

Az emlőrák korszerű gyógyszeres kezelése

Láng István dr.¹ ■ Kahán Zsuzsanna dr.²
Hitre Erika dr.¹ ■ Dank Magdolna dr.³ ■ Rubovszky Gábor dr.¹
Horváth Zsolt dr.¹ ■ Kásler Miklós dr.¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Az emlőrákos halálozás elleni küzdelemben az egészséges életmód és a népességszintű mammográfiás szűrővizsgálat mellett kiemelkedően fontos a szakosodott emlőrákközpontokban végzett korszerű belgyógyászati-onkológiai gyógyszeres terápia. Egy-egy beteg konkrét kezelési tervére a multidiszciplináris onkoteam teygen javaslatot, még a definitív terápia megkezdése előtt. Az emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiáját alapvetően a daganat biológiai tulajdonságai és kiterjedtsége, stádiuma határozzák meg. A biológiai tulajdonságok közül nagyon fontos a tumor endokrin érzékenysége, humán epidermális növekedési faktor-2 receptor státusa és proliferációs képessége. Az összefoglaló közlemény az emlőrák belgyógyászati-onkológiai gyógyszeres kezelésének (kemoterápia, endokrin terápia, célzott biológiai terápia) stratégiáját a receptorstátus és a proliferációs készség alapján mutatja be a betegség különböző stádiumaiban. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 56–65.

Kulcsszavak: emlőrák, kemoterápia, endokrin terápia, célzott biológiai terápia

Modern pharmacological therapy of breast cancer

Healthy lifestyle, population-based screening mammography and modern medical-oncological treatment in specialized breast cancer centers are the basic elements of the fight against breast cancer mortality. Treatment plan for the individual patient should be recommended by multidisciplinary oncoteam before initiating definitive therapy. Strategy of the medical-oncological therapy of breast cancer is determined by the biological features and stage of the tumor. The most important biological features are endocrine sensitivity, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 status and proliferative capability of the tumor. In this review the strategy of medical-oncological treatment (chemotherapy, endocrine therapy, targeted biological therapy) of breast cancer is presented, based on receptor status and proliferative capability of the tumor in various stages of the disease. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 56–65.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, endocrine therapy, targeted biological therapy

(Beérkezett: 2011. október 3.; elfogadva: 2011. október 24.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

ANA = anasztrozol; AI = aromatazinhibitor; AT = adriamycin-docetaxel; BKEF = bal kamrai ejekciós frakció; CPA = ciklofoszfamid; DOC = docetaxel; FAC/FEC = 5-fluorouracil-adriamycin/epidrimicin-ciklofoszfamid; GnRH = gonadotropin-releasing hormon; HER2 = humán epidermális növekedési faktor receptor; HG = hisztológiai grade; HR = hormonreceptor; LET = letrozol; MAI = mitotikus aktivitási

index; MTX = methotrexat; MUGA = multi gated acquisition scan; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PAC = paclitaxel; pCR = patológiai komplett remisszió; SERD = szelektív ösztrogénreceptor „downregulator”; TAC = docetaxel-adriamycin-ciklofoszfamid; TAM = tamoxifen; TDM1 = trastuzumab emtansin; VEGF = tumor érképződéséért felelős növekedési faktor

Az emlőrák az iparilag fejlett országokban és hazánkban is a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata. Bár a betegek száma a világ legtöbb országában folyamatosan nő, a halálozás néhány fejlett országban, így az Amerikai Egyesült Államokban és Nagy-Britanniában a mam-mográfias szűrésnek és a korai emlőrák korszerű kezelésének köszönhetően csökkenő tendenciát mutat. Európában százezer lakosból 50–60 az emlőrákos, és évente mintegy 190 ezer új esetet észlelnek. Magyarországon 2010-ben 7368 új esetet regisztráltak, és 2009-ben 2169-en haltak meg ebben a betegségben. Hazánkban az emlőrák halálozása egyelőre nem csökken számottevően, bár növekedése az utóbbi néhány évben megállt.

Az emlőrákos halálozás elleni küzdelemben az egészséges életmód terjesztése [1] és a mam-mográfias szűrővizsgálat propagálása mellett kiemelkedően fontos a szakosodott emlőrákközpontokban hatékonyan alkalmazott multidiszciplináris terápia. A következőkben a korszerű gyógyszeres kezelés irányelveit foglaljuk össze [2].

A kezelés általános irányelvei

Mivel az emlőrák kezelése több orvosi diagnosztikai (laboratóriumi, képalkotó, patológiai) és terápiás (sebészeti, sugárterápiás, belgyógyászati) szakterület szoros együttműködésén alapul, a betegeket lehetőleg olyan, nagy tapasztalattal rendelkező, szakosodott onkológiai központokban célszerű kezelni, ahol e szakterületek mindegyikét magas színvonalon művelik. Egy-egy beteg konkrét kezelési tervére a multidiszciplináris onkoteam tegyen javaslatot, még a definitív terápia megkezdését megelőzően. A terápiás teendők meghatározása mindig a szakma szabályainak megfelelően, a beteg preferenciájának a lehetőség szerinti figyelembevételével történjék. Minél több beteg számára kell biztosítani a lehetőséget, hogy kezelésükre ellenőrzött klinikai vizsgálat keretében kerülhessen sor.

Az emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

Az emlőrák prognózisát és gyógyszeres kezelésének stratégiáját alapvetően a daganat biológiai tulajdonságai és kiterjedtsége határozzák meg [3, 4, 5, 6, 7, 8].

A *kiterjedtséget* legjobban a betegség stádiuma (korai: I. és II. stádium, helyileg előrehaladott: III. stádium és távoli áttétes: IV. stádium) tükrözi. Korai emlőrákban a tumor nagyságán kívül az azonos oldali hónalji daganatos nyirokcsomók száma befolyásolja jelentősen a gyógyszeres kezelést.

A *biológiai tulajdonságok* közül kiemelkedően fontos a tumor endokrin érzékenysége, HER2-státusa és proliferációs képessége. Az endokrin érzékenységet a hormonreceptor- (HR-) státus, a HER2-státust a HER2 receptor sejtfelszíni megjelenése, illetve a gén amplifikációja [9], a proliferációs képességet legmegbízhatóbban a Ki67 proliferációs ráta jelzi [10, 11]. Így megkülönböztethetünk HER2-pozitív és HER2-negatív, HR-pozitív és HR-negatív, valamint gyorsan, közepesen és mérsékeltén proliferáló emlődaganatokat. A prediktív receptorok (HR és HER2 receptor) és a proliferációs képesség alapján négy, a gyógyszeres kezelést alapvetően meghatározó csoport képezhető (1. táblázat). Az emlőrák genetikai aláírásának kutatása az elmúlt években jelentősen bővítette, befolyásolta az alcsoportok prognózisával, kezelhetőségével kapcsolatos ismereteinket [4, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. A továbbiakban a gyógyszeres kezelés stratégiáját a receptorstátus és a proliferációs készség alapján mutatjuk be a betegség különböző stádiumaiban.

Az emlőrák daganatellenes gyógyszeres kezelésének lehetőségei

A *kemoterápia* citotoxikus szerek parenteralis, ritkábban enterális alkalmazása. Jelenleg nem ismert olyan prediktív marker, amely a daganatnak a kemoterápiára vagy egy adott protokollra való érzékenységét előre jelezné. Általában az alacsony ER-receptor-tartalom, a HER2 overexpresszió/amplifikáció és a magas proliferációs ráta fokozott kemoterápiás érzékenységet jelent. A 35 év alatti életkor önmagában is nyomós indikációja a kemoterápiának. A kemoterápiának számos mellékhatása lehet, ezek részletes tárgyalása meghaladná az összefoglaló közlemény terjedelmét.

Az *endokrin* terápia a hormonszenzitív emlőrák legrégibben ismert célzott biológiai kezelési lehetősége, amelyet adjuváns, neoadjuváns vagy palliatív céllal adhatunk. A kemoterápiát és az endokrin terápiát szekvenálisan célszerű alkalmazni.

1. táblázat | Az emlőrák gyógyszeres kezelése megválasztásának jelenleg elfogadott legfontosabb prediktorai

HR	HER2	Proliferáció, Ki67	Megfeleltethető génexpressziós típus
Pozitív	Negatív	Lassú	Luminális A
Pozitív	Pozitív	Bármilyen	Luminális B HER2-pozitív alcsoportja
Pozitív	Negatív	Gyors	Luminális B HER2-negatív alcsoportja
Negatív	Pozitív	Általában gyors	HER2-pozitív
Negatív	Negatív	Általában gyors	Úgynevezett „tripla negatív” bazális (ductalis carcinoma esetén)

2. táblázat | A korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelése – A, B, C panel

HER2-pozitív				HER2-negatív			
Nyirokcsomó-pozitív vagy nyirokcsomó-negatív és pT ≥1 cm Kemoterápia és/majd trastuzumab ± endokrin terápia a HR-státustól függően				HR-negatív (tripla negatív) Kemoterápia	HR-pozitív Endokrin terápia ± kemoterápia		
Trastuzumab egy évig hetente vagy háromhetente	Kemoterápia* Antraciklin- és taxánalapú, szekvenciálisan (pl. 4x AC/EC → 4x PAC, vagy 3–4x FAC/FEC → 3–4x DOC) vagy kombinációban (például TAC, AT)	HR-pozitív esetén Endokrin terápia		Antraciklin, taxán, platinaszármazékok, CPA, MTX – Szekvenciális kezelés, dózis-denz kezelés (citokinsziportációval) – cT >3 cm: neoadjuváns kezelés	Endokrin terápia		Kemoterápia, HA – Alacsony ER/PgR s/v – HG III s/v – Gyors proliferáció (Ki67-index >14%) s/v – Node ≥4 s/v – Peritumoralis lymphovascularis tumor sejtinvaszió s/v – pT >5 cm – (Gen. szign.: magas score) – (fiatal életkor)
		Posztmenopauza AI (LET vagy ANA), esetleg TAM	Premenopauza TAM ± GnRH-analóg, ha a kemo-terápia ellenére a menstruáció megmarad		Posztmenopauza AI – azonnali vagy szekvenciálisan TAM-mal	Premenopauza TAM ± GnRH-analóg	
A panel				B panel	C panel		

Valamennyi, a gyakorlatban bevált endokrin terápia fő hatásmechanizmusa az ösztrogénhatás csökkentése, annak vagy szintézis-, vagy receptorszintű gátlásával [22]. Az endokrin terápia általában jól tolerálható.

A molekulárisan *célzott kezelés* szűkebb értelemben azt jelenti, hogy gyógyszerekkel célzottan gátoljuk az emlőrák növekedésében és progressziójában szerepet játszó sejtfelszíni receptorokat, a sejten belüli jelátvitelt vagy a daganat által termelt növekedési faktort. Az emlőrák kezelésében jelenleg háromféle célzott terápia áll rendelkezésünkre: kettőt a HER2-overexpressziót mutató emlőrákok kezelésében alkalmazunk (trastuzumab, lapatinib), a harmadikat pedig a tumor érképződéséért felelős növekedési faktor (VEGF) gátlására (bevacizumab) [23, 24, 25]. Számos új célzott terápiás molekula még fejlesztés alatt áll (például pertuzumab, trastuzumab-DM1, neratinib) [26, 27, 28, 29], ezek a jövőben várhatóan tovább finomíthatják az emlőrák kezelését.

A korai emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

HER2-pozitív/HR-negatív daganatok: „HER2-pozitív” génexpressziós profil

A HER2-pozitív daganatban szenvedő korai emlőrákos betegek adjuváns gyógyszeres kezelése kemoterápiából és a HER2 receptort gátló trastuzumabkezelésből áll [30, 31, 32], amennyiben a primer tumor azonos oldali hónalj (vagy intramammalis) nyirokcsomóáttéte(ke)t adott (a továbbiakban nyirokcsomó-pozitív), vagy nyirokcsomó-negativitás esetén, ha az invazív primer tumor nagysága eléri vagy meghaladja az 1 cm-t (2. táblázat,

A panel). Nem eldöntött még az 1 cm-nél kisebb nyirokcsomó-negatív, HER2-pozitív emlőrákok trastuzumabkezelésének a javallata. A 2011-es a Sankt Gallen-i emlőrák-konszenzuskonferencia javasolta pT1b (5–10 mm-es) nyirokcsomó-negatív HER2-pozitív daganatos betegek adjuváns trastuzumabkezelését, azonban ebben a helyzetben a trastuzumabkezelés nem törzskönyvezett és nem finanszírozott. A HER2-pozitív korai emlőrákban az adjuváns trastuzumabkezelést, a kemoterápiát és – amennyiben szükséges – a sugárterápiát követően egy éven keresztül (vagy relapsusig) kell adni hetenkénti vagy háromhetenkénti adagolással. A 2011-es Sankt Gallen-i emlőrák-konszenzuskonferencia ajánlása szerint az adjuváns trastuzumabkezelést már a kemoterápia nem antraciklines szakaszában, a taxánkezeléssel egyidejűleg célszerű elkezdni, illetve akár neoadjuvánsan, a primer szisztémás kezelés részeként is [33]. A hazai törzskönyvezés és finanszírozási szabályok ezt nem teszik lehetővé. *Nyirokcsomó-pozitív* esetben a HER2-pozitív emlőrák adjuváns kemoterápiája antraciklint és taxánt is tartalmazzon. *Nyirokcsomó-negatív* esetben (1 cm-nél nagyobb primer tumor esetén) antraciklin alapú kemoterápia javasolt. A törzskönyvezés és a finanszírozási szabályok ilyenkor taxán adását nem teszik lehetővé, noha a 2011-es Sankt Gallen-i emlőrák-konszenzuskonferencia ilyenkor is javasolja a taxán alapú kemoterápiát, lehetőleg az antraciklin alapú kezelést követően.

A trastuzumab leggyakoribb mellékhatásai az infúziós (allergiás) reakciók és a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) csökkenése. Utóbbi rendszeres ellenőrzése javasolt a kezelés során: negyedévente szívultrahang vagy MUGA-vizsgálat formájában.

HER2-pozitív/HR-pozitív daganatok: a „luminális B” gén expressziós profil HER2-pozitív alcsoportja

Ha a HER2-pozitív korai emlőrák egyúttal HR-pozitív, a kemoterápia befejezése után az adjuváns trastuzumab- (és sugár-) kezelés alatt, majd azt követően adjuváns endokrin terápiát is kell alkalmazni (2. táblázat). Ez menopauzában öt évig tartó orális antihormon-kezelést jelent, elsősorban aromatázgátló formájában. Premenopauzában adjuváns endokrin terápiaként az alapkezelés a tamoxifen, adagolását a kemoterápia befejezése után kezdjük el és öt évig folytatjuk. Kiegészíthetjük GnRH-analóggal (goserelin, leuprolin), amelyet a kemoterápia után vagy azzal egyidejűleg is elkezdhetünk, és legalább két-három éven át adjuk (2. táblázat).

A HER2-negatív daganatok endokrin érzékenység szerint két csoportba oszthatók: a HR-negatív és HR-pozitív csoportokra (2. táblázat). A HR-negatív és HER2-negatív daganatok képezik a „tripla negatív” daganatok csoportját, míg a HER2-negatív és HR-pozitív daganatok vagy a „luminális A” csoportba sorolhatók (csekély proliferációs készség, alacsony Ki-67-ráta), vagy a „luminális B” csoport HER2-negatív, HR-pozitív és gyorsan proliferáló (magas Ki-67-ráta) alcsoportját képezik. Tripla negatív daganatok esetén a gyógyszeres kezelés kemoterápia, míg hormonreceptor-pozitivitás esetén az alapkezelés az endokrin terápia, amelyet a kiújulási kockázat további tényezőinek a figyelembevételével szükség szerint kemoterápia egészíti ki. Ilyenkor mindig a kemoterápiát követi az endokrin terápia, kivéve a premenopauzás betegek GnRH-kezelését, amelyet a kemoterápiával együtt is alkalmazhatunk (2. táblázat).

HER2-negatív/HR-negatív daganatok („tripla negatív”, bazális génexpressziós profil)

A „tripla negatív” korai emlőrák adjuváns gyógyszeres kezelésére jelenleg kizárólag a kemoterápia áll rendelkezésre [34] (2. táblázat). A „tripla negatív” (és a HER2-pozitív) emlőrákok az összes emlőrák közül a leginkább kemoszenzitívek. Ductalis invazív triplán negatív emlőrák esetén ajánlott, hogy az adjuváns kemoterápia mind antraciklint, mind taxánt, mind ciklofoszfamidot tartalmazzon. Magyarországon jelenleg az adjuváns taxánkezelés finanszírozási feltétele a nyirokcsomó-pozitivitás. A szekvenciális kemoterápia előnye, hogy az egyes gyógyszereket teljes adagban adhatjuk. Dózisdenz adagolással – szükség szerinti citokin (G-CSF) támogatással, a kezelés eredményessége fokozható [35]. Három centiméternél nagyobb primer tumor esetén akkor is érdemes a kemoterápiát neoadjuvánsan adni, ha a daganat egyébként reszekálabilis, mert ha sikerül pCR-t elérni, lényegesen nagyobb az esély a hosszú távú túlélésre [36]. BRCA1-mutációt hordozó tumorok esetén az adjuváns kezelés keretében platinaszármazé-

kok alkalmazása is javasolt [37], de ez jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott. A „tripla negatív” emlőrákok jelenleg az emlőrák kezelésének egyik legintenzívebben vizsgált területe, ahol számos új készítményt és kezelési koncepciót vizsgálnak [38].

HER2-negatív/HR-pozitív daganatok

Idetartozik a *luminális B* daganatok HER2-negatív, de gyors proliferációjú (magas Ki-67-ráta) alcsoportja, amelynek adjuváns kezelése abban különbözik a *luminális A* csoporttól, hogy a gyors proliferációra való tekintettel kemoterápiát is kell adni, majd ezt követi az endokrin kezelés [39].

A HER2-negatív, HR-pozitív daganatok jelentős része a *luminális A* génexpressziós profilba tartozik. Ezeket a daganatokat endokrin érzékenység és lassú proliferáció (alacsony Ki-67-ráta) jellemzi (1. táblázat). Az endokrin terápia sikerének esélye annál nagyobb, minél magasabb százalékban pozitív az ER és/vagy PR. Ötven százalék felett jelentős hormonszenzitivitás várható. Idetartozik néhány speciális szövettani típus: a tubularis, a mucinosus és a lobularis rák is. Biztosan *eltekintethetünk* a HER2-negatív és hormonreceptor-pozitív emlőrákos betegek *kemoterápiájától*, ha a daganat 50% felett HR-pozitív, grade I, lassan proliferál (Ki67-index $\leq 15\%$, MAI = 1), nyirokcsomó-negatív, nincs peritumoralis lymphovascularis/perineuralis tumorsejt-infiltráció, az invazív tumor mérete ≤ 2 cm (pT1), és alacsony a genetikaprofil-vizsgálattal meghatározott kiújulási score (RC).

Az endokrin terápia mellett a *kemoterápiát is szükségessé tevő tényezők*: alacsony (50% alatti) a HR-pozitív sejtek százalékos aránya, és/vagy a tumor differenciálatlan (HG III-as, gyorsan proliferál [Ki67-index $>30\%$, MAI $>20/10$ >NNL], ezek a daganatok a „luminális B” génexpressziós profil HER2-negatív alcsoportját képezik), és/vagy az áttétes azonos oldali hónalji vagy intramammalis nyirokcsomók száma ≥ 4 , és/vagy jelentős a peritumoralis lymphovascularis/perineuralis tumorsejt-invázió, és/vagy az invazív primer tumor nagysága ≥ 5 cm (pT3), és/vagy a beteg 35 évnél fiatalabb.

A bizonyosan kemoterápiát igénylő és nem igénylő csoportok között elhelyezkedő betegek emlőrákját a következők jellemzik: közepesen differenciált (HG II-es, közepes proliferációjú [Ki67-index $16\text{--}30\%$]), a pozitív azonos oldali hónalji/intramammalis nyirokcsomók száma 1–3, és az invazív primer tumor nagysága 2,1–5 cm (pT2). Ezen „szürke zóna” esetében a kemoterápia javallata egyénre szabottan állapítható meg. Ilyenkor a következő szabály alkalmazása javasolható: három kedvezőtlen prognosztikai tényező – amelyek közül kettő a „T”, „N”, „HG”, „proliferáció” klinikai változók közül kerül ki – együttes jelenléte esetén javasolt a kemoterápia. A kemoterápia szükségességét támasztja alá, ha a daganat génexpressziós profiljának a meghatározásakor magas az Oncotype DX(R) módszerrel meghatározott

kiújulási pontszám (recurrence score, RS). A daganat géneexpressziós profiljának meghatározását a világ legnagyobb részén – így hazánkban is – rutinvizsgálatként még nem alkalmazzák, mert finanszírozása nem megoldott.

Premenopauzában az adjuváns endokrin terápia bázis-szere a tamoxifen, öt éven át napi 20 mg. A menstruáció fennmaradása esetén ezt kiegészítheti a GnRH-analóg kezelés (egyenértékű a kétoldali sebészi petefészek-el-távolítás hatásával) legalább két–három éven át [40]. Jelenleg premenopauzában aromatázgátlók nem alkalmazhatók. Folyamatban lévő klinikai vizsgálatok szolgáltathatnak majd további adatokat az aromatázgátló és GnRH-analóg kombinációjának esetleges premenopauzás alkalmazhatóságáról [41]. A tamoxifen mellékhatásai premenopauzában ritkábban jelentkeznek és más jellegűek: míg az endometriumhatás nem érvényesül, a trombóziskészség fokozódása és a testsúlynövekedés reális. A GnRH-analógok legtöbbször azonnal amenorrhoeát okoznak, és az azonnali ösztrogénhiány által előidézett mellékhatások dominálnak (hőhullámok, szexuális zavarok, csontritkulás). Menopauzában az aromatázgátlók a klinikai vizsgálatokban csekély mértékben, de szignifikánsan hatékonyabbak a tamoxifennél a kiújulásmentesség, és egyes tanulmányokban a túlélés szempontjából is, ezért, ha várható mellékhatások nem ellenjavallják, ezeket választjuk. A tamoxifenkezelés ugyancsak hatékony vagy önállóan, vagy aromatázgátló kezeléssel váltva. Az aromatázgátlók mellékhatásai közül gyakoriak az ízületi fájdalmak, a csontritkulás felgyorsulása következményes csonttörési kockázattal növekedéssel, a hüvelyi szárazság/atrófia, ritkábban az alopecia és a gyomor-bél rendszeri mellékhatások. A tamoxifen mellékhatásai idősebb korban gyakoribbak: thromboembólia események, súlynövekedés, nőgyógyászati panaszok (folyás, endometrium-hyperplasia, ritkán endometriumrák), stroke, ugyanakkor ritkábbak a szív-ér rendszeri események és a hypercholesterinaemia. Az aromatázgátlók és a tamoxifen adjuváns adagolásának időbeli elrendezése tekintetében leghatékonyabb az adjuváns endokrin kezelés kezdetekor indított aromatázgátló terápia, amely vagy öt éven át tart, vagy két–három év után tamoxifennel folytatódik (szekvenciális terápia). A szekvenciális (úgynevezett switch) elrendezés a tamoxifen-monoterápiához képest hatásosabb, és különösen előnyös olyankor, amikor az endokrin terápia kezdetén még nincs stabil menopauza.

A helyileg előrehaladott emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

A helyileg előrehaladott (gyulladásos vagy nem gyulladásos) emlőrák eleve irresekábilis, elsődleges terápiaja a (neoadjuváns) gyógyszeres kezelés, amelyet sikeres esetben műtét követ, és azt megelőzően vagy gyakrabban azt követően sugárkezelés egészít ki. Jól válogatott reszekábilis esetekben azonban a primer kemoterápia a

műtét előtt is alkalmazható [42]. A sikeres műtét után további adjuváns gyógyszeres kezelés javasolt, amennyiben a tervezett, összesen hat–nyolc ciklus kemoterápiát a beteg nem kapta meg a műtét előtt. A kemoterápia és az endokrin kezelés alkalmazásának alapelvei azonosak az adjuváns kezeléseknél megfogalmazottakkal. A primer kemoterápiát – egyértelmű progresszió, nem tolerálható mellékhatás hiányában – legalább három hónapig (legalább négy ciklus kezelésig) alkalmazni kell. Az ekkor elvégzett összehasonlító képalkotó kontroll eredménye alapján hozható döntés a megkezdett kezelés folytatásáról, vagy nem kielégítő javulás, illetve progresszió esetén nem keresztrezisztens kemoterápiára történő váltás, vagy a sikertelennek minősülő neoadjuváns kezelést követően reszekábilis esetén műtét vonatkozásában.

A *HER2-pozitív helyileg előrehaladott emlőrák* primer szisztémás kemoterápiája antraciklin- és/vagy taxán-alapú kezelés. Ezek szekvenciálisan vagy egyidejű kombinációban alkalmazhatók, és dózis-denz adagolással hatékonyságuk fokozható. A primer szisztémás kemoterápiával kombináltan adott trastuzumab a kezelés eredményességét előre jelző pCR-ek arányát számos klinikai vizsgálat alapján jelentősen fokozza [43], ezért világszerte széles körben alkalmazzák, és az NCCN-guideline is ajánlja. A trastuzumab neoadjuváns alkalmazása jelenleg nincs törzskönyvezve és Magyarországon nem finanszírozott.

A *„tripla negatív” helyileg előrehaladott emlőrák* primer szisztémás kemoterápiája megegyezik az adjuváns kemoterápiával (antraciklin, ciklofoszfamid, taxán).

A *HER2-negatív, HR-pozitív helyileg előrehaladott emlőrák* primer szisztémás kemoterápiája antraciklin- és/vagy taxán-alapú, és általában megegyezik a hasonló biológiai tulajdonságú korai emlőrákok adjuváns kemoterápiájával. A daganat helyileg előrehaladott, irresekábilis voltára tekintettel itt az elsődleges kezelés alapja a kemoterápia, és ha az sikeres, az endokrin kezelésre általában csak a műtétet követően, adjuváns terápiaként kerül sor. Primer endokrin terápia csak ritkán ajánlható: ha a kemoterápia ellenjavallt (kísérő betegség, idős kor), ha a beteg azt visszautasítja, vagy ha a tumor viselkedése indolens és nagymértékben endokrinérzékeny; ilyenkor posztmenopauzában neoadjuváns aromatázgátló kezelés adható. Ez lassabban hat, mint a primer szisztémás kemoterápia az arra érzékeny daganatoknál, és a fizikális vizsgálattal is észlelhető megindult tumorsugorodás ellenére hosszasan (6–12 hónap) szükséges alkalmazni a kívánt hatás eléréséhez. Aromatázgátlók premenopauzában jelenleg törzskönyvezés és finanszírozás hiányában nem adhatók. Ha a primer szisztémás endokrin terápiát követően az emlőműtét megtörtént, a jó hatásúnak bizonyult endokrin terápiát a műtét után is folytatni kell, a műtét előtti kezelést is figyelembe véve összességében öt éven át, majd kiegészíthető további öt éves kezeléssel („kiterjesztett” endokrin terápia; Magyarországon csak további három–négy

3. táblázat | A metasztatikus emlőrák progressziójának kezelése

Rizikó mértéke	Alacsony	Magas
Hormonreceptor-státus	Pozitív (ER-pozitív, PR-pozitív)	Negatív (ER-negatív, PR-negatív)
HER2-státus	HER2-negatív	HER2-pozitív
Betegségmentes időszak	>2 év	<2 év
Metasztázisok száma	Korlátozott	Kiterjedt
A metasztázisok helye	Csont/lágy rész	Zsigeri
Vitális szerv érintettsége	Nincs	Van
Megelőző adjuváns kezelés	Nem	Igen
Megelőző kezelés a metasztázis miatt	Nem	Igen

év kezelés törzskönyvezett és finanszírozott). Összeségében a primer szisztémás endokrin terápia alapelvei nem kellően kiforrottak.

A sugárterápia a helyileg előrehaladott emlőrák kezelésének nélkülözhetetlen része.

A helyileg kiújult (lokálisan recidivált) emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

A lokális recidíva alapkezelése sebészi, amennyiben R0 reszekciója lehetséges. A sugárkezelés lehetősége a korábban (adjuváns terápiaként) alkalmazott sugárdózistól függ. Gyógyszeres kezelésként HR-pozitív lokális recidíva esetén endokrin terápia (váltás) szükséges, ennek lehetőségei hasonlóak a IV-es stádiumú betegség kezeléséhez (lásd ott). A kemoterápia javallatára vonatkozóan értékelhető klinikai vizsgálati eredményt eddig nem közöltek, így az egyéni mérlegelés tárgya. A kemoterápia és az endokrin terápia alkalmazásának szempontjai az adjuváns kezelésnél írtakkal megegyezik. Ha a kórszövettani lelet, illetve a daganat biológiai tulajdonságai nagy kiújulási kockázatra utalnak, érdemes kemoterápiát mérlegelni. HER2-pozitív helyi kiújulás esetén, bár az alapvető onkobiológiai szemlélet és a józan ész trastuzumab (és kemoterápia) adása mellett szól, ez a kezelés ebben a helyzetben jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott.

A távoli áttétes (IV-es stádiumú) emlőrák gyógyszeres kezelésének stratégiája

A metasztatikus emlőrák kezelése palliatív terápiának tekintendő. Célja a túlélés meghosszabbítása, a progresszió lassítása, a tünetek megszüntetése/mérséklése – mindez az életminőség elérhető legjobb szinten való megőrzésével. Ezért fokozottan figyelni kell a kezelés mellékhatásaira. Kemoterápiával általában a nagy kockázatú, gyorsan progrediáló daganatban szenvedő betegeket érdemes kezelni. A kockázatbecslés módját a 3. táblázat mutatja be. Ennek alapján dönthetjük el, hogy a

4. táblázat | A kezelés agresszivitása a rizikó alapján

Nem agresszív („békés”) kezelés	Agresszív kezelés
Alacsony rizikójú betegség	Magas rizikójú betegség
Kisszámú (akár zsigeres) áttét	Kiterjedt áttétek
Relatív tünetmentesség	Jelentős klinikai tünetek
Rossz általános állapot	Megfelelő általános állapot

távoli áttétes betegséget viszonylag „békésnek” vagy „agresszívnak” tekintjük (4. táblázat). Az alacsony kockázatú csoportban, ameddig az endokrin kezelés lehetőségei ki nem merültek, endokrin terápia javasolt. Ezt követően, amennyiben a betegség progressziójának kockázata magassá vált, kemoterápia következik, ha annak feltételei fennállnak. Eldöntetlen kérdés, hogy a választható kemoterápiás szereket szekvenciális monoterápiák vagy kombinált kezelés formájában adjuk-e. Metasztatikus második választású kezelést követően lehetőleg ne, vagy csak nagyon indokolt esetben alkalmazunk kombinált citotoxikus terápiát. Lassan progrediáló betegség esetén lehetséges a kezelés folytatása, de szüneteltetése is, ugyanakkor elkerülendő az elkapkodott gyógyszerváltás. Válogatott esetekben, kellő mérlegelés után, a korábban alkalmazott citotoxikus szerek ismét bevezethetők (reindukció). Ha a betegek általános állapota ezt megengedi, célszerű szorgalmazni a gyógyszervizsgálatokban való részvételt, mindenkor a beteg érdekeinek a szolgálatában.

A HER2-pozitív távoli áttétes emlőrák első vonalbeli kemoterápiája a paclitaxel vagy docetaxel trastuzumabmal kombinálva [31, 44, 45, 46] (5. táblázat, A1 panel). Előbbit hetente, utóbbit háromhetente adjuk trastuzumabmal. A kemoterápiát progresszióig vagy nem tolerálható toxicitásig folytatjuk, illetve, ha a betegség az ismételt ellenőrző vizsgálatok szerint stabilizálódott (azaz nem rosszabbodik), szüneteltethetjük – ilyenkor a trastuzumabot monoterápiaként folytatjuk háromhetente adva progresszióig. A trastuzumabkezelést legalább a betegség progressziójáig kell folytatni, mindazonáltal egyre több adat szól amellett, hogy ezt követően (azaz progresszió után) is érdemes adni. Ez azonban Magyarországon jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott. Ha a kemoterápia első választás-ként ellenjavallt, vagy a beteg azt nem fogadja el, és a daganat HR+, aromatázgátló endokrin kezelés adható trastuzumabmal vagy lapatinibbel kombinálva első választásként [47, 48, 49].

A taxán-trastuzumab első vonalbeli kezelés mellett bekövetkezett progresszió esetén második választásként jelenleg az egyetlen törzskönyvezett és finanszírozott kemoterápia – HER2-gátló kezelési kombináció a capecitabin-lapatinib (5. táblázat, A2 panel). A lapatinib olyan HER2-pozitív távoli áttétes betegeknél adható, akik korábban antraciklin, taxán és metasztatikus betegségben alkalmazott trastuzumabkezelés után/mellett progrediáltak. A lapatinib leggyakoribb mellékhatása a

5. táblázat | A IV. stádiumú emlőrák gyógyszeres kezelése – A, B, C panel

HER2-pozitív		HER2-negatív		
Kemoterápia + trastuzumab ± endokrin terápia a HR-státustól függően		HR-negatív (tripla negatív) Kemoterápia + bevacizumab	HR-pozitív Endokrin terápia vagy kemoterápia ± bevacizumab	
Első választás				
Kemoterápia PAC hetente vagy DOC háromhetente, általában vagy progresszióig, vagy nem tolerálható toxicitásig, vagy ismételt bizonyított betegség stabilizálódásáig*	Trastuzumab PAC-vel hetente vagy DOC-vel háromhetente, ha a kemoterápiát nem progresszió miatt fejezzük be, utána monoterápiaként folytatva háromhetente progresszióig	Kombinált (duplet/triplet) kemoterápia vagy taxán (PAC/ DOC)*+bevacizumab első választásként, amennyiben a bevacizumabnak nincs ellenjavallata	Szekvenciális endokrin terápia, ha: – a recidíváig eltelt idő hosszú (nincs gyors progresszió) és – nincs számottevő zsigeri áttét (csak bőr, lágy rész, csont) és – nincs onkológiai sürgősség Mi legyen az első választású endokrin terápia? Posztmenopauza: AI, TAM Premenopauza: TAM ± GnRH-analóg	Kemoterápia: – Gyors progresszió – Jelentős zsigeri áttétek – Onkológiai sürgősség – Első választásként antraciklin- vagy taxánalapú kemoterápia, az esetleges adjuváns kezeléstől is függően. Első választásként PAC + bevacizumab is adható.
Második választás				
Capecitabin + lapatinib	Trastuzumab progresszió túl?*	Antraciklin-, CPA-, platinaalapú kemoterápiák	Endokrinterápia-váltás	További választású kemoterápia, például capecitabin
Harmadik stb. választás: Nincs konszenzus – kemoterápiaváltás	Anti-HER2-terápia?			
A2 panel		B panel	C panel	

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

+ Jelenleg „off-label”.

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

hasmenés és a bőrküetés. Bár májkárosodás viszonylag ritkán fordul elő, a májfunkciók rendszeres ellenőrzése szükséges. Lapatinibkezelés során is háromhavonta (vagy klinikailag indokolt esetben gyakrabban is) szükséges a BKEF-mérés, és a QT-megnyúlás ellenőrzése EKG-val. A lapatinib kis molekulatömegének köszönhetően átjuthat az ép vér-agy gáton is, ezért a jövőben az agyi áttétek kezelésében fontos szerepet kaphat, és meglévő agyi áttétek esetén is társjavalként értékelhető.

Második vonalbeli kezelést követő progresszió esetén a további gyógyszeres kezelés egyedi mérlegelés tárgya. Harmadik stb. vonalban adhatunk olyan kemoterápiákat (inkább monoterápiaként szekvenciálisan, mint kombinációban), amelyeket a beteg korábban nem kapott. Megfelelő idő eltelté után valamelyik korábbi sikeres kemoterápia újbóli bevezetése (reindukciója) is szóba jöhet. Bár az összes eddigi ez irányú vizsgálat – és a józan ész – szerint a HER2-ellenes terápia progresszió túl folytatása előnyös lehet, jelenleg Magyarországon ez sem törzskönyvezve, sem finanszírozva nincs. Hasonlóképpen nehéz a terápiás döntés abban a helyzetben, amikor a IV. stádiumú HER2-pozitív emlőrákos beteg koráb-

ban már részesült adjuváns trastuzumabkezelésben, és a betegség eközben vagy ez után progrediált. Ilyenkor Magyarországon HER2-gátló kezelés (akár trastuzumab, akár lapatinib) jelenleg nem törzskönyvezett és nem finanszírozott, azaz sem a trastuzumab világszerte alkalmazott progresszió túl adása vagy reindukciója, sem az első vonalbeli lapatinibkezelés nem alkalmazható. Ezeket a betegeket jelenleg legcélszerűbb fejlesztés alatt álló HER2-gátló gyógyszereket (TDM1, pertuzumab, neratinib) tesztelő klinikai vizsgálatok keretében kezelni.

Ha a HER2-pozitív áttétes daganat egyidejűleg HR-pozitív, endokrin terápiát is adunk (olyan időszakban, amikor kemoterápiát nem alkalmazunk). Hormonreceptor-pozitív daganat esetén az első vonalbeli HER2-gátló kezelés (trastuzumab, lapatinib) nem szteroid aromatázgátlóval (letrozol vagy anasztrozol) is kombinálható (5. táblázat, A1–2 panel).

A „tripla negatív” távoli áttétes emlőrák ajánlott gyógyszeres kezelése első választásként paclitaxel kemoterápia bevacizumabbal kombinálva (5. táblázat, B panel). Ha a bevacizumab ellenjavallt vagy a beteg nem fogadja el, a kemoterápia lehetőségei hasonlóak a korábbi stá-

diumú „tripla negatív” betegségben alkalmazhatókkal. Természetesen figyelembe kell venni, hogy adjuváns kemoterápiaként (amennyiben erre sor került) a beteg milyen szereket kapott. Második stb. vonalbeli kezelésként az előbbi szempontok figyelembevételével további kemoterápia alkalmazható (lehetőség szerint szekvenciális monoterápiaként).

A HER2-negatív, HR-pozitív távoli áttétes emlőrák gyógyszeres kezelésének egyik lehetősége az endokrin terápia, amelyet mindaddig alkalmazhatunk, amíg a betegség várhatóan nem gyors progressziójú. Ennek feltételei: relapsus esetén hosszú a relapsusmentesség a primer tumor ellátását követően, illetve jó a terápiás válasz és hosszú a progressziómentesség a megelőző palliatív endokrin terápia hatására; az adjuváns kezelés befejezésétől a távoli áttét kialakulásáig több mint egy év telt el; nincs számottevő zsigeri áttét (csak bőr, lágy rész, nyirokcsomó, csont); nincs onkológiai sürgősség, és a beteg 35 évesnél nem idősebb (5. táblázat, C panel). Ilyenkor mindaddig szekvenciális endokrin terápiát adhatunk, amíg a betegség nem válik endokrinrezisztenssé [50]. Menopauzában első választásként kezdetünk nem szteroid aromatázgátlóval (letrozol vagy anastrozol), amelynek hatékonysága felülmúlja a tamoxifént, mindazonáltal a mellékhatásprofil figyelembevételével választhatjuk a tamoxifént is (például eleve fennálló jelentős csonttritkulás vagy hypercholesterinaemia/hyperlipaemia esetén). Progressziókor aromatázgátló helyett tamoxifént, vagy tamoxifén helyett aromatázgátlót adhatunk és áttérhetünk szteroid aromatázgátlóra (exemestan) vagy úgynevezett „tisztá antiösztrogén”, szelektív ösztrogénreceptor „downregulator” (SERD) fulvestrantra is. Klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a modern nem szteroid aromatázgátlók után a szteroidszerkezetű exemestan, a nem szteroid tamoxifén és a szteroidszerkezetű fulvestrant gyakorlatilag egyenértékűek, és a tartós endokrin terápia során progresszió esetén a kezelési folyamatba szabadon beilleszthetők. Jelenleg a fulvestrant az alábbi feltételek fennállása esetén rendelhető: helyileg, lokoregionálisan előrehaladott vagy távoli áttétes, HR-pozitív emlőrákban tamoxifén- és aromatázgátló – vagy, ha a beteg korábban tamoxifént nem kapott, aromatázgátló – kezelés után bekövetkező progresszió. A nagy dózisu gestagen terápia mind hatásossága, mind mellékhatásai miatt a lehetőségek sorában az utolsó helyre került.

Premenopauzában endokrin terápiaként tamoxifén ± GnRH-analóg javasolt.

Ha a HER2-negatív, HR-pozitív távoli áttétes emlőrákos beteg kemoterápiája elkerülhetetlen (ha az adjuváns kezelés befejezését követően a betegség egy éven belül progrediált; ha jelentős, tüneteket is okozó zsigeri áttétek észlelhetők; ha onkológiai sürgősség áll fenn, vagy ha a beteg 35 évesnél fiatalabb), első választásként önmagában vagy bevacizumabbal kombináltan alkalmazhatjuk (5. táblázat, C panel). Ilyenkor agresszív kórkép esetén az első választású gyógyszeres kezelés

(a „tripla negatív” betegséghez hasonlóan) lehet paclitaxel + bevacizumab vagy csak kemoterápia (például gemcitabin + paclitaxel, capecitabin + docetaxel, FAC/FEC, AT, TAC stb.), figyelembe véve a korábbi adjuváns kemoterápiát. Progresszió esetén második és további választásként olyan kemoterápiákat alkalmazhatunk, amelyeket a beteg korábban nem kapott, vagy kellő idő eltelté után valamely korábban sikeres kemoterápia reindukciója is szóba jön. A többedik vonalbeli kezelése megválasztásánál fokozottan figyelembe kell venni a beteg életminőségét és az alkalmazott kezelés mellékhatásprofilját.

Szupportív terápia

A szupportív beavatkozások célja az emlőrák által okozott panaszok, tünetek megelőzése vagy kezelése, illetve a terápiás szövődmények kivédése, mérséklése. A belgyógyászati szupportáció körébe tartozik a iatrogén cytopeniák citokinterápiája (G-CFS, EPO), és az étvágytalanság, hányinger, fogyás kezelése. Kiemelten fontos szupportív terápia az emlőrákos betegek csontáttéteinek biszfoszfonátkezelése. A szupportív terápiák részletezése meghaladná az összefoglaló közlemény terjedelmét.

Irodalom

- [1] Phipps, A. I., Malone, K. E., Porter, P. L., et al.: Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, 17, 2078–2086.
- [2] Láng, I., Kabán, Z., Pintér, T., et al.: Pharmaceutical therapy of breast cancer. [Az emlőrák belgyógyászati onkológiai (gyógyszeres) kezelése.] *Magy. Onkol.*, 2010, 54, 237–254. [Hungarian]
- [3] Dignam, J. J., Dukic, V., Anderson, S. J., et al.: Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, 116, 595–602.
- [4] Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., et al.: Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.*, 2010, 11, 55–65.
- [5] Nguyen, P. L., Taghian, A. G., Katz, M. S., et al.: Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 2373–2378.
- [6] Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., et al.: Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann. Oncol.*, 2009, 20, 1319–1329.
- [7] Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., et al.: Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.*, 2011, 22, 1736–1747.
- [8] Desmedt, C., Haibe-Kains, B., Wirapati, P., et al.: Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14, 5158–5165.

- [9] *Hammond, M. E., Hayes, D. F., Wolff, A. C.*: Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, e458.
- [10] *Viale, G., Regan, M. M., Mastropasqua, M. G., et al.*: Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100, 207–212.
- [11] *Dowsett, M., Nielsen, T. O., A'Hern, R., et al.*: Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011. 10. 01. [Epub ahead of print]
- [12] *Cheang, M. C., Chia, S. K., Voduc, D., et al.*: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009, 101, 736–750.
- [13] *Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C., et al.*: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 1160–1167.
- [14] *Perou, C. M., Parker, J. S., Prat, A., et al.*: Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol.*, 2010, 11, 718–719.
- [15] *Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., et al.*: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406, 747–752.
- [16] *Prat, A., Perou, C. M.*: Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.*, 2011, 5, 5–23.
- [17] *Tang, G., Shak, S., Paik, S., et al.*: Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, 127, 133–142.
- [18] *Sotiriou, C., Pusztai, L.*: Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 790–800.
- [19] *Iwamoto, T., Bianchini, G., Booser, D., et al.*: Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, 103, 264–272.
- [20] *Knauer, M., Mook, S., Rutgers, E. J., et al.*: The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010, 120, 655–661.
- [21] *Wirapati, P., Sotiriou, C., Kunkel, S., et al.*: Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.*, 2008, 10, R65.
- [22] *Davies, C., Godwin, J., Gray, R., et al.*: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2011, 378, 771–784.
- [23] *Miller, K. D.*: E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, 2003, 3, 421–422.
- [24] *Burstein, H. J.*: Bevacizumab for advanced breast cancer: all tied up with a RIBBON? *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, 1232–1235.
- [25] *Hamilton, E. P., Blackwell, K. L.*: Safety of bevacizumab in patients with metastatic breast cancer. *Oncology*, 2011, 80, 314–325.
- [26] *Fuentes, G., Scaltriti, M., Baselga, J., et al.*: Synergy between trastuzumab and pertuzumab for human epidermal growth factor 2 (Her2) from colocalization: an in silico based mechanism. *Breast Cancer Res.*, 2011, 13, R54.
- [27] *Olson, E. M., Lin, N. U., Dipro, P. J., et al.*: Responses to subsequent anti-HER2 therapy after treatment with trastuzumab-DM1 in women with HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.*, 2011 Apr 29. [Epub ahead of print]
- [28] *Burris, H. A. 3rd, Rugo, H. S., Vukelja, S. J., et al.*: Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, 398–405.
- [29] *Lu, Q., Ku, M. S.*: Preformulation stability study of the EGFR inhibitor HKI-272 (Neratinib) and mechanism of degradation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2011 Aug 20. [Epub ahead of print]
- [30] *Hudis, C. A.*: Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 39–51.
- [31] *Piccatt-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., et al.*: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 1659–1672.
- [32] *Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., et al.*: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 1673–1684.
- [33] *Ahn, E. R., Vogel, C. L.*: Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]
- [34] *Clarke, M., Coates, A. S., Darby, S. C., et al.*: Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2008, 371, 29–40.
- [35] *Citron, M. L., Berry, D. A., Cirrincione, C., et al.*: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as post-operative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 1431–1439.
- [36] *Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K. R., et al.*: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 1275–1281.
- [37] *Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., et al.*: Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 1145–1153.
- [38] *Tutt, A., Robson, M., Garber, J. E., et al.*: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010, 376, 235–244.
- [39] *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365, 1687–1717.
- [40] *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet*, 1996, 348, 1189–1196.
- [41] *Gnant, M., Mlineritsch, B., Schipfinger, W., et al.*: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 679–691.
- [42] *Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., et al.*: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 1940–1949.
- [43] *Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., et al.*: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010, 375, 377–384.
- [44] *Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., et al.*: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 4265–4274.
- [45] *O'Shaughnessy, J., Miles, D., Vukelja, S., et al.*: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 2812–2823.
- [46] *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, 2786–2792.
- [47] Kaufman, B., Mackey, J. R., Clemens, M. R., 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, 5529–5537.
- [48] Guarneri, V.: Lapatinib plus letrozole for postmenopausal patients with advanced HER2(+)/HR(+) breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2009, 9, 1549–1557.
- [49] Schwartzberg, L. S., Franco, S. X., Florance, A., et al.: Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2010, 15, 122–129.
- [50] Osborne, C. K., Schiff, R.: Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu. Rev. Med.*, 2011, 62, 233–247.

(Láng István dr.,
Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., 1122
e-mail: lang@oncol.hu)

Meghívó

A Bajai Szent Rókus Kórház I. és II. Belgyógyászati Osztálya,
valamint
a Magyar Belgyógyász Társaság Dél-Magyarországi Decentruma
2012. április 27–28. -án rendezi meg
43. Továbbképző Tudományos Ülését.

Helyszín: Eötvös József Főiskola, Baja, Bajcsy-Zsilinszky út 16.

Jelentkezési határidő: 2012. március 31.

Absztrakt beküldési határidő: 2012. február 20.

Absztraktok formai előírásai:

Előadás címe, szerző(k) teljes neve (vezeték- és keresztnév), munkahely(ek) után a tartalmi rész ne haladja meg a 2000 betűhelyet (szóközöket is beszámítva). Az absztrakt ne tartalmazzon rövidítést. Elkészítésekor az Orvosi Hetilapban megjelenő dolgozatok összefoglalójára vonatkozó szempontokat kell figyelembe venni: a Bevezetés, Célkitűzés, Módszerek, Eredmények és Következtetések lényegre törő megfogalmazása oly módon, hogy az összefoglaló elolvasása elegendő legyen az előadás lényegének megértéséhez.

Az absztraktokat elektronikus úton a nyirati@bajakorhaz.hu e-mail címre kell eljuttatni.

A rendezvény honlapja: www.kongresszusbaja.hu

További információ: dr. Nyirati Gábor, tel: 06-20/579-8945

Az Orvosi Hetilap 2011, 152, 1991. oldalán (49. szám) megjelent OH-Kvízre egy helyes megfejtés érkezett.

A beküldő: *Dr. Somogyi Erzsébet* (Miskolc).

A nyertesnek szívből gratulálunk, a nyereményét postán küldjük el.