Mastectomia esetén a posztoperatív kezelés célja az ellenoldali emlődaganat rizikójának csökkentése, kétoldali mastectomia esetén kiegészítő szisztémás kezelés nem indokolt. Az adjuváns endokrin terápia (ET) ajánlásánál figyelembe kell venni, hogy - bár alacsony valószínűséggel -, de előfordulhatnak klinikailag jelentős szövődmények (pl. endometrium karcinóma, tromboembólia, csonttritkulás, kardiovaszkuláris szövődmény), és a kezelésnek nincs igazolt hatása a túlélésre.
- A betegség prognózisa kifejezetten jó. Invazív daganat kialakulásának valószínűsége 20 év alatt mintegy 6% az azonos (emlőmegtartó műtet) és ellenoldalon is, a daganat specifikus mortalitás pedig 3%. Magasabb a rizikó fiatal életkorban (35 év alatt), ha a daganat rosszul differenciált (grade 3, „high grade”) vagy ösztrogén receptor negatív¹⁰.

Ajánlás

- Kemoterápia és HER2-ellenes kezelés nem indokolt.

- Endokrin terápiaként aromatáz inhibitor (anastrozol) és tamoxifen egyaránt alkalmazható.

1. TÁBLÁZAT. A korai emlőrák hormonérzékenységeinek kategóriái

Endokrin 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 és 2)	endokrin kezelés hatástalan, kemoterápia (±anti-HER2 kezelés) szükséges
Bizonytalan hormonérzékenység	Allred 3-5	elsődlegesen kemoterápia±anti-HER2 kezelés, mely után endokrin terápia javasolt

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

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

A neoadjuváns és adjuváns szisztémás kezelés megválasztásának szempontjai

- A perioperatív (neoadjuváns vagy adjuváns) kezelésekről a döntésnek három lépcsője van.
 - Először a betegség prognózisát kell megítélni.
 - Másodszor azt, hogy előreláthatóan milyen kezelésre fog reagálni a daganat. E kettő eredője szabja meg a kezeléstől várható relatív és abszolút terápiás nyereséget.
 - Harmadszor pedig a lehetséges rövid- és hosszútávú mellékhatásokat, a betegjellemzőket és a beteg preferenciáit kell figyelembe venni [VA].
- A daganat prognózisát alapvetően annak kiterjedése és biológiai jellemzői határozzák meg. A korai invazív emlőrák prognosztikus tényezői közé a primer tumor mérete (T), a nodális státusz (N), a hisztológiai grade (G), az osztódási ráta (pl. Ki67/ MAI), a HR és HER2 státusz, a peritumorális vaszkuláris invázió, valamint újabban néhány genomikai profil tartozik. A prognózis megítélésében segítséget nyújt a stádium beosztás (elsősorban a differenciáltságot is figyelembe vevő prognosztikai stádiumok), a Nottingham Prognostic Index¹¹⁻¹⁴, egyes adatbázisok elemzését felhasználó eszközök (PREDICT tools)^{11 15-18} és tumor genetikai tesztek (ld. később).
- A szisztémás kezelés várható hatékonyságát a daganat biológiai sajátosságai jelzik (prediktív faktorok). Az egyes kezelések javallatáról a daganat endokrin érzékenysége (1. táblázat), a HER2-státusz és proliferációs jellemzők által meghatározott, kezelés orientált csoportosítás (2. táblázat) alapján kell dönteni. A prognosztikus és prediktív jellemzők alapján lehetséges eldönteni, hogy egy adott szisztémás kezelési modalitás terápiás haszna meghaladja-e a mellékhatások okozta veszélyeket. Például egy jó prognózisú betegségben a szisztémás kezeléstől (elsősorban kemoterápiára gondolva) klinikailag elhanyagolható terápiás nyereség várható.
- **Endokrin terápia** minden HR (ER vagy PR receptor expresszió $\geq 1\%$) pozitív betegségben indokolt (IA). Elhagyását kifejezetten jó prognózisú betegség - hosszú távú relapszus aránya 5% alatti - esetében lehet mérlegelni.(V)

[GC1] megjegyzést írt: Az ER-PR+ fenotípus nagyon-nagyon ritka; az esetek nagy része laborhiba vagy fals negatív ER vagy fals pozitív PR - utóbbi esetben nem szerencsés az ET... Egyebekben meg úgy tűnik, hogy nem túl jó prognózisú betegség, és kérdéses hogy indokolt-e az ET, bár kétségtelen, hogy a világ nagyon lassan tudja levetkőzni ezt a "tradicionális" megfogalmazást.

- **Kemoterápia** a HR pozitív daganatok nagyrésznél elhagyható, elsősorban a kiterjedtebb és rosszul differenciált tumorok esetén indokolt adása. A HR negatív betegségekben általában indokolt az alkalmazása.
- A HER2-pozitív daganatok túlnyomó többségénél javasolt kemo- és **HER2-ellenes terápia**.
- Konkomittáló kezelések:
 - Kemoterápia és endokrin terápia együttes adása ellenjavalt. Ez alól kivételt képez a GnRH-analógok fertilitás megőrzés céljából való alkalmazása.
 - A HER2-ellenes terápia együtt adható nem-antraciklin tartalmú kemoterápiával (IA), sugárkezeléssel¹ és endokrin terápiával, valamint sugár- és endokrin terápia is lehet konkomittáló. Mivel a tamoxifen fokozhatja az irradiáció okozta tüdőfibrózist, alkalmazása egyedi mérlegelést igényel.
 - Az adjuváns indikációban a kemoterápia időben megelőzi a sugárkezelést.
- A terápia meghatározása céljából az elmúlt években az ún. **genomikai csoportosítás** (luminális A-szerű, luminális B-szerű, HER2-pozitív („HER2-enriched”, HER2-E) és bazális-szerű/tripla-negatív) szerinti osztályozást alapul vevő döntéshozatalt preferáljuk (2. táblázat). A csoportosítás alapjául szolgáló multiparaméteres genomikai tesztek széles körben nem hozzáférhetők, de immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok segítségével a csoportok megközelítően meghatározhatók.¹

2. táblázat: Az emlőrák intrinzik altípusainak helyettesítő meghatározása²

Intrinzik szubtípus	Klinipatológiai helyettesítő definíció
Luminális A 'Luminális A-szerű'	- ER-pozitív - HER2-negatív - Ki67 alacsony - PR magasabb - Alacsony- rizikót jelentő molekuláris aláírás (ha elérhető)
Luminális B 'Luminális B-szerű (HER2-negatív)'	- ER-pozitív - HER2-negatív - és - Ki67 magas ^a és/vagy - PR alacsony és/vagy - Magas-rizikót jelentő molekuláris aláírás (ha elérhető)
'Luminális B-like (HER2-pozitív)'	- ER-pozitív - HER2-pozitív - Bármilyen Ki67 ^b - Bármilyen PR
HER2 'HER2-pozitív (non-Luminális)'	- HER2-pozitív - ER és PR hiányzik
'Tripla-negatív' ^c	- ER és PR hiányzik - HER2-negatív ^c

A 2013 St Gallen Consensus Conference ajánlása alapján¹⁹.

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

^a A Ki-67 értékeket a lokális laboratóriumi értékek fényében kell értékelni: például, ha az adott laboratóriumi medián Ki67 értéke HR pozitív betegségben 20%, akkor a 30% vagy e feletti értéket magasnak, a 10% vagy annál kisebb értéket egyértelműen alacsonynak lehet tekinteni. (Mivel azonban a laboratóriumok által csoportonként meghatározott medián Ki67 értékek általában nem ismeretesek, az ajánlás sántít, és ezért célszerű ezeket az értékeket általánosságban alapul venni.)

^b Az ajánlott vágóérték 20%; a riportok értékeléséhez a minőségellenőrző programok nélkülözhetetlenek a laboratóriumok számára.

^c 80%-os átfedés van a "hármás negatív" és az intrinzik "bazális" altípus között.

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

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

A jelenlegi kezelési irányvonalak által javasolt „kezelésorientált csoportosítás”, a HR-státusz, a HER2-státusz és a proliferáció alapján négy csoportot különböztet meg. Az egyes alcsoportokban (2.táblázat) az egyes kezelési modalitások hatékonysága eltérő.

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

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

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

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

Ajánlás: (A kemoterápia alkalmazásával kapcsolatban)

- Az **OncotypeDX®** tesztet ER-pozitív, HER2-negatív, elsősorban pT1c-pT2 N0-N1mi M0 stádiumú és NPI alapján 3,4–5,4 közötti „közepes rizikójú” korai emlőrákos betegek esetén javasolt elvégezni, amennyiben a rendelkezésre álló vizsgálati eredmények és körülmények alapján az onkoteam által felállítandó terápiás terv nem határozható meg egyértelműen és amennyiben a beteg – a teszt ezt támogató eredménye esetén – elfogadja a kemoterápiát.
 - A TAILORx vizsgálatba²⁰ pT1bc-T2pN0 stádiumú (HR pozitív /HER2 negatív) betegeket vontak be.
 - Általában a 26 alatti RS (recurrence score) érték azt jelezte, hogy a kemoterápiának nincs hozzáadott értéke.
 - Egyedül az 50 év alatti korosztályban észlelték RS 16-25 esetén, hogy kemoterápiával kevesebb távoli metasztázis jelentkezett, ezért ebben az esetben kemoterápia megfontolandó.
 - Szintén a megfontolandó kategóriába esik az RS 26-30 tartomány, ahol minden egyéb faktort is figyelembe kell venni a döntésnél.

- RS 30 feletti értéknél a kemoterápia előnye egyértelmű volt.
- A kedvező szövettani entitások esetén (tubuláris, mucinózus, papilláris) a kifejezetten kedvező túlélési kilátások miatt általában nem szükséges kemoterápia és valószínűleg multigén teszt sem.
- Férfiakban nem áll rendelkezésre kellő adat, valószínűleg prognosztikus értékű²¹.

Egyre inkább hozzáférhetőek lesznek a hormonrezisztencia egyéb, molekuláris genetikai módszerekkel igazolható biomarkerei (pl. *PIK3CA* mutáció, *ESR1*, *AKT* mutáció, *HER2* és *FGFR* alterációk stb.), melyek gyakorlati jelentősége egyelőre ugyan főleg az előrehaladott/metasztatikus betegségben van, de alkalmazásuk várható az adjuváns, illetve követési szakaszban is az ígéretes liquid biopszia elterjedése révén²².

Az adjuváns endokrin terápia (ET) megválasztásának szempontjai, és terápiás lehetőségek
A HR-pozitív és HER2-negatív típusú daganatok esetében az ET alapvető szerepet kap. Az ET megválasztásakor a menopauzáls státuszt és a rizikót kell figyelembe venni (ld. erre vonatkozó meghatározásunkat, Függelék 2.!). Mivel ma már különféle, közel hasonló hatékonyságú, de részben eltérő mellékhatás profillal rendelkező endokrin terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre, így egyénileg lehet az optimális stratégiát kialakítani. A terápiás terv függjön a relapszus rizikótól, az ellenoldali emlőrák kockázattól (életkor), valamint a daganat jellemzőitől, szövettani altípusoktól egyaránt.

- Premenopauzában - ha szükséges - az ovárium abláció lehetőleg reverzibilis módszerrel történjék (LHRH/GnRH analóg) a tartós ösztrogén depleció kockázatai (pl. osteoporózis²³) és esetleges jövőbeni gyermekvállalás igénye miatt.²⁴ (II.B) Kellő felvilágosítást követően az adnexectomiát alternatív lehetőségként lehet ajánlani.
- Mind premenopauzában, mind posztmenopauzában adható adjuváns ET-ként aromatázgátló (LHRH/GnRH analóggal) vagy tamoxifen, ezek alkalmazása a tumor sajátosságaitól és a mellékhatásprofiljától függően.²⁵ (I.A)
- A HER2- és HR-pozitív esetekben a HER2-gátló kezelést a kemoterápiát követően ET-vel kell kiegészíteni. (IA)
- A HER2-pozitív és Luminalis B -szerű esetekben előnyösebb aromatázgátlót adni.²⁵
- A tamoxifen az alacsony rizikójú, I. stádiumú hormonérzékeny daganat típusban, mint egyedüli terápia 5 éven át, mind premenopauzában, mind menopauzában ajánlható.⁵
- A SOFT vizsgálat szerint premenopauzában az ovárium abláció potenciálja mind a tamoxifen, mind az aromatázgátló hatását a távoli áttétmentes túlélés tekintetében.²⁶(IIB)
- A SOFT és a TEXT^{24, 27, 28, 29} vizsgálat szerint premenopauzában az exemestan + LHRH/GnRH analóg (triptorelin) a tamoxifen+LHRH/GnRH analóg (triptorelin) terápiához képest javítja a betegségmentes, illetve áttétmentes túlélést különösen a magas rizikójú betegeknél. A legnagyobb haszon a „magas kockázatú” betegcsoportban (<35 év, magas grade/magas Ki67 érték, illetve pozitív nyirokcsomóstatus) várható; a terápiás előny az említett vizsgálatokban különösen szembetűnő volt a kemoterápiát is kapott betegeknél³⁰(I.A).
- Magas rizikójú (elsősorban nyirokcsomó pozitív) premenopauzás betegeknél 10 évig adott tamoxifen túlélési előnyt ad az 5 éves kezeléshez képest^{31, 32} (I.A). Az 5 éves tamoxifen terápiát követően alkalmazott 5 éves AI szintén csökkenti a betegségmentes és teljes túlélést a nyirokcsomó pozitív betegségekben. Az időben elnyújtott endokrin terápia során alkalmazott aromatázgátló jelenleg javasolt teljes időtartama 5 év, de vizsgálatok vannak folyamatban az 5

évnél hosszabb alkalmazással.^{31 33 34} Egy friss metaanalízis szerint³⁵ a kinyújtott aromataz inhibitor kezelés csupán a relapszusmentes túlélés (RFS) tekintetében mutatott szignifikáns előnyt a tamoxifen vagy a tamoxifen – aromataz inhibitor („switch”) kezelési stratégiákhoz képest, de a megelőzően csak aromataz inhibitor kapott betegekhez képest az előny már nem érte el a szignifikáns különbséget. Az előny fokozódott a nyirokcsomó pozitívitas mértéke szerint, ugyanakkor a csontesemények száma szignifikánsan megnövekedett.

Adjuváns ET ajánlások - Premenopauza

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

Adjuváns ET ajánlások: Posztmenopauza

- tamoxifen 5 évig alacsony rizikó esetén (St. I);
- aromatazgátló 5 éven át;
- aromatazgátló és tamoxifen tetszőleges sorrendben („switch” séma szerint) - 2-3 / 2-3 év;
- Az időben elnyújtott ET-t a megelőző adjuváns ET és mellékhatás profil szerint tamoxifennel vagy aromatazgátlóval javasoljuk folytatni.

Perimenopauzában az aromatazgátló-kezelés ováriumstimulációt indukálhat, ezért hormonvizsgálat (FSH, ösztradiol vizsgálat ismételt elvégzése ajánlott (IA)) növeli a terápia megválasztásának biztonságát a <60 éves menopauzás esetekben (ld. még menopauza kritériumai, Függelék 2.). A menopauza várható időpontjához közel, de még premenopauzában megkezdett endokrin terápia esetén – amennyiben a betegnél a hormonvizsgálatokkal igazolhatóan posztmenopauza alakul ki – a tamoxifenről aromataz inhibitorra lehet váltani.

A **HR-pozitív, HER2-pozitív** daganatok esetében kemoterápia, majd azt követő ET mellett az összességében 1 éven át folytatott trasztuzumab kezelés a standard terápia (IA). Az esetleges magas rizikó esetén a kemoterápiával megkezdett kettős HER2 gátlás (trasztuzumab + pertuzumab) ugyancsak egy éven át az endokrin terápiával együtt folyik (ld. lejjebb).

Az adjuváns kemoterápia megválasztásának szempontjai

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

- bazális típusú/tripla-negatív vagy HER2-pozitív emlőrák (T1a-nál nagyobb és / vagy N-pozitív);
- magas rizikójú luminális HER2-negatív tumorok (pl. multigén teszt eredménye) (IA);
- ≥N2 (≥4 áttétes nyirokcsomó) státusz.

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

- G3; intermedier/magas proliferáció;
- alacsony HR-tartalom (tumorsejtek <1/3-a);
- N1 státusz
- limfovaszkuláris invázió;
- nagy tumortömeg (T3-4) (mely alapján feltételezhető a tumor heterogenitás miatt kemoszenzitív, illetve endokrin rezisztens klónok jelenléte is).

- A korábbi gyakorlattól eltérően **önmagában nem jelent magasabb rizikót**, ha a beteg ≤ 35 éves. Kétséges esetben az ún. multigén teszt segíthetnek a terápiás döntésben (ld. fentebb).
- A kemoterápia elsősorban a triple negatív (TN), a HER2-pozitív, és a lúminális B-szerű HER2-negatív típusú daganatok esetén ajánlott (IA). A kemoterápia abszolút haszna az ER-negatív tumorok esetében kifejezetten.
- A kemoterápia megválasztása függ továbbá a kiválasztott kezelés hatékonyságától, rövid- és hosszútávú toxicitásától, a beteg biológiai korától, általános állapotától, társbetegségeitől és preferenciáitól.
- A legtöbb lúminális A-szerű daganat esetén nem szükséges kemoterápia, kivéve a nagy daganattömeg esetét (T3-4 vagy N2-3).
- Kemoterápiát lehet adni a bizonytalan indikáció esetén (minden klinikai és patológiai faktor ismeretében), génexpressziós vizsgálat pl. az Oncotype DX® lelet ismeretében.
- Lúminális B-szerű HER2-pozitív daganat esetén szükséges kemoterápia, endokrin terápia, anti-HER2 terápia is. Szelektált, alacsony rizikó esetén (T1aNO) az anti-HER2 kezelés és endokrin kezelés kombinációja szakmailag elfogadható (IIIB).
- A TN daganatoknál a legtöbb esetben (pT1b (>5 mm) mérettől) szükséges adni kemoterápiát. Ritka kivétel lehet olyan „speciális szövettani altípus”, mint a szekretoros vagy adenoid cisztikus karcinóma vagy nagyon korai (T1aNO) tumor (IA). A HER2-pozitív tumorok esetén kemoterápia és anti-HER2 kezelés szükséges, lehetséges kivétel lehet a nagyon alacsony rizikó, mint a T1aNO tumor (IA)

Ajánlások:

- A standard kemoterápiás kezelések tartalmaznak antraciklint és/vagy taxánt.
 - A leggyakoribb antraciklin-tartalmú kezelések az adriamicin-ciklofoszfamid (AC) vagy epirubicin- ciklofoszfamid (EC) ³⁶(I.A).
 - Rutinszerűen már nem alkalmazzuk az 5FU tartalmú hármas gyógyszerkombinációkat (FAC/FEC).
 - A nem-antraciklin-tartalmú, de taxán-alapú kezelések, mint a docetaxel/ ciklofoszfamid (TC)³⁷, alternatívája lehet az antraciklin-alapú kezelésnek. A US Oncology Trial 9735 szerint a docetaxel-ciklofoszfamid kombináció mind a DFS, mind az OS tekintetében szignifikánsan hatékonyabb, mint a doxorubicin-ciklofoszfamid kombináció nem szelektált St. I-IIIB betegek esetén.
 - Nem antraciklin tartalmú kezelés adható kardiális komplikáció jelentős rizikója esetén (I.A).
 - A 6×CMF protokoll hatékonysága megegyezik a 4×AC/EC hatékonyságával, előbbi toxicitása azonban nagyobb (II.B).³⁸ Az antraciklinek alkalmazása preferált a CMF séma szerinti kezeléssel szemben, mivel mind a relapszus, mind a túlélés tekintetében szignifikánsan hatékonyabbak.³⁶(I.A)
- A taxánok hozzáadása mérsékelten növelte a kemoterápia hatékonyságát, függetlenül az életkortól, nyirokcsomóstátustól, grade-től, receptorstátustól (IA). Összességében az antraciklin- és taxán-alapú kemoterápiás protokollok harmadával csökkentik az emlőrák okozta mortalitást.
- A taxánok és antraciklin szekvenciális adása előnyösebb és kevésbé toxikus (az alacsonyabb kardiotoxicitás miatt), mint a konkomitáns alkalmazás (IA).
 - A paclitaxel esetében a heti, a docetaxelnél viszont a háromheti adagolás a javasolt.

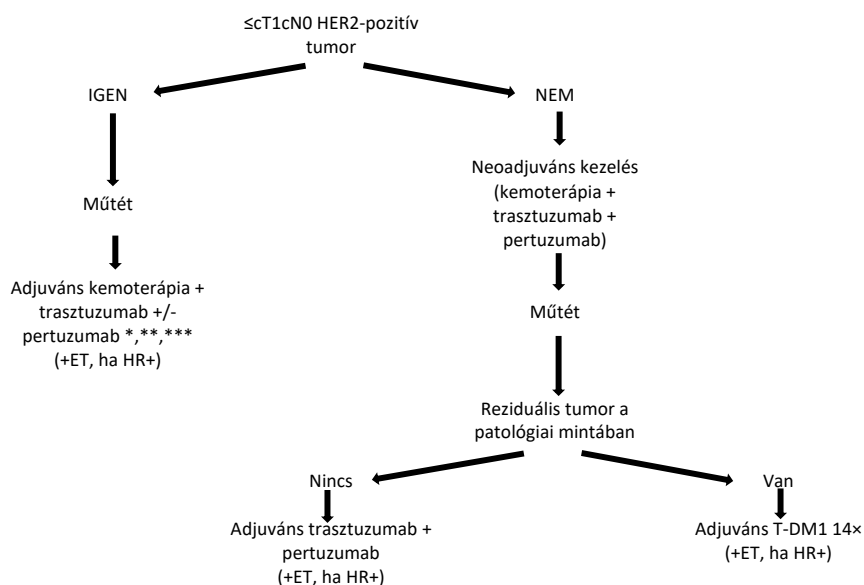
- A taxán/antraciklin sorrend egy randomizált vizsgálat szerint hatékonyabb lehet, mint a megszokott antraciklin/taxán sorrend), bár mindkettő elfogadott³⁹ (IA).
- Jelentős prospektív adatok híján a TN és/vagy BRCA1/2 pozitív daganatok platina-tartalmú kezelése bár igen hatékonynak tűnik, rutinszerűen nem ajánlott.
- A dózis-denz (dózis-intenzifikált) kezelések (G-CSF támogatással) elsősorban a magas proliferációjú tumoroknál javasoltak (IA). A hosszú távú elemzések alapján kijelenthető, hogy a dózis-intenzifikált kezelések hatékonyabbak a hagyományos ütemezésű kezelésekhez képest.
 - Ilyen például a filgastrim- védelem mellett 2 hetente alkalmazott AC—P protokoll (CALGB 9741 trial)⁴⁰.
- Ha a kiújulás kockázata nagy, és/vagy hónalji nyirokcsomó-pozitivitás igazolódik, úgy szekvenciálisan:
 - 4×AC —12× (heti) paklitaxel (E1199 trial)⁴¹,
 - konkurálón (6×docetaxel+AC, „TAC” / TEC) adagolás is lehetséges (BCIRG001 trial)⁴², utóbbi esetben a 20%-ot meghaladó lázas neutropénia miatt filgastrim prevencióval.
 - Az NSABP B-38-as vizsgálat szerint⁴³ (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 jobb a túlélési paraméterek, mint akkor, ha ez a mellékhatás nem alakul ki.
- TN betegség esetén célszerű antraciklint és taxánt is alkalmazni.
- A kemoterápia javallata 70 év feletti életkorban individualizált, a beteg biológiai életkorát, kísérőbetegségeit és preferenciáit kell figyelembe venni a döntés során. A klinikai vizsgálatokból korlátozott adatok állnak rendelkezésünkre. A gyógyszereket teljes dózisban ajánlott használni, ha ez lehetséges. A tervezett kezelés előtt egy geriátriai állapotfelmérés javasolt.
- A kemoterápia és endokrin kezelés konkomitáló adása nem javasolt, kivéve az ovarialis funkció megőrzése céljából alkalmazott GnRH analógokat⁴⁴ (IA)§.
- Az anti-HER2 kezelés rutinszerűen kombinálható nem-antraciklin tartalmú kemoterápiával, endokrin kezeléssel és sugárkezeléssel.
- Ha kemoterápia és sugárterápia egyaránt szükséges, a kemoterápia előzze meg a sugárkezelést⁴⁵
⁴⁶. E szabály alóli kivétel:
 - a neoadjuváns kemoterápia után maradéktumorral rendelkező betegek adjuváns kapecitabin kezelése.⁴⁷ (IIA)
- A vénás szisztémás kezelés adására használt eszközöket - pl. port-katéter, tartós perifériás kanül - előnyök és lehetséges szövődményeik alapján kell mérlegelni minden beteg esetében.
- A műtött oldalon minden beavatkozás, ami a kar nyirokkeringését fokozza, a lymphoedema kockázat emelkedésével jár. Ezért célszerű elsősorban az ellen oldali végtagon végezni a szükséges beavatkozásokat (vérnyomásmérés, vérvétel, infúzió). [III, B]
- Nagy dózisú kemoterápia összejtkezeléssel nem ajánlott.

A korai HER2 pozitív daganatok kezelése

A korai stádiumú HER2-pozitív emlőtumorok esetében preferált a HER2-gátló készítményt tartalmazó neoadjuváns kezelés, és a műtét utáni adjuváns kezelést a patológiai válasz mértéke befolyásolja.

Ugyanakkor kis méretű és nyirokcsomó negatív tumoroknál elfogadható az elsődleges műtét is, amit anti-HER-2 kezelést is tartalmazó adjuváns kezelés követ (1. Ábra)

1. ábra: A HER2-pozitív korai emlőrákok kezelésének algoritmusai



*Adjuváns trastuzumab és pertuzumab adása összesen 1 évig javasolt, amibe beleszámít a neoadjuváns ciklusok száma is.

**Adjuváns pertuzumab a magas kockázatú betegeknél javasolt (nyirokcsomó pozitivitás)

*** pT1a esetben sem kemoterápia, sem anti-HER2 kezelés nem szükséges, csak ET HR pozitívítás esetén

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

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

- A standard alapterápia perioperatíván alkalmazott egy éves trastuzumab kezelés.
- Kettős HER2-gátlás a II-es stádiumtól ajánlott trastuzumabbal és pertuzumabbal (elsősorban HR-negatív esetekben).
- A HER2-gátló terápiát a taxán tartalmú neoadjuváns kemoterápiával együtt/egyidőben javasolt elkezdeni.
 - Ez 4 ciklus (epi-)adriamicin-ciklofoszfamid (AC/EC) kezelést, majd heti paklitaxelt (12 ciklus) VAGY docetaxelt (4 ciklus 3 hetente) ÉS trastuzumab ± pertuzumab kezelést jelent.
- A trastuzumab intravénás vagy szubkután formában egyaránt adható.
- HER2-ellenes kezelés és antraciklin konkromittáló adása a fokozott kardiális kockázat miatt nem javasolt.
- antraciklin-mentes protokoll is alkalmazható, melyre ok lehet a fokozott kardiális kockázat vagy nagyon fiatal életkor - pl. 6 ciklus TCH (docetaxel, ciklofoszfamid, trastuzumab), vagy

[GC2] megjegyzést írt: Az algoritmus szerintem több sebből vérzik vagy nagyon nem értem. Egyrészt a cT1cN0-nál kisebb tumorok neoadjuváns kezelését sugallja és a nagyobbaknál favorizálja a primer műtétet, és a lábjegyzet is ezt támogatja. Ez ellentmond annak, amit én patológusként gondolok erről. Illene a nagyobb/egyenlő jelet kisebb/egyenlőre változtatni, de akkor a lábjegyzet inkongruenciát is megszüntetne. Másrészt a ≤cT1cN0 HER2+ tumor kérdésre a NEM válasz azt is jelentheti, hogy azért nem, mert HER2-, és akkor az egész anti-HER2 kezelést sántít. A címben benne van a HER2 pozitívítás, az algoritmusból kihagyva egyértelmű lenne. Ráadásul 100%-ban szemüveggel sem látható - nekem.

[HZ3R2] megjegyzést írt: Az algoritmust összeállították – és a saját véleményem szerint is – ez a legegyszerűbb változat.

neoadjuváns helyzetben PHTC (pertuzumab + trasztuzumab + docetaxel + karboplatin (TRYPHAENA és KRISTINE vizsgálat)^{48, 49}.

- Célszerű műtét előtt ütemezni az összes tervezett neoadjuváns kemoterápiás (+ konkomitáló HER2-ellenes) kezelési ciklust, mert így növelhető a pCR esélye.
- A pCR kialakulása egyértelműen jó prognózist vetít előre, javul a betegségmentes és a teljes túlélés is, ezért mindent meg kell tenni ennek elérése érdekében.

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

- A neoadjuváns kezelés hatására kialakult komplett patológiai remisszió (pCR) esetében adjuváns kezelésként a trasztuzumab + pertuzumab vagy trasztuzumab monoterápia folytatása javasolt, összesen 1 évig (a neoadjuváns ciklusszámokat is beleértve). Az APHINITY vizsgálat⁵⁰ alapján a kettős gátlás előnye elsősorban a nyirokcsomó pozitív betegeken mutatkozott meg. (IIB) Amennyiben reziduális invazív betegség marad az emlőben és/vagy axillában, úgy a műtétet követően 14 ciklus ado-trasztuzumab emtanzin (T-DM1) adása javasolt, mivel így -a KATHERINE vizsgálat⁵¹ adatai alapján - szignifikáns és klinikailag releváns mértékben növelhető a betegségmentes túlélés az adjuváns trasztuzumabhoz képest. (IIB) Ha a T-DM1 kezelést meg kell szakítani pl toxicitás miatt, akkor trasztuzumabbal javasolt az adjuváns kezelést komplettálni a teljes egy évig (1. Ábra).
- Több neoadjuváns vizsgálat eredményei szerint a trasztuzumab és lapatinib kombinációja⁵², illetve trasztuzumab és pertuzumab kettős HER2-gátlás^{53, 54} kemoterápia nélkül is jelentős pCR-t idézhet elő, de ennek mértéke elmarad a kemoterápiát is tartalmazó kombinációkhoz képest. Egyelőre nem ismert olyan biomarker, mely segítségével szelektálhatók lennének a csak biológiai terápiával, kemoterápia nélkül kezelhető páciensek.

A kizárólag adjuváns anti-HER2 terápia ajánlásai:

- Kemoterápia és anti-HER2-kezelés alkalmazása T1c státusztól és nyirokcsomó pozitív betegségtől (trasztuzumab ± pertuzumab) szükséges. Az 1 cm alatti pN0 daganatoknál (elsősorban pT1b, ER-negatív) szintén javasolható az alkalmazása. [IV, B]
 - Az igen korai, 5 mm-nél kisebb, nyirokcsomó-negatív, alacsony rizikójú (pT1a pN0) betegség esetén szoros obszerváció mérlegelhető, de adjuváns trasztuzumab+ paklitaxel adása is szóba jön egyedi esetekben.
- Pertuzumab hozzáadása a trasztuzumabhoz elsősorban magas kockázatú betegségben (nyirokcsomó pozitivitás, kisebb hangsúllyal HR negativitás, nagy tumorméret) javasolt, az APHINITY vizsgálat eredményei alapján.⁵⁰
- Az anti-HER2 kezeléseket nem javasolt antraciklin kezeléssel egyidejűleg adni.
- A szekvenciális kezelési elvek szerint 4 AC/EC, majd 12 heti paklitaxel vagy 4 ciklus docetaxel + trasztuzumab ± pertuzumab kezelés a preferálandó.
- A kemoterápiát trasztuzumab ± pertuzumab terápia követi összesen 1 évig. (I.A)
- I-es stádiumban az antraciklin-mentes alacsony toxicitású TH (paklitaxel + trasztuzumab 12 x) kezelés is választható⁵⁵, főként komorbiditás fennállása esetén. (IIB)
- Amennyiben a fokozott kardiális rizikó miatt nem kívánatos az antraciklin adása, antraciklin-mentes protokollként a 6 ciklus TCH(P) kezelés (docetaxel + karboplatin + trasztuzumab ± pertuzumab) vagy docetaxel + ciklofoszfamid + trasztuzumab javasolható. (II.B)
- Az adjuváns trasztuzumab ± pertuzumab, kezelés megkezdésekor és mellette rendszeresen (problémamentes esetben 3 havonként) kardiális kontroll (echokardiográfia) szükséges.

- A kemoterápia befejezését követően az adjuváns HER2-gátló kezelés mellett az endokrin kezelést, meg kell kezdeni. (IA)
- Az adjuváns trastuzumab beadási módja lehet intravénás és az ezzel azonos hatásosságot és hasonló mellékhatásprofilot mutató, telítődózis nélküli, fix dózisban alkalmazható szubkután formuláció egyaránt. Mind a beteg, mind a alkalmazás szempontjából előnyösebb az utóbbi módszer.⁵⁶⁻⁵⁸ A szubkután trastuzumab csak egyszeres HER2-gátlás mellett törzskönyvezett.
- Magas kockázatú, HR pozitív, HER2-pozitív, nyirokcsomó pozitív emlődaganat esetében kiterjesztett adjuváns HER2-gátlási lehetőség a neratinib alkalmazása 1 évig, a trastuzumab tartalmú kezelést követően.⁵⁹ Nem ismert ennek a kezelésnek az előnye, illetve toxicitás profilja azon betegeknél, akik pertuzumabot vagy adjuváns T-DM1-et kaptak, így ebben a betegcsoportban adása nem javasolt.

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

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

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

A PST előnye, hogy a szisztémás terápia a legkorábbi időpontban elkezdődhet, annak hatékonysága a tumorregresszió alapján lemérhető, in vivo kemoszenzitivitási tesztként szolgál, és a kezelés szükség esetén módosítható. További előnye, hogy csökkenti a kemorezisztencia kialakulásának veszélyét. A primer tumor, sőt a hónalji nyirokcsomóáttétek visszafejlesztése (ún. down-staging) révén eredetileg primeren irreszekábilis tumorokat műthetővé tehet, illetve csökkenhet a műtéti és sugárterápiás radikalitás.

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

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

- A neoadjuváns kezelést a klinikai döntés szempontjából szükséges patológiai és staging leletek birtokában azonnal meg kell kezdeni. A beteg legelső megjelenése és a kezelés megkezdése között ideális esetben ne teljen el több mint 4–6 hét.(III.A)
- A neoadjuváns kezelés indikációja a cT2 ÉS cN0 VAGY c/pN-pozitív státusztól (ideértve az okkult emlőtumort is) áll fenn. Neoadjuváns kemoterápia minden olyan 2 cm-nél nagyobb tumor esetén javasolt, amikor egyébként a kemoterápia indikált, különösen a TN és a HER2-pozitív altípusok esetén. (IB)
- A terápia során a betegek rendszeres fizikális és szükség esetén képalkotó vizsgálatokkal történő ellenőrzése javasolt, illetve emlőmegtartó műtét potenciális lehetősége esetén a kezelés megkezdése előtt klip jelölés is szükséges.

- Primeren irreszekábilis esetben, amennyiben a kemoterápiás és/vagy kemo- és biológiai kezelésre regresszió jelentkezik, a műtét előtt a tervezett teljes kemoterápiás ciklusok komplettálása javasolt. (I.B)
- Primeren irreszekábilis esetben, kellő remisszió hiányában a kemoterápiás protokoll váltása vagy irradiáció javasolt a reszekabilitás elérése érdekében.
- Progresszió vagy annak gyanúja esetén műtétet kell végezni, ha lehetséges (kivéve gyulladós emlődaganat, ld. lejjebb).
- Reszekábilis emlőrákban a kemoterápia időzítése (pre- vagy posztoperatív) nincs hatással a hosszú távú körlefolysra [II.C]. Primeren reszekábilis esetben, ha az első 3-4 ciklus után nincs kellő remisszió vagy progresszió látszik, úgy a műtét elvégzése javasolt.
- Amennyiben a neoadjuváns (primer szisztémás) kezelés ideje alatt távoli áttétek kerülnek kimutatásra, úgy a beteget a metasztatikus emlőrákra vonatkozó javaslatoknak megfelelően szükséges kezelni.
- A sikeres műtét után a megkezdett kezelést az adjuváns szisztémás terápiával kell folytatni az alábbiak szerint:
 - Amennyiben a beteg nem kapta meg a teljes preoperatív kemoterápiát, úgy a műtét előtt sikeresen alkalmazott kombinációk komplettálása javasolt, illetve
 - Amennyiben a beteg a tervezett teljes kemoterápiás protokollt megkapta neoadjuvánsan, műtét után még a pCR hiányában sem indokolt további kemoterápia klinikai vizsgálaton kívül. Kivételt képez a TN és a HER2+ betegcsoport, ahol maradék daganat (nem pCR) esetén TN esetben 6-8 ciklus kapecitabin⁴⁷[I.C], HER2-pozitív esetben T-DM1⁵¹ adása indokolt. (I.C)
- Amennyiben az irreszekábilis III. stádiumú emlőrák neoadjuváns kemoterápiával ($\pm$ anti-HER2 $\pm$ endokrin terápiával) sem tehető műthetővé, a további kezelés már csak individualizált (sugár-, kemoterápia, endokrin terápia) lehet. (V)
- Platina (általában karboplatin) hozzáadása a preoperatív kezeléshez növeli a pCR valószínűségét TN és/vagy BRCA1/2 mutáció esetében. (I.C)
- Preferált adjuváns és neoadjuváns kemoterápiás kezelések HER2 negatív esetben (NCCN szerint):
 - dose-dense AC (doxorubicin, ciklofoszfamid) 2 hetente 4x, majd paklitaxel 2 hetente, 4x
 - dose-dense AC 2 hetente 4x, majd heti paklitaxel 12x
 - TC 21 naponta 4-6x (docetaxel - ciklofoszfamid)
 - dose-dense AC/EC 2 hetente
 - CMF 28 naponta 6x
 - AC 3 hetente, 4x, majd paklitaxel hetente 12x
 - AC 21 naponta 4x, majd docetaxel 21 naponta
 - EC 21 naponta 8x (epirubicin, ciklofoszfamid)
 - TAC / TEC 21 naponta 6x (docetaxel, doxorubicin/epirubicin, ciklofoszfamid)

Primer szisztémás endokrin terápia

- Neoadjuváns endokrin terápia erős HR expressziót mutató daganatok esetén alkalmazható. ER pozitív/HER2 negatív carcinomák, különösen a lobularis és luminális A-szerű altípus általában kevésbé érzékeny kemoterápiára és inkább nagyobb haszon várható az endokrin kezeléstől.
- A terápiás érzékenységet jól jelzi az alacsony grade, esetleg speciális szövettani típus (pl. mucinózus, tubuláris rák), alacsony Ki67-, magas ER- és PR-expresszió, HER2-negativitás és a lassú progresszió. Hasonlóan megjósolja a jó endokrin szenzitivitást az alacsony Oncotype DX[®] score.

- Primer ET-t a beteg általános állapota, életkora miatt sokszor a kifejezett hormonérzékenység egyéb jelei nélkül is alkalmazni kényszerülünk HR-pozitív tumorokban, mely olykor – ha műtét nem követi – definitív marad. (V)
- Primer ET esetén posztmenopauzában a műtét előtt legalább 6-8 hónapos kezelés javasolt. Az általában 4-8 hónapig vagy maximális tumorválaszig alkalmazott neoadjuváns ET jó hatás esetén a műtét után is folytatandó. (I.A) Ha 2–4 hónap után regresszió nem észlelhető, el kell eldönteni, hogy a neoadjuváns kezelés folytatandó-e?
- A neoadjuváns ET megválasztásakor az adjuváns kezeléseknél felsorolt szabályok az irányadók.
- Premenopauzában az neoadjuváns endokrin kezelés rutinszerűen nem ajánlott klinikai vizsgálaton kívül, bár szelektált lúminális A-szerű tumorok esetén, amikor a beteg nem alkalmas optimális műtetre, primer szisztémás terápiaként endokrin kezelést (OFS + AI) lehet adni.
- A bevált, hatékony kezelés a műtét után adjuváns kezelésként is folytatódik összesen 5–10 éven át. A posztoperatív kezelést a műteti preparátum szövettani lelete, a regresszió mértéke, a PEPI-score⁶⁰ és a daganat fenotípusbeli változása befolyásolhatja.

A GYULLADÁSOS EMLŐRÁK PRIMER SZISZTÉMÁS KEZELÉSE (T4d)

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

Ajánlások:

- A kivizsgálás / staging során bilaterális emlő- és nodális vizsgálat elvégzése, emlő MRI, PET/CT (vagy CT) vizsgálat, valamint fotódokumentáció készítése javasolt.
- A PST összetétele egyezik a nem gyulladásos emlőrákok neoadjuváns kezelésében alkalmazott szerekkel, protokollokkal (ld. felsebb).
 - Ebben az esetben is előnyben részesítendő a szekvenciális antraciklin-taxán kombináció, melyet HER2-pozitivitás esetén trastuzumabbal és pertuzumabbal kell kiegészíteni.
- A dózis-denz kemoterápiás sémát (AC, majd paklitaxel, primer GCSF profilaxis)^{61 62} javasolja elsősorban a nemzetközi szakértői panel, de a kardiális toxicitást figyelembe véve az EC sémát is elfogadhatónak tartunk.
- A gyulladásos emlőrák multidiszciplináris kezelésébe a PST-n kívül a primer sugárterápia is beletartozhat.
- Sikeres PST-t követően módosított radikális masztektómia (I.B) és posztmasztektómiás irradiáció javasolt (II) még azoknál is, akik komplett remisszióba kerültek.
- A prognosztikus és prediktív faktoroknak megfelelő adjuváns utókezelés kivitelezése javasolt a neoadjuváns fejezetben leírtak szerint.

HELYILEG KIÚJULT, RESZEKÁBILIS EMLŐRÁK POSZTOPERATÍV SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

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

- Egy kis esetszámú vizsgálat (CALOR trial)⁶³ alapján valószínűleg csak akkor előnyös a kemoterápia, ha a tumor HR-negatív volt (a primer tumor kiterjedése, biológiai tulajdonságai ilyenkor nem mérvadók).
- A szisztémás kezelés kiválasztásakor vizsgálni kell

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

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

A szisztémás kezelés megválasztásának szempontjai

- A metasztatikus emlőrák általában inkurábilis, ugyanakkor a jól megválasztott, leginkább a stabil állapot fenntartását célzó, ezáltal minimális mellékhatásokat okozó kezelésekkel igen hosszú távú túlélés is elérhető. A palliatív terápia célja a tünetek enyhítése, az életminőség javítása, az élettartam növelése (V.A).
- Az áttétes emlőrák kezelése alapvetően gyógyszeres, illetve sugárterápiás, csak ritkán kerül sor műtétre.
 - Agyi áttét, agyhártya-, gerincvelő-kompresszió, pleurális, perikardiális, epeút- vagy uréter-obstrukció, patológiás (vagy fenyegető patológiás) törés, lokalizált fájdalmas csont- vagy lágyrészáttét esetén palliatív műtét és sugárterápia, májáttétek, mellkasi bőráttétek esetén regionális intraarteriális kemoterápia egyedi esetben, a kellő személyi feltételek fennállta esetén mérlegelhető.
- A szisztémás kezelés megválasztása
 - a tumor biológiai viselkedése,
 - a tumor kiterjedtsége,
 - a beteg általános állapota, biológiai életkora,
 - a kísérőbetegségek, korábbi kezelések, a betegségmentes időszak és a beteg preferenciáinak figyelembevételével történik.
- Az naptári életkor önmagában nem lehet oka egy kezelés elhagyásának (idős betegek), sem a túlkezelésnek (fiatal betegek) [I.E].
- A prognosztikus és prediktív faktorok megállapítása érdekében a metasztázis(ok)ból javasolt biopszia vétele, ha az könnyen kivitelezhető. Főleg az első metasztázis megjelenésekor [I/B].²
 - A biopszia vételétől akkor tekintünk el, ha ennek nincs terápiás konzekvenciája, a beteg általános állapota azt nem teszi lehetővé, technikai okok miatt nem kivitelezhető.
 - Szem előtt kell tartani azt is, hogy a metasztázisnak vélt léziók második primer tumort is fedhetnek, ami megint csak a biopszia indikációját erősíti.
 - Ha a primer daganat és a metasztázis patológiai jellemzői eltérők, nincs egyértelmű bizonyíték arra, melyiket kell figyelembe venni. Érdemes a mintákat összehasonlítani, újraértékelni. A kezelést elsősorban a legutolsó patológiai eredmény alapján célszerű meghatározni. (V.B).
- A palliatív gyógyszeres kezelést alapvetően meghatározzák a daganat biológiai jellemzői. A HR-pozitív és HER2-negatív daganatok nagy részénél elsősorban endokrin terápia adása javasolt (l. ott). Kivételt azok az esetek jelentenek, ahol ún. **zsigeri/viszcerális krízis** állapítható meg. A zsigeri krízis nem azonos a zsigeri áttét jelenlétével, hanem súlyos szervi diszfunkciót jelent,

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

melyet a tünetek és panaszok, laboratóriumi eltérések és a betegség gyors progressziója jellemez. Zsigeri krízis áll fenn, ha a zsigeri működés gyors progressziójú beszűkülését okozza a daganatos áttét (legtöbbször májelégtelenség, légzési elégtelenség, csontvelő elégtelenség). Olyan helyzet, amikor rövidebb idő alatt hatékony terápia indokolt, különösen azt mérlegelve, hogy ha a kezelés nem kellő hatékonyságú, további kezelésre már nem nyílik mód a progresszió miatt. A HR-negatív és a HER2-pozitív (HR+ vagy HR-) betegségek kezelésének alapja a kemoterápia néhány kivételes szituációtól eltekintve. A kemoterápiát célzott kezeléssel javasolt kiegészíteni megfelelő biomarker kimutatását követően.

Endokrin terápia metasztatikus emlőrákban

- ET a javasolt primer kezelési lehetőség HR-pozitív és HER2-negatív betegségben, még zsigeri áttétek megléte esetén is, kivéve zsigeri krízis fennállása vagy primer endokrin rezisztencia esetében (I.A). Primer endokrin rezisztenciáról van szó, ha a megelőző endokrin kezelé(s)ek hatástalan(ok) volt(ak) (ld. lejjebb).
- A molekuláris célzott szerek része a standard ET-nek, lehetőleg korai vonalban, egyeztetve a megelőző kezelések sorrendjével és hatásával.
- A kezelést folyamatosan, progresszióig folytatjuk, toxicitás általában nem korlátozza alkalmazását. Rövidebb-hosszabb idő után hormonrezisztencia alakulhat ki, ami miatt terápiás váltás szükséges, jó válasz után általában egy következő vonalbeli szerre.

A kezelés megválasztását a megelőző kezelések befolyásolják:

- Az első vonalbeli ET megválasztása függ az adjuváns ET típusától, időtartamától, valamint az adjuváns ET befejezés óta eltelt időtől.
- Lehet AI, TAM, fulvestrant, pre- és perimenopazában lévő nőknél ovarium ablatio/szuppresszióval (gyógyszeres vagy sebészi) (I.A). Pre- és perimenopausában a laparoscopos bilaterális oophorectomia hormondepléciót (és fogamzásgátlást) biztosít, valamint elkerülhető az LHRH agonisták okozta tumor-flare hatás (I.C).

Palliatív endokrin terápiai ajánlások - **Premenopauza:**

- Ajánlott megfelelő ovarium abláció/szuppresszió (LHRH-analóg vagy oophorectomia) mellett a posztmenopauza algoritmusát követni célzott terápiával vagy anélkül (I/A). A célzott molekuláris szerek a konvencionális ET hatásfokát növelik.
- Az első vonalbeli ET alapja tehát az ovarium abláció/szuppresszió (I/A). Akik elutasítják az ovarium abláció/szuppressziót ET lehetőségként tamoxifen monoterápiát kaphatnak, de ez kevésbé hatékony módszer (I/D).

Palliatív endokrin terápiai ajánlások - **Posztmenopauza:**

Metasztatikus első választású kezelésként a **CDK4/6 gátlók** nem szteroid aromatazsgátlóval (NSAI) való kombinációja jelentősen javította a medián PFS-t (24-25 hónap) az összes klinikai vizsgálatban (PALOMA-2⁶⁴, MONALEESA-2^{65 66}, MONALEESA-7⁶⁷, MONARCH-3⁶⁸) elfogadható mellékhatások mellett olyan (NSAI-re nem rezisztens, ld. később) betegeknek, akik korábban vagy nem részesültek ET-ben, vagy előzetes adjuváns kezelést követően progrediáltak. Ezért posztmenopauzában ez az elsőként javasolható terápia (pre- és perimenopauzában ovarium abláció/szuppresszióval, NCCN kategória 1), férfiaknál (MONALEESA-3 alapján LHRH agonistával kiegészítve). NSAI rezisztencia esetén elsővonalon fulvestranttal történő kombináció javasolt. CDK4/6 gátló kezelés mellett fellépő progresszió esetén nincs adat arról, hogy a CDK4/6 gátló további adása előnnyel járna, ezért progresszió utáni alkalmazása nem javasolt.

Javasolt kombinációk:

- **NSAI (anastrozol, letrozol) + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) (I.A),**
- **fulvestrant + CDK4/6 inhibitor.** Az első választású fulvestrant előnye azoknál igazolódott, akik korábban soha nem részesültek endokrin kezelésben és csak csontáttét mutatható ki.⁶⁹ (II.B). A korábban elsővonalban csak ET-vel kezelt betegnél a **CDK4/6 gátló+fulvestrant**, a medián PFS 5-7,5 hónapos (9,5-20,5 hónap) meghosszabbodását eredményezte és az életminőség is javult (abemaciclib, palbociclib⁷⁰, ribociclib⁷¹). OS előnyt mutatott ez a kombináció, és a MONALEESA-3 vizsgálatban⁷²⁻⁷³ (ribociclib) postmenopauzában, valamint a MONARCH-2 vizsgálatban⁷⁴ pre- és perimenopauzában és posztmenopauzában (abemaciclib). (I.A)
- **NSAI+CDK4/6 gátló utáni progresszió esetén a standardnak tekinthető kezelés a fulvestrant⁷⁵.**
- **everolimus + exemestan**
 - adjuváns kezelés alatt vagy annak befejezését követő 12 hónapon belül progrediált, VAGY
 - az előrehaladott betegség kezelése során vagy annak befejezését követő 1 hónapon belül progrediált betegek részére)^{72,67,76}
 - férfiak esetén⁸ LHRH-val kiegészítve,
 - pre- és perimenopauza esetén ovarium abláció/szuppresszió mellett), mivel jelentősen meghosszabbítja a PFS-t, bár OS előnnyel nem jár.(I.B)
 - Ennél a kezelésnél azonban ajánlott figyelembe venni a kombinációval járó mellékhatásokat.(I.B). Tamoxifen⁷⁷ és fulvestrant⁷⁸ szintén kombinálható everolimussal⁹ (II.B).
 - Egyelőre még nem ismert a CDK4/6 gátló után alkalmazott everolimus haszna.
- **fulvestrant 500 mg + anastrozol (II.B)⁷⁹;**
- **Endokrin monoterápia:**
 - NSAI (anastrozol, letrozol) (NCCN kategória 1),
 - SAI (steroid aromatase-inaktívátor; exemestan),
 - szelektív ER down-regulátor SERD (fulvestrant 500 mg) (NCCN kategória1),
 - SERM (tamoxifen).
- **Abemaciclib monoterápiában** - megelőző ET és KT után.⁸⁰ (III.C)
- **AI után ismert PIK3CA mutáció (exon 9 v.20) esetén fulvestrant + alpelisib⁸¹** (CDK4/6 gátló kezelés után hatásossága nem vizsgált, SOLAR-1 study) (I.B)
- **Harmadik, vagy ezt követő választás** esetén a korábban nem alkalmazott kezelés választása jön szóba:
 - tamoxifen;
 - Az ET megválasztását a megelőző kezelés befolyásolja: amennyiben az adjuváns endokrin terápiaaként adott NSAI kezelés alatt vagy után <12 hónappal következett be a progresszió, attól jó terápiás hatás nem várható (szerzett rezisztencia), a következő vonalbeli fulvestrantot érdemes választani. Végül következő vonalakban szóba jön tamoxifen, esetleg az exemestan,
 - gesztrogén (megesztról acetate, medroxyprogeszteron acetát),
 - kisdózisú ösztrogén (szórványos közlések megjelentek endokrin rezisztencia kialakulása utáni alkalmazásáról).
 - Az egyes korábban alkalmazott szerek ismételt adásának (**rechallenge**) kérdésében nincs elég evidencia, de megkísérélhető.(IV.C)

Jelenleg nem ismert prediktív biomarker, amely alapján szelektálhatnánk a betegeket a célzott szerek előnyével nem járó alkalmazásakor (CDK4/6 gátló és mTOR inhibitor), vagyis az ismert mellékhatások figyelembevételével kivétel nélkül alkalmazhatók minden betegnél, aki megfelel az alkalmazási előírásban foglaltaknak, és akinél nem áll fenn viscerális krízis. (I.E) CDK4/6 gátló kezelés mellett fellépő progresszió esetén nincs adat másik CDK4/6 gátló kezelésre történő váltás eredményességére vagy, hogy az ET lecserélése klinikai előnnyel járna. Ahogy everolimus mellett fellépő progresszió esetén sincs semmiféle bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az everolimus más kombinációban hatékony lenne. (NCCN kategória1)

- **Kemoterápia és ET együttes adása** nem mutat túlélési előnyt, klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazása nem javasolt. (II.D)
- Kemoterápia után a kezelés folytatása fenntartó ET-vel ajánlott lehetőség, a megszerzett előnyök fenntartása céljából, bár randomizált vizsgálatok adatai még nem állnak rendelkezésre. (II.B)

A hormonrezisztencia definíciója:

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

Primer endokrin rezisztencia:

- adjuváns ET mellett kialakuló relapszus (első 2 éven belül);
- metasztatikus elsővonalas ET első 6 hónapján belül megjelent progresszió.

Szekunder endokrin rezisztencia:

- adjuváns ET mellett ≥ 2 év után kialakuló relapszus
- adjuváns ET befejezését követően 1 éven belüli progresszió
- előrehaladott betegségben >6 hónapja alkalmazott ET alatt, vagy valamilyen ok miatt történt befejezését követően 1 hónapon belüli progresszió

A HER2-pozitív és HR-pozitív előrehaladott emlőrákok kezelésében, a kemoterápia befejezését követően javasolt a hormongátló és egyidejűleg anti-HER2 szer alkalmazása. Amennyiben kemoterápia alkalmazása nem lehetséges, úgy metasztatikus első választásként az NSAI + trastuzumab⁸², de újabban a pertuzumab hozzáadása is javasolt (NCCN), még a letrozol + lapatinib^{83 84} kombináció törzskönyvezett posztmenopauzában.

Kemoterápia metasztatikus emlőrákban

Általános szempontok

- Gyorsan progrediáló, jelentős tüneteket okozó tumor esetén érdemes kombinált kemoterápiás kezelésben gondolkodni, egyébként a szekvenciálisan alkalmazott monoterápiák választandók, tekintettel a jóval alacsonyabb toxicitásra és a hasonló túlélési eredményekre (I.A).
- Metasztatikus esetben is az antraciklinek és taxánok a leghatékonyabb kemoterápiás szerek, így alkalmazásuk javasolt, ha korábban ezekkel nem történt kezelés. Visszaadásukat akkor érdemes mérlegelni (az antraciklinek esetében természetesen a kumulatív dózis figyelembevételével), ha legalább egy év eltelt a perioperatív kezelés óta [I.B].

- Egyéb javasolható készítmények: ciklofoszfamid, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin, karboplatin vagy esetleg ciszplatin, eribulin (I. ajánlott kemoterápiás kombinációk) [I.A].
- A javasolt kombinációk alkalmazásának időtartama nincs meghatározva: befolyásolja a kezelés hatékonysága, mellékhatásai és a beteg preferenciája. Általában progresszióig vagy tolerálhatatlan mellékhatásokig javasolt adni a terápiát. A tolerálhatóságot a beteggel együtt kell meghatározni [I.B].
- Metronomikus kezelés napi kis dózisu per os adagolást jelent (ciklofoszfamid + metotrexát⁸⁵, kapecitabin + vinorelbin⁸⁶). Elsősorban a kevésbé agresszív biológiai tulajdonságú daganatoknál javasolható. A standard kezelésekkel nem történt összehasonlítás [I.B].
- A bevacizumab kiegészítő adása a PFS-t megnyújtja, de a teljes túlélésre nincs hatással. Biomarker nem ismert. Csak szelektált betegeknél jön szóba alkalmazása első vonalban, ahol más célzott kezelés nem lehetséges (tripla negatív daganatok) és a lehetséges mellékhatásokat is figyelembe vették. A legkedvezőbb eredményeket paklitaxellel közzölték⁸⁷ [I.C].
- A platina származékok alkalmazása egy rendelkezésre álló fázis 3 vizsgálat alapján elsősorban azoknál a betegeknél javasolt, ahol csíravonalas BRCA patológiás mutáció kimutatható⁸⁸ [I.B].
- Ismert BRCA-mutációt hordozóknál a platinatartalmú kezelés mérlegelése javasolt.

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

- A HER2 ellenes célzott kezelést minden beteg esetében már elsővonalbeli terápiaként kell alkalmazni, amennyiben ennek nincs ellenjavallata.
- HER2 ellenes célzott terápia és kemoterápia/vagy endokrin kezelés kombinációja alatti progresszió esetén is szükséges a HER2 útvonal további és folyamatos gátlása. Ilyen esetekben a választás a korábban alkalmazott terápiától, a relapszus mentes időtartamtól és a gyógyszer elérhetőségétől függ.
- A HER2 ellenes kezelések optimális sorrendje nem határozható meg, jelenleg a klinikai tapasztalatokra épül.
- A HER2 ellenes terápiák „optimális időtartama” nem ismert, a kezelést a betegség progressziójáig vagy már elviselhetetlennek minősülő toxicitás kialakulásáig kell folytatni.
- Hosszú betegségkontroll vagy komplett remisszió elérése esetén a fenntartó HER2-ellenes terápia „optimális időtartama” egyelőre nyitott kérdés. Ilyen esetekben előnyösnek bizonyult folytatni a kezelést, illetve néhány év múlva akár fel is függeszthető a terápia, de csak abban az esetben, ha újabb progresszió esetén biztosítható a beteg számára a célzott HER2 ellenes kezelés az érvényes finanszírozási előírásoknak megfelelően.
- HER2 és HR koexpressziója esetén, amennyiben az elsővonalas kezelést a kemoterápia és HER2 gátlás kombinációja jelentette, a kemoterápia befejezése után fenntartó kezelésként alkalmazható a HER2-gátló kezelés és az endokrin terápia kombinációja, habár ezt a stratégiát randomizált klinikai vizsgálatban egyelőre nem támasztották alá.
- A trastuzumab és antraciklin egyidejű adása szignifikáns kardiális toxicitással jár, így a trastuzumab + antraciklin, vagy trastuzumab + pertuzumab + antraciklin konkomitáló adása kerülendő.

Első választású terápia

- De-novo metasztatikus, vagy korábban kezelésben nem részesült betegeknél a preferált elsővonalas terápiát a kemoterápia + trastuzumab + pertuzumab kombinációja jelenti, mert hatásosabb, mint a kemoterápia + trastuzumab kombináció, mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés szempontjából. A preferált kemoterápia a taxán (docetaxel⁸⁹ [1], paklitaxel^{90 91} (2.A)).

- Adjuváns vagy neoadjuváns indikációban HER2-gátló alapú terápiával kezelt és ennek ellenére progrediáló betegek esetében a kemoterápia + trastuzumab + pertuzumab kombinációja fontos alkalmazási lehetőség, mint elsővonalbeli terápia, ha a betegségmentes időszak hosszabb volt, mint 12 hónap.
- A trastuzumab + pertuzumab + kemoterápia kombinációjának progresszió esetén való folytatására (a kemoterápiás szer cseréjével) jelenleg nincs evidencia, így ez nem javasolható.
- Amennyiben a preferált kettős HER2-gátló kezelés nem alkalmazható, úgy elsővonalban a trastuzumab+ kemoterápia (docetaxel vagy paklitaxel) opció lehet. A docetaxel ellenjavallata esetén a trastuzumab kombinációja egyéb kemoterápiával (mint pl. trastuzumab + paklitaxel + karboplatin⁹²⁻⁹³, trastuzumab + vinorelbin⁹⁴, trastuzumab + kapecitabin⁹⁵⁻⁹⁶) is szóba jöhet.
- Korai stádiumú betegségben alkalmazott adjuváns trastuzumab utáni relapszus esetén a terápiaválasztás a HER2-gátlás befejezése után eltelt idő függvénye. Amennyiben az adjuváns trastuzumab befejezése és a relapszus között legalább 6 hónap vagy ennél hosszabb idő telt el, ilyen esetekben a taxán és kettős receptorgátlás (trastuzumab és pertuzumab) a preferált terápia. Ha a betegségmentes időszak 6 hónapnál rövidebb volt, akkor a T-DM1 terápia javasolt. Opció lehet a lapatinib + kapecitabin, de inkább T-DM1 után.
- A HER2 és HR egyidejű expressziója esetén szelektált betegeknél opció a hormonterápia és HER2-ellenes célzott terápia kombinációja, mint pl. aromatáz inhibitor ± trastuzumab⁸²⁻⁹⁷§, aromatáz inhibitor ± lapatinib⁸³§, aromatáz inhibitor ± lapatinib + trastuzumab⁹⁸§.

Második -választású terápia

- Legalább egy trastuzumab tartalmú kezelés mellett progrediáló betegek esetében a preferált kezelést a T-DM1 képezi. A T-DM1 másodikvonalban hatásosabbnak bizonyult egyéb HER2-ellenes terápiákkal szemben, mint pl. lapatinib + kapecitabin, és mind progressziómentes- (PFS) mind teljes túlélési előnyt (OS) is jelentett a betegek számára⁹⁹⁻¹⁰⁰.
- Trastuzumab + pertuzumab kombináció alatt progrediáló betegség kezelésére nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati adat a T-DM1 alkalmazására vonatkozóan, de a gyakorlatban elfogadott ennek alkalmazása ilyen esetekben is.¹⁰¹⁻¹⁰²
- Trastuzumab-tartalmú terápia alatt progrediáló betegek esetében opció a lapatinib + kapecitabin kombinációja is.¹⁰³⁻¹⁰⁴ A kombináció pertuzumab vagy T-DM1 utáni alkalmazására vonatkozóan kevés klinikai adat áll rendelkezésre.¹⁰⁵ (III)

Harmadik - és további - választású terápia

- Harmadvonalban lapatinib + kapecitabin, lapatinib + letrozol¹⁰⁶§ (HR-pozitív esetekben), trastuzumab + kemoterápia, trastuzumab + lapatinib¹⁰⁷§ választható, a folyamatos HER2-gátlás fenntartása érdekében. A trastuzumab + lapatinib¹⁰⁷§ mind a PFS, mind az OS javulását eredményezte egy klinikai vizsgálatban erősen előkezelt betegek esetében.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷
- A többvonalas kezeléseknél a terápiás opció a beteg preferenciától, a korábbi terápiák során kialakult toxicitásoktól és a gyógyszerek elérhetőségétől függ. Többvonalban trastuzumab és egyéb kemoterápia kombinációja, T-DM1 (ha a beteg nem kapott korábban), lapatinib és kapecitabin vagy trastuzumab kombinációk képezhetik a megfelelő kezelést. A lapatinib és trastuzumab kombináció törzskönyv szerint trastuzumabbal előkezelt, HER2 pozitív, HR negatív esetekben alkalmazható. Magyarországon a törzskönyvi indikációk mellett a finanszírozási szempontokat is figyelembe kell venni.

Immunterápia metasztatikus emlőrákban

- Az emlődaganat nem tartozik a kifejezetten immunogén daganatok közé.
- Monoterápiában a PD-1/PD-L1 gátlók alacsony hatékonyságot mutattak.

- Kemoterápiával kombinációban két fázis 3 vizsgálat áll rendelkezésre.
 - A KEYNOTE-119 vizsgálatban TN metasztatikus emlődagánatos betegnél 2-3. vonalban adott pembrolizumab nem eredményezett teljes túlélési előnyt mono-kemoterápiával szemben.¹⁰⁸
 - Az IMpassion130 vizsgálatban¹⁰⁹ szintén TN betegek kaptak első vonalban nab-paklitaxelt atezolizumabbal vagy placeboval. A PFS-ben kimutatott szignifikáns előny az OS-ben nem jelent meg a teljes vizsgálati populációban, ezért a PD-L1 pozitív betegek között statisztikai elemzést már nem végeztek a vizsgálati tervnek megfelelően, annak ellenére, hogy a PD-L1 pozitív betegek között a teljes túlélésben klinikailag jelentős, 7 hónapos túlélést észleltek.
- Az eredmények alapján az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TN emlőrák esetén javasolt a PD-L1 meghatározás. Akiknél a tumor PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ és akik nem kaptak korábban kemoterápiát a metasztatikus betegségük kezelésére, az atezolizumab nab-paklitaxellel kombinációban történő alkalmazása javasolt. [II.B].

SZUPPORTÍV-PALLIATÍV TERÁPIA

A csontáttétek gyógyszeres kezelése

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

- **Biszfoszfonátok** (pamidronát, clodronát, zoledronát, ibandronát) adagolása csontáttétek fennállásakor javasolt, ha
 - a várható élettartam nem rövidebb 3 hónapnál és a vesefunkciók elfogadhatók (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min). A biszfoszfonátok esetén a vesefunkció alkalmazási előíratnak megfelelő gyakoriságú ellenőrzése (zoledronsav: minden kezelés előtt, ibadronsav: 3 havonta) kötelező. Az aktuális dózis a mindenkori vesefunkciós értéknek megfelelően kell megválasztani.
 - Időszakosan – a képalkotó vizsgálatokkal párhuzamosan – az ionszintek (kalcium, magnézium, foszfor) ellenőrzése is javasolt.
 - A kezelések mellé megfelelő D3-vitamin- (napi 400 NE) és kalciumpótlás (napi 500 mg) szükséges a hipokalcémia elkerülése céljából. Célszerű az albuminnal korrigált kalcium értékének figyelembevételével.
 - A zoledronsav a pamidronáthoz képest 20%-kal csökkenti az csontesemények (patológias törés, harántlézió, a csont besugárzásának vagy műtétének szükségessége) kockázatát és a rövid infúziós idő sokkal kényelmesebb kezelés a beteg számára.
 - Az orális ibandronat kevésbé csökkenti a csontesemények rizikóját, de mindenképpen késlelteti az első csonteseményig eltelt időt.
 - A háromhavonta alkalmazott zoledronsav kezelés egyenértékűnek tekinthető a standard havi kezeléssel. (I.B) Az i.v. biszfoszfonát kezelés alkalmazása kezdetben havonta, majd később 3 havonta lehetséges opció. (V)
- Csontmetasztázisok esetén további terápiás lehetőséget jelent a **RANK** [receptor activator of nuclear kappa-B] ligandum gátlása
 - A denosumab hatékonyabbnak bizonyult a csontesemények megelőzésében, mint a zoledronsav.
 - Alkalmazása (szubkután injekció) kényelmesebb, mint a biszfoszfonátoké, különösen akkor, ha a beteg nem részesül egyéb intravénás kezelésben.

- Javasolt zoledronsav vagy denosumab kezeléssel indítani a kezelést akár van tünete a betegnek akár nincs, mindkettő jól kombinálható egyéb antitumorális szerekkel. Magyarországon denosumab biszfoszfonát mellett észlelt progresszió esetén adható. Javasolt a zoledronsav vagy denosumab kezelést elindítani a csontmetasztázis diagnózisa után akár van tünete a betegnek akár nincs. Mindkét készítmény jól kombinálható egyéb antitumorális szerekkel.
- A rendszeres kezelés során az állcsontnekrozis kialakulásának kockázata létező probléma, melyre gondolni kell. A biszfoszfonát kezelést megelőzően célszerű fogászati konzíliumot kérni, és az állcsontot érintő beavatkozásokat, szanálást a kezelés megkezdése elé időzíteni. A hipokalcémia elkerülése céljából ebben az esetben is gondoskodni kell a megfelelő D-vitamin és kalcium-pótlásról (ld. feljebb).
- Malignus hiperkalcémia fennállta esetén a biszfoszfonát terápiát intravénásan kell alkalmazni.

Az adjuvánsan alkalmazott csontanyagcserére ható terápiák közül a **biszfoszfonátok** adjuváns alkalmazása posztmenopauzában lévő betegeknek javítja a betegségmentes túlélést, áttétmentes túlélést, csökkenti a csontáttétek előfordulását, és a teljes túlélést¹¹⁰. (I.A) Ez a hatás premenopauzában elmarad, de mind a HR pozitív és -negatív betegcsoportban megjelenik, tehát nemcsak endokrin terápia kapcsán figyelhető meg.

- Alacsony ösztrogén-szint esetén kiegészítésként adott biszfoszfonát adása javasolt (pl. fél évente zoledronsav vagy ibandronsav), különösen nagy kockázatú betegségben (I, A). Ugyancsak javasolt csonttritkulás kialakulása esetén (I, A).
- Endokrin terápia mellett javasolt oszteodenzitometria időszakos végzése, és ennek eredményétől függően szubsztitúció javasolt.

Az osteoporosisban bevált denosumab hasonló hatását igazolni nem sikerült, így az endokrin terápia mellett kialakuló csontvesztés kezelésére nem ajánlható^{111 112} (pl. évente 2 alkalommal).

SPECIÁLIS ALCSOPORTOK SZISZTÉMÁS KEZELÉSE

Az örökletes emlőrák szisztémás kezelése

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

- Az örökletes, a BRCA csírasejtes mutációja talaján kialakult emlőrák esetén az adjuváns szisztémás terápia elfogadott irányelvei alapvetően megegyeznek az azonos immunfenotípusú, nem örökletes (sporadikus) emlőrákok kezelési elveivel, míg metasztatikus esetben már most is BRCA-specifikus többlet terápiás opciók állnak rendelkezésre. A legtöbb emlődaganat, mely BRCA (gyakrabban BRCA1) csíravonal-mutáció következtében alakul ki, tripla-negatív. Ezek a génexpressziós vizsgálatok alapján bazális-szerű típusúak, de azon belül valószínűleg külön csoportot képeznek. A BRCA2 mutáns daganatok tipikusan luminalis B-szerűek. A BRCA-asszociált tumorok genomja a tumorsuppresszor gének hibája, a DNS-repair mechanizmus deficiens volta miatt instabillá válik.
 - A hiba talaján kialakult tumorok érzékenyebbek a DNS-károsító citosztatikumokra, leginkább a DNS-keresztkötést okozó szerekre, így a platinaszármazékokra.

- A platinaszármazékok aktivitását mind retrospektív, mind randomizált neoadjuváns vizsgálatok bizonyították. Platina-monoterápiával 60% feletti komplett patológiai remissziót lehetett igazolni több vizsgálat szerint is.¹¹³
- A hibajavító PARP mechanizmus gátlására kifejlesztett PARP-inhibitorok (olaparib, iniparib, veliparib, niraparib) alkalmazása PFS előnnyel jár standard kemoterápiához képest¹¹⁴. (IB)

Ajánlás:

- A betegek adjuváns/neoadjuváns kezelése a kockázati besorolás alapján történik. Így közepes-nagy kockázatú, tripla-negatív emlőrák eseteiben a standard ajánlott szisztémás adjuváns kezelés az antraciklin-taxán szekvencia (AC-docetaxel vagy AC-paclitaxel); adjuváns platina-tartalmú kezelés ajánlásához nem áll rendelkezésre kellően jelentős prospektív adat.
- Metasztatikus esetben hasonló elveket követünk, de figyelembe véve a korábbi adjuváns/neoadjuváns kezelés fajtáját, a kiújulás óta eltelt időt, esetleges viszcerális krízis jelenlétét vagy hiányát stb. Kemoterápiaként HR negatív és pozitív esetben egyaránt előnyösen alkalmazhatóak a platina készítmények, antraciklinek és metilálószeresek. A hormonérzékeny esetekben a standard endokrin terápiás algoritmus alkalmazható. Az említett lehetőségeket kiegészítik a HR negatív és pozitív alcsoportban egyaránt alkalmazható PARP inhibitorok.^{113 115-117} Optimális sorrendi elhelyezésük nem tisztázott, de közeli megelőző platina kezelés vagy egyértelmű platina rezisztencia hatásukat rontja. A legutóbbi ESO-ESMO nemzetközi konszenzus I.C szintű evidenciával ajánlja metastatikus BRCA-asszociált tripla-negatív vagy hormonrezisztens emlődaganat esetén a platina alkalmazását, amennyiben előzetesen a beteg már kapott antraciklint (taxánnal vagy anélkül), illetve a PARP gátló alkalmazását, amennyiben megelőzően a beteg már kapott antraciklint (taxánnal vagy anélkül), továbbá luminalis típus esetében endokrin terápiát.

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

A férfi emlőrák szisztémás kezelése

A férfi 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.¹¹⁸⁻¹²⁵

Férfi emlőrákokban a BRCA1-mutáció előfordulási gyakorisága 1–5%, míg a BRCA2-mutációk előfordulási gyakorisága 5–10% és a mutáció jelenléte rosszabb prognózist jelent¹¹⁸. A betegkövetés során gondoljunk arra, hogy a BRCA-mutáció hajlamosít prosztatarákra és hasnyálmirigyrákra is!

Ajánlások

- A **korai daganat** szisztémás terápiája során (neo)adjuváns kemoterápiás kezelés adása a női emlőrákhoz hasonló elvek alapján választandó. HER2-pozitív daganatnál ugyanúgy javasolt az 1 éves trastuzumab kezelés adása, mint nőknél. (IV)
- A férfi emlőrákok döntő többsége endokrin érzékeny daganat, így az adjuváns kezelés egyik sarkalatos része az endokrin terapia. Továbbra is az 5 év adjuváns tamoxifen a standard kezelés, azonban az ATLAS vizsgálat¹²⁶ pozitív adatai alapján 5 + 5 év kiterjesztés alkalmazható nagy kockázatú esetekben. Adjuváns tamoxifen terápia mellett nagyon fontos a megfelelő compliance elősegítése, irodalmi adatok alapján ugyanis férfiak körében a compliance alacsonyabb, mint

nőknél, s ez a terápia sikertelenségéhez vezet.

- Adjuváns kezelés során aromatázgátló adása nem javasolt. Tamoxifen intolerancia esetén mérlegelhető aromatázgátló adása, de ekkor LHRH analóggal szükséges kombinálni.
- Az **előrehaladott, metasztatikus betegség** szisztémás terápiáját ugyanazon elvek határozzák meg, mint a női emlőráknál.
 - Ha a daganat hormonérzékeny, akkor endokrin terápia az első választás, amit progresszió esetén további endokrin terápiás szekvenciával lehet folytatni. Az evidenciák azonban jóval szerényebbek, mint a női emlőráknál.
 - Hagyományosan a standard elsőként választandó készítmény a tamoxifen, mellette több mint 80%-os válaszadási arány várható.
 - Ha a betegség tamoxifen mellett progrediált vagy egyéb ok miatt kontraindikált annak adása, úgy a női emlőrák során alkalmazott endokrin kezelések adandók, az aromatázgátlók LHRH analóggal (vagy orchiectomiával) kombinálva.
 - A legfrissebb 2019-es ABC5 konszenzus konferencián a CDK4/6 gátlóval (aromatáz gátlóval vagy fulvestranttal) kombinált endokrin terápia standard kezelésként került be az ajánlásba áttétes férfi emlőrákban is első vagy másodvonalonban, visceralis krízis hiányában, LHRH analóggal kombinálva. § Hazánkban ez jelenleg off label kezelésnek minősül, egyelőre gyógyszerhatósági és finanszírozói engedélyhez kötött.
 - Amennyiben van elérhető klinikai vizsgálat, szorgalmazni kell a férfi páciensek részvételét.
 - Endokrin terápia adandó mindaddig, amíg a daganat endokrin rezisztenssé nem válik.
 - Másod- illetve harmadvonalon CDK 4/6 gátló kombinációt követően megelőző kezeléstől függően fulvestrant, everolimus kombináció, tamoxifen visszaadása jön szóba.
 - Későbbi vonalon adható endokrin terápiás lehetőségek közé tartozik az aminoglutetimid, androgének, kortikoszteroid, LHRH-analóg terápia.
 - Férfi emlőrák esetében is igaz, hogy viszcerális krízis, endokrin-rezisztencia esetén vagy HR-negatív emlődaganat esetén kemoterápia adása szükséges. Elvei ugyanazok, mint női emlődaganatban.
 - HER2-pozitív emlőtumorban HER2-gátló terápiás kombináció adása javasolt, hasonló elvek alapján, mint nőknél.
 - Az mTOR és a PARP-gátlókkal kapcsolatban rendkívül kevés klinikai adat áll rendelkezésre, de az alkalmazás alapelvei azonosak a nők esetén írottakkal. §(V)¹²⁵

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, cseplesz infiltráció formájában stb.). Utóbbi esetek elsősorban lobuláris emlődaganatra jellemzők, és ugyanúgy nem mutatható ki az emlőkben primer tumor részletes vizsgálatokkal sem, mint az axilláris megjelenésű okkult emlőráknál. Utóbbi eseteket az immunfenotípus alapján **metasztatikus protokoll szerint kell kezelni**:

- Az izolált axilláris nyirokcsomóáttétek formájában megjelenő esetek kezelése megegyezik a lokoregionális vagy a lokoregionálisan előrehaladott betegség kezelésével.
- Ha az ER/PR szint magas és az osztódási ráta alacsony, úgy érdemes endokrin terápiát választani.

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

Emlőrák terhesség és szoptatás alatt

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

Diagnózis

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

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

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

Kezelés

A kezelést a betegség stádiumának megfelelően kell meghatározni.

- A terhesség során észlelt emlőrák esetén folyamatos nőgyógyászati ellenőrzés szükséges. Ha lehetséges, törekedni kell a koraszülés elkerülésére.
- **Szisztémás kezelés:**
 - Az emlőrák kezelése a terhesség alatt is lehetséges, a terhesség megszakítása önmagában nem javítja a prognózist.
 - Az első trimeszterben a kemoterápiás kezelés kontraindikált.
 - A második és harmadik trimeszterben kemoterápiás kezelés adható.
 - A második trimesztertől kezdve minden kemoterápiás kezelés előtt szülész-nőgyógyászati konzultáció, magzati monitorozás is javasolt.
 - A 35. hét után (vagy legalább 3 héttel a várható szülés előtt) már kemoterápia nem javasolt a pancitopénia okozta szülési komplikációk elkerülésére.
 - A legtöbb tapasztalat az epirubicin, illetve a ciklofoszfamid kombinációjával van.
 - A taxánok alkalmazásával kapcsolatban kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre. A 2-3. trimeszterben, amennyiben klinikailag szükséges, a heti paklitaxel séma alkalmazása javasolt.

- Anti-HER2 terápia, valamint hormonterápia a terhesség alatt kontraindikált.
- A kemoterápiás választ méréssel dokumentálni kell. Emellett a magzat állapotát is folyamatosan kell rögzíteni minden antraciklin tartalmú kezelés előtt, valamint a heti taxán kezelésnél 3-5 hetente.
- A tumorválasz követése a napi rutinnak megfelelően, 3-4 ciklus antraciklin után, vagy 12 heti taxán után következik, de szükség esetén, ha klinikailag indokolt, hamarabb is lehet ellenőrző vizsgálatokat végezni.
- Amennyiben nincs tumorválasz, ismételt onkoteam véleményezés szükséges. A további teendők meghatározása céljából javasolt, hogy legyen jelen a követést végző szülész-nőgyógyász.
- Kemoterápiás kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott.
- Antiemetikumként ondansetron, lorazepam és dexamethason biztonságos.
- Műtét bármely trimeszterben végezhető. Amerikai ajánlás szerint a 25. hét után is lehetséges műtét elvégzése, de ebben az esetben a helyszínen nőgyógyásznak és perinatális specialistának kell rendelkezésre állnia, arra az esetre is felkészülten, ha a szülés korán megindulna.
- Az emlőműtét elsődlegesen masztektómia legyen.
- Amennyiben a sugárkezelés a szülés utánra halasztható, az emlőmegtartó kezelés nem jelent hátrányt a módosított radikális masztektómiával szemben.
- A megfelelő axilláris staging minden esetben része a sebészi kezelésnek. Klinikailag negatív axilla esetén őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégezhető, de csak a 30. hét után.
- A legújabb ajánlás alapján elfogadott a masztektómia utáni primer rekonstrukció.
- A terhesség alatt a sugárkezelés kontraindikált.

Phyllodes tumor kezelése:

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

1. FÜGGELÉK. A KORAI EMLŐRÁK KOCKÁZATI BESOROLÁSA A ST. GALLÉN-I EMLŐRÁK KONSZENZUS KONFERENCIA ÁLLÁSFOGLALÁSA (2007) ALAPJÁN¹²⁷

Rizikókatégoriák

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

2. FÜGGELÉK

A posztmenopauzális státusz definiálása

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

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

A menopauzális státusz lassú változásának, még meglévő rezervkapacitásának ismerete elsősorban az ET megtervezéséhez szükséges, de az onkológiai kezelés következményeinek előrejelzéséhez is szükséges lehet.¹²⁸

A petefészek hormontermelésének természetes megszűnése évekig tartó lassú folyamat, a menstruáció elmaradása önmagában nem bizonyítja a hormonhiányt, és különösen nehezíti a megítélést, ha korábban hysterectomia történt, vagy hormonkezelés folyik. Az alábbiakban a „Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)” megfogalmazása szerint¹²⁹ foglaljuk össze milyen adatok (menstruáció elmaradásának időpontja, vér eredmények, fizikai tünetek) alapján lehet a menopauza még visszafordítható állapotát, vagy stabil kialakulását megállapítani. Mivel az ajánlás nem terjed ki egyes szélsőséges esetekre (dohányos nők, BMI > 30 kg/m², hysterectomia), körültekintéssel alkalmazható.

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

Premenopauzában vagy korai posztmenopauzában a teljes hormonblokádnak (ha szükséges) része az ovarium abláció (legtöbbször LHRH analóggal), míg a stabil posztmenopauza állapotában erre nincs szükség; az aromatazgatógó terápia menopauza állapotában ösztrogénszint-csökkenést eredményez, míg

perimenopauza állapotában akár hosszas amenorrhoea után, mellett emellett hormon szintemelkedést okozhat feed-back mechanizmus révén előidézett petefészek-stimulációval. Hasonló óvatosság szükséges, ha a tartós amenorrhoea megelőző kemoterápiának vagy endokrin terápiának köszönhető.

Végül a kemoterápia okozta amenorrhoea, valószínűen definitív, ha a beteg a posztmenopauzába történő átmenet késői szakaszában van. Számos adat szól amellett, hogy a kemoterápia alatt alkalmazott LHRH analóg terápia segíthet a petefészek hormontermelésének kemoterápia utáni regenerációjában.¹³⁰

IRODALOM

1. Horvath Z, Boer K, Dank M, et al. Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai útmutatás [Systemic therapy of breast cancer: practice guideline]. *Magyar onkologia* 2016;60(3):241-57.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2019;30(8):1194-220. doi: 10.1093/annonc/mdz173
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines(R)): Breast Cancer: NCCN.org; 2020 [1/2020]:[Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018;29(8):1634-57. doi: 10.1093/annonc/mdy192
5. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2019;30(10):1541-57. doi: 10.1093/annonc/mdz235
6. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529
7. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014;25(5):1004-11. doi: 10.1093/annonc/mdu053
8. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* 2018;25(7):1783-85. doi: 10.1245/s10434-018-6486-6
9. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X
10. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA oncology* 2015;1(7):888-96. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2510
11. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC cancer* 2019;19(1):230. doi: 10.1186/s12885-019-5442-6
12. Gray E, Donten A, Payne K, et al. Survival estimates stratified by the Nottingham Prognostic Index for early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Systematic reviews* 2018;7(1):142. doi: 10.1186/s13643-018-0803-9
13. Hearne BJ, Teare MD, Butt M, et al. Comparison of Nottingham Prognostic Index and Adjuvant Online prognostic tools in young women with breast cancer: review of a single-institution experience. *BMJ open* 2015;5(1):e005576. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005576
14. Lee AH, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008;14(2):113-5. doi: 10.1007/s12253-008-9067-3
15. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health technology assessment* 2019;23(30):1-328. doi: 10.3310/hta23300
16. Candido Dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast cancer research : BCR* 2017;19(1):58. doi: 10.1186/s13058-017-0852-3

17. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer* 2012;107(5):800-7. doi: 10.1038/bjc.2012.338
18. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast cancer research : BCR* 2010;12(1):R1. doi: 10.1186/bcr2464
19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303
20. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018;379(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710
21. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1396-404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8861
22. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, et al. Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2018;4(12):1700-06. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2574
23. Hibler EA, Kauderer J, Greene MH, et al. Bone loss after oophorectomy among high-risk women: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Menopause* 2016;23(11):1228-32. doi: 10.1097/GME.0000000000000692
24. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018;379(2):122-37. doi: 10.1056/NEJMoa1803164
25. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009(4):CD003370. doi: 10.1002/14651858.CD003370.pub3
26. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2019;JCO1801967. doi: 10.1200/JCO.18.01967
27. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2221-31. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3171
28. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine* 2014;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037
29. Pagani O, Regan MM, Francis PA, et al. Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine* 2014;371(14):1358-9. doi: 10.1056/NEJMc1409366
30. Regan MM, Walley BA, Francis PA, et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2017;28(9):2225-32. doi: 10.1093/annonc/mdx285
31. van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Current treatment options in oncology* 2018;19(5):26. doi: 10.1007/s11864-018-0541-1

32. Ribnikar D, Sousa B, Cufer T, et al. Extended adjuvant endocrine therapy - A standard to all or some? *Breast* 2017;32:112-18. doi: 10.1016/j.breast.2017.01.004
33. Clement Z, Kollias J, Bingham J, et al. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland surgery* 2018;7(5):449-57. doi: 10.21037/gs.2018.08.03
34. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423-38. doi: 10.1200/JCO.2018.01160
35. Gray R. Abstract GS3-03: effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: an EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. *Cancer Res* 2019(79):GS3-03.
36. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
37. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177-83. doi: 10.1200/JCO.2008.18.4028
38. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2001(30):62-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003463
39. Bines J, Earl H, Buzaid AC, et al. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014;25(6):1079-85. doi: 10.1093/annonc/mdu007
40. Citron ML, Berry DA, Cirincione 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(8):1431-9. doi: 10.1200/JCO.2003.09.081
41. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine* 2008;358(16):1663-71. doi: 10.1056/NEJMoa0707056
42. 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* 2013;14(1):72-80. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9
43. 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* 2013;31(26):3197-204. doi: 10.1200/JCO.2012.48.1275
44. Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;3:CD008018. doi: 10.1002/14651858.CD008018.pub3
45. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *The New England journal of medicine* 1996;334(21):1356-61. doi: 10.1056/NEJM199605233342102
46. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(4):CD005212. doi: 10.1002/14651858.CD005212.pub3

47. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2017;376(22):2147-59. doi: 10.1056/NEJMoa1612645
48. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27-35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021
49. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013;24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182
50. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377(2):122-31. doi: 10.1056/NEJMoa1703643
51. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;380(7):617-28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017
52. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3
53. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
54. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
55. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1868-75. doi: 10.1200/JCO.19.00066
56. De Cock E, Pivot X, Hauser N, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer medicine* 2016;5(3):389-97. doi: 10.1002/cam4.573
57. Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, et al. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018;221:46-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.006
58. 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* 2012;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
59. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1688-700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9
60. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(19):1380-8. doi: 10.1093/jnci/djn309
 61. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011;22(3):515-23. doi: 10.1093/annonc/mdq345
 62. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *Journal of Cancer* 2018;9(8):1437-47. doi: 10.7150/jca.23969
 63. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):156-63. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70589-8
 64. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016;375(20):1925-36. doi: 10.1056/NEJMoa1607303
 65. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016;375(18):1738-48. doi: 10.1056/NEJMoa1609709
 66. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2019;30(11):1842. doi: 10.1093/annonc/mdz215
 67. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904-15. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
 68. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638-46. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155
 69. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment* 2018;168(1):127-34. doi: 10.1007/s10549-017-4518-8
 70. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270
 71. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465-72. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909
 72. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012;366(6):520-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653
 73. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381(4):307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1903765
 74. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019 doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782

75. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Current oncology reports* 2019;21(3):25. doi: 10.1007/s11912-019-0769-3
76. 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 dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014;25(12):2357-62. doi: 10.1093/annonc/mdl456
77. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2718-24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708
78. Massarweh S, Romond E, Black EP, et al. A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure. *Breast cancer research and treatment* 2014;143(2):325-32. doi: 10.1007/s10549-013-2810-9
79. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012;367(5):435-44. doi: 10.1056/NEJMoa1201622
80. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2017;23(17):5218-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
81. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;380(20):1929-40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904
82. 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* 2009;27(33):5529-37. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847
83. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734
84. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *The oncologist* 2010;15(2):122-9. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0240
85. Liu Y, Gu F, Liang J, et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *PLoS one* 2017;12(3):e0173693. doi: 10.1371/journal.pone.0173693
86. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. *Breast cancer research and treatment* 2016;160(3):501-09. doi: 10.1007/s10549-016-4009-3
87. Li Q, Yan H, Zhao P, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Managing Metastatic Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Scientific reports* 2015;5:15746. doi: 10.1038/srep15746
88. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine* 2018;24(5):628-37. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7

89. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2015;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513
90. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1642-9. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6699
91. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast cancer research and treatment* 2016;158(1):91-97. doi: 10.1007/s10549-016-3851-7
92. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2786-92. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1764
93. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clinical breast cancer* 2005;6(5):425-32. doi: 10.3816/CBC.2005.n.047
94. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110(5):965-72. doi: 10.1002/cncr.22885
95. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3246-50. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6826
96. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3853-8. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9776
97. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLECTRA trial. *Breast* 2012;21(1):27-33. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.006
98. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2018;36(8):741-48. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7824
99. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):732-42. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1
100. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124
101. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):743-54. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3

102. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):689-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0
103. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *The oncologist* 2010;15(9):924-34. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0181
104. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006;355(26):2733-43. doi: 10.1056/NEJMoa064320
105. Baez-Vallecillo L, Raghavendra AS, Hess KR, et al. Lapatinib activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab, pertuzumab, and/or ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). *Breast cancer research and treatment* 2019;176(1):227-34. doi: 10.1007/s10549-018-05081-z [published Online First: 2019/04/13]
106. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2585-92. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6725
107. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4437
108. Cortés J, Lipatov, O., Im, S., Gonçalves, A., Lee, K.S., Schmid, P., Tamura, K., Testa, L., Witzel, I., Ohtani, S., Zambelli, S., Harbeck, N., André, F., Dent, R., Zhou, X., Karantz, V., Mejia, J.A., Winer, E.P. Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) LBA21. *Annals of Oncology* 2019;30(Suppl. 5)
109. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44-59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8
110. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-61. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4
111. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *Journal of bone oncology* 2017;7:1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.001
112. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):60-72. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30687-4
113. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2014;147(2):401-5. doi: 10.1007/s10549-014-3100-x
114. Zimmer AS, Gillard M, Lipkowitz S, et al. Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. *Current treatment options in oncology* 2018;19(5):21. doi: 10.1007/s11864-018-0540-2
115. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Jr., et al. An update on PARP inhibitors--moving to the adjuvant setting. *Nature reviews Clinical oncology* 2015;12(1):27-41. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.163
116. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response

- rates and safety. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016;27(6):1013-9. doi: 10.1093/annonc/mdw133
117. 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* 2011;12(9):852-61. doi: 10.1016/S1473-2045(11)70214-5
 118. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, et al. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology* 2016;68(1):110-8. doi: 10.1111/his.12862
 119. Johansson I, Ringner M, Hedenfalk I. The landscape of candidate driver genes differs between male and female breast cancer. *PloS one* 2013;8(10):e78299. doi: 10.1371/journal.pone.0078299
 120. Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010;73(2):141-55. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003
 121. Eggenmann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2013;137(2):465-70. doi: 10.1007/s10549-012-2355-3
 122. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-22. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729
 123. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *European journal of pharmacology* 2013;717(1-3):71-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.037
 124. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018;29(2):405-17. doi: 10.1093/annonc/mdx651
 125. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2019;173(1):37-48. doi: 10.1007/s10549-018-4921-9
 126. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
 127. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007;18(7):1133-44. doi: 10.1093/annonc/mdm271
 128. Phipps AL, Ichikawa L, Bowles EJ, et al. Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas* 2010;67(1):60-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.04.015
 129. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362
 130. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer* 2017;71:25-33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.034