

Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai irányelvek

RUBOVSKY GÁBOR¹, DANK MAGDOLNA², BOÉR KATALIN³, KOCSIS JUDIT⁴, KÖVÉR ERIKA⁵, MÁHR KÁROLY⁶, NIKOLÉNYI ALÍZ⁷, HORVÁTH ZSOLT^{1,4}

¹Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, ²Országos Onkológiai Intézet, ³Budapesti Szent Margit Kórház, Onkológia, Budapest, ⁴Bács-Kiskun Vármegyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét, ⁵Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Onkoterápiás Intézet, Pécs, ⁶Zala Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Zalaegerszeg, ⁷Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Horváth Zsolt, Bács-Kiskun Vármegyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Központ, 6500 Kecskemét, Nyíri út 38., e-mail: horvathzso@kkmk.hu, tel.: 06/76-516700

Közlésre érkezett:

2025. június 16.

Elfogadva:

2025. július 15.

A IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta eltelt évek alatt számos új klinikai vizsgálati eredményre alapuló evidenciát publikáltak, melyek indokoltá tették a 2020-as ajánlás frissítését. A szakmai útmutató elsődlegesen az aktuális ESMO, NCCN, ABC, valamint a St. Gallen-i konszenzuskonferencia állásfoglalásait, ajánlásait tükrözi. A szöveg didaktikai szempontból előbb a korai, majd a lokálisan előrehaladott emlőrák, a lokoregionálisan recidivált és a metasztatikus emlőrák vonalat követi. Mind a korai, mind a metasztatikus emlőrák fejezeteinek elején összefoglaljuk az adott területtel kapcsolatos általános érvényű megállapításokat, melyek az egész további alfejezetre vonatkoznak. Az alfejezetekben a genomikai alcsoportok szerint tárgyaljuk a terápiás lehetőségeket. Az ajánlás végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait foglaljuk össze. A függelékben – többek között – az onkoteam-követelményeket, a javasolt kemoterápiás protokollokat, a menopauza definícióját is tárgyaljuk. *Magy Onkol* 69:313-353, 2025

Kulcsszavak: emlőrák, adjuváns kezelés, neoadjuváns kezelés, metasztatikus emlőrák, irányelv

Over the years since the 4th Breast Cancer Consensus Conference, a substantial body of new evidence based on clinical trial results has been published, necessitating an update of the 2020 recommendations. This professional guideline primarily reflects the current ESMO, NCCN, ABC, and St. Gallen Consensus Conference statements and recommendations. From a didactic perspective, the text first addresses early-stage breast cancer, followed by locally advanced, locoregionally recurrent, and metastatic breast cancer. At the beginning of both the early-stage and metastatic breast cancer sections, we provide a summary of general principles relevant to the respective field, which apply to the subsequent subsections. Within these subsections, therapeutic options are discussed according to genomic subgroups. At the end of the recommendations, considerations for the management of certain rare clinical scenarios are summarized. The appendices cover, among other topics, multidisciplinary team (tumor board) requirements, recommended chemotherapy protocols, and the definition of menopause.

*Rubovszky G, Dank M, Boér K, Kocsis J, Kövér E, Máhr K, Nikolényi A, Horváth Z. Systemic treatment of breast cancer: professional guideline. *Magy Onkol* 69:313-353, 2025*

Keywords: breast cancer, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, metastatic breast cancer, guideline

BEVEZETÉS

A IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia (2020) (1) óta számos új klinikai vizsgálati eredményre alapuló evidenciát publikáltak, melyek indokolták tették a 2020-os ajánlás frissítését. A terápiás döntéshozatalban a klasszikus prognosztikus faktorok mellett hangsúlyos szerepet kapnak egyes mutigén tesztek, valamint szélesebb körben elérhető az új generációs szekvenálás is, melyek sok esetben segítik az egyénre szabott terápia megválasztását.

A szakmai útmutató elsődlegesen az aktuális ESMO (2), NCCN (3), ABC (4) valamint a St. Gallen-i konszenzuskonferencia (5) állásfoglalásait, ajánlásait tükrözi (ahol a forrás eltér, azt külön jeleztük). A szöveg didaktikai szempontból

Rövidítések:

ABC: Advance Breast Cancer (Consortium), **ADC:** antibody-drug conjugate, **AI:** aromatázinhibitor, **AJCC:** American Joint Committee on Cancer, **AKT:** „Ak strain transforming”, protein kinase B, **AMH:** anti-Müllerian hormone, **ARC:** Asszisztált Reprodukciós Centrum, **BRCA:** breast cancer antigen, **BRCAmut:** BRCA-mutáns, **c/p:** klinikai/patológiai, **CDK:** ciklindependens kináz, **CPS:** combined positive score, **CPS&EG:** klinikai+patológia stádium+ösztrógenreceptor+(nukleáris) grade pontszám, **CT:** computer tomograph, **DCIS:** ductal carcinoma *in situ*, **DFS:** disease-free survival, **EBC:** early breast cancer, **EFS:** event-free survival, **ER:** ösztrogénreceptor, **EMA:** European Medicines Agency, **ESMO:** European Society for Medical Oncology, **ESR1:** ösztrogénreceptor 1, **ET:** endokrin terápia, **FGFR:** fibroblast growth factor receptor, **FSH:** follikulusstimuláló hormon, **G:** grade, **gBRCA:** germinál/csírasejtes BRCA, **gBRCAmut:** gBRCA-mutáns, **gPALB2:** germinál/csírasejtes PALB2, **G-CSF:** granulocita-kolóniasztimuláló faktor, **GnRH:** gonadotropin-releasing hormone, **HER2:** humán epidermális növekedési faktor receptor 2, **HER2-E:** HER2-enriched, HER2-gazdag/dús, **HR:** hormonreceptor, **IC:** immune cell, **ICI:** immune checkpoint inhibitor, **IHC:** immunhisztokémia, **LHRH:** luteinizáló hormon releasing hormon, **MAI:** mitotikus aktivitási index, **Mb:** megabázis, **MCBS:** Magnitude of Clinical Benefit Scale, **MR/MRI:** magnetic resonance imaging, **MSI:** mikroszatellita-instabilitás, **MSI-H/MMRd:** MSI-high/mismatch repair deficiency, **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network, **NPI:** Nottingham Prognostic Index, **NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, **NSAI:** nem szteroid aromatázinhibitor, **NTRK:** neurotrophic tyrosine receptor kinase, **OFS/OFA:** ovarian function suppression/ablation, **ORR:** objective response rate, **OS:** overall survival, teljes túlélés, **PALB2:** partner and localizer of BRCA2, **PAM50 ROR:** prediction analysis of microarray 50 risk of recurrence, **PARP:** poli (ADP-ribóz) polimeráz, **pCR:** patológiai komplett remisszió, **PD:** progresszív betegség, **PD-1/PD-L1:** programmed death/ligand 1, **PEPI:** preoperative endocrine prognostic index, **PET:** pozitronemissziós tomográfia, **PFS:** progression-free survival, **PIK3CA:** foszfatidilinositol 3-kinase, catalytic subunit, **PST:** primer szisztémás terápia, **PTEN:** phosphatase and tensin homolog, **QoL:** quality of life, **RANKL:** receptor activator of nuclear kappa-B ligand, **RS:** recurrence score, **SERD:** selective estrogen receptor degrader, **TAM:** tamoxifen, **T-DM1:** trastuzumab-emtanzin, **T-Dxd:** trastuzumab-de-ruxtekán, **TKI:** tirozinkináz-inhibitor, **TMB:** tumor mutation burden, **TN/TNBC:** tripla-negatív emlőrák, **TNM:** tumor, nyirokcsomó, metasztázis, **UH:** ultrahang

előbb a korai, valamint lokálisan előrehaladott emlőrák, lokoregionálisan recidivált és metasztatikus emlőrák vonalat követi. Ezen belül az ún. „genomikai alcsoportok”, a terápiás lehetőségek szerint tárgyaljuk az egyes csoportokat. Az ajánlás végén egyes ritka klinikai szituációk kezelésének szempontjait foglaljuk össze. A javaslatok során az ESMO által is használt evidenciaszint- és ajánláskategóriákat használtuk (ld. az aktuális MCBS-értékeket az ESMO honlapján, <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>, illetve 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 találkozunk. Az európai ajánlás ebben a tekintetben 150 új eset évente (III,A).

Elengedhetetlen a multidiszciplinaritás elveinek alkalmazása. A terápiás döntésekbe be kell vonni az érintett társszakmák képviselőit, így radiológust, patológust, sebészt, sugárterapeutát, klinikai onkológust és egyes esetekben klinikai genetikus, pszichológust, valamint a beteget, jogszabályban előírt helyzetben a helyettes döntőt. A döntési javaslat elfogadásához a beteg megfelelő felvilágosítása szükséges. Az élethelyzetükből adódóan a betegek a közölt információknak csak töredékét fogják fel, ezért fontos az információkat könnyen érthetően, ismételve közölni, az esetleges kérdésekre választ adni, és az orvos által adott szóbeli közlés mellett a kiegészítő írásos felvilágosítás és betegközpontú internetes oldalak lehetőségét is igénybe venni (V,A).

A szakmai irányelvek egy részében a megfogalmazott javaslatok – a szöveg elkészültekor – indikáción túlnak számitanak, ezeket a szövegben „§”-sal jelöltük.

KORAI EMLŐRÁK

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

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. Ilyen szempontból alapvető jelentőségű, hogy a tumor várhatóan mely terápiákra fog vagy éppenséggel nem fog reagálni! A terápia megválasztását leginkább befolyásoló tényezők: a daganat hormonérzékenysége (1. táblázat), HER2-státusza, és a TNM-rendszer szerinti besorolása. Ha a hormonreceptor-tartalom legalább 1%, akkor definíció szerint a betegség hormonreceptor-pozitív. Azon ritka esetekben, amikor az ER és PR sem haladja meg a 10%-ot (1–10%), a daganat biológiailag közelebb áll a tripla-negatív daganatokhoz, az endokrin kezelés sikeressége kérdéses és megalapozottabb, azt inkább a tripla-negatív betegségben alkalmazott szempontok szerint kezelni (6–8). Viszont ilyen esetben is indokolt adjuvánsan endokrin kezelést alkalmazni. Megjegyzendő, hogy az ER-negatív/PR-pozitív fenotípus na-

1. TÁBLÁZAT. A korai invazív emlőrák hormonérzékenységének kategóriái

Hormonérzékenység	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 V. Emlőrák Konszenzus Konferencia patológiai ajánlásában, 12. táblázat)

gyon-nagyon ritka; az esetek nagy része laboratóriumi hiba: vagy fals negatív az ER, vagy fals pozitív a PR. Emiatt célszerű a vizsgálatok megismétlését kérni. További kezelést befolyásoló tényezők: a hisztológiai típus, a proliferációs jellemzők (grade, mitotikus aktivitási index [MAI], Ki-67), a beteg biológiai életkora, általános állapota, kísérőbetegségei, szervi tartalékai, preferenciái, a gyógyszer elérhetősége, az esetleges genetikai teszt eredménye (V,A).

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 stádiumbeosztás [8. kiadás] [9], melyre a konszenzusedokumentum patológiai fejezete is hivatkozik. A következőkben az anatómiai stádiumok szerint történik a tumorok csoportokba osztása. Az olyan osztályozó rendszerek, mint az 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 évig adott adjuváns tamoxifenkezelés (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 (I,A).

- 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) [10]. Az aromatáz-inhibitor (AI) indikációja hasonló, mint a tamoxifené (I,B). A készítmény választásánál figyelembe kell venni az eltérő mellékhatásprofil is. A 3 évig alkalmazott alacsony dózisú (napi 5 mg) tamoxifenkezelés szintén csökkenti a kiújulási kockázatot DCIS után egy fázis III-as klinikai vizsgálat 10 éves utánkövetési eredményei alapján (I,B) [11].

- Masztektómia esetén a posztoperatív endokrin kezelés célja az ellenoldali emlődaganat rizikójának csökkentése, kétoldali masztektómia 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. endometriumkarcinóma, 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 daganatspecifikus mortalitás pedig 3%. Magasabb a rizikó fiatal életkorban (35 év alatt), ha a daganat rosszul differenciált (grade 3, „high grade”) vagy ösztrogénreceptor-negatív [12], vagy nagyobb méretű és multifokális [13].

Ajánlás:

- Kemoterápia és HER2-ellenes kezelés nem indokolt.
- Endokrin terápiaként tamoxifen vagy aromatázinhibitor (anasztrozol) egyaránt alkalmazható.

A korai invazív emlőrák (St. I–IIIC) kezelésének általános szempontjai

A neoadjuváns és adjuváns szisztémás kezelés megválasztásának szempontjai és indikációi:

- 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 terápia lehetséges rövid és hosszú távú mellékhatásait, a betegjellemzőket, a társbetegségeket és a beteg preferenciáit kell figyelembe venni (V,A).

- A daganat prognózisát alapvetően annak kiterjedése és biológiai jellemzői határozzák meg (1. függelék). A korai invazív emlőrák prognosztikus tényezői közé a primer tumor mérete (T), a nodális státusz (N), a hisztológiai grade (G), az osztódási ráta (pl. Ki-67/MAI), a HR- és HER2-státusz, a peritumorális vaszkuláris invázió, valamint újabban néhány genomikai profil tartozik. A prognózis megítélésében segítség-

get nyújt a stádiumbeosztás (elsősorban a differenciáltságot is figyelembe vevő prognosztikai stádiumok), a Nottingham Prognosztikai Index (14–17), az egyes adatbázisok elemzését felhasználó eszközök (PREDICT tools) (14, 16, 18–20) és a tumorgenetikai tesztek.

- A terápia meghatározása céljából az elmúlt években az ún. genomikai alapú 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 (utalunk a konszenzus patológiai útmutatójára).¹

- 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, kezelésorientált csoportosítás (2. táblázat) alapján kell választani. A prognosztikus és prediktív jellemzők alapján lehetséges eldönteni, hogy egy adott szisztémás kezelési modalitás terápiás haszna meghaladja-e a mellékhatások okozta veszélyeket.

- Endokrin terápia minden HR-pozitív (ER- és/vagy PR-expresszió $\geq 1\%$) betegségben indokolt (I,A).

- Kemoterápia a HR-pozitív daganatok nagy részénél elhagyható, elsősorban a kiterjedtebb és rosszul differenciált tumorok esetén indokolt adása. A HR-negatív betegségekben általában indokolt az alkalmazása.

- Idős, 70 év feletti életkorban is a gyógyszereket teljes dózisban ajánlott alkalmazni, ha ez lehetséges. A tervezett kezelés előtt geriátriai állapotfelmérés javasolt.
- A vénás szisztémás kezelés adására használt eszközök behelyezését – pl. port-katéter, tartós perifériás kanül – előnyeik és lehetséges szövődményeik alapján kell mérlegelni minden beteg esetében. Megfelelő tapasztalat és minőségbiztosítás mellett alkalmazásuk előnyös.
- A műtött oldalon minden beavatkozás, ami a kar nyirokkeringését fokozza, a limfödéma kockázatának emelkedésével jár. Ezért célszerű elsősorban az ellenoldali végtagon végezni a szükséges beavatkozásokat (vérnyomásmérés, vérvétel, infúzió) (III,B).
- A HER2-pozitív daganatok túlnyomó többségénél javasolt kemo- és HER2-ellenes terápia.
- Konkomitáló kezelések:
- Kemoterápia és endokrin terápia együttes adása ellenjavalt.
- Ez alól kivételt képez az LHRH/GnRH analógok fertilitásmegőrzés céljából való alkalmazása. Az LHRH/

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

2. TÁBLÁZAT. Az emlőrák intrinzik altípusainak helyettesítő meghatározása [2]

Intrinzik szubtípus	Klinikopatológiai helyettesítő definíció
Luminális A (luminális A-szerű)	– ER-pozitív – HER2-negatív – Ki-67 alacsony – PR magasabb ^a – alacsony rizikót jelentő molekuláris mintázat (ha elérhető)
Luminális B (luminális B-szerű; HER2-negatív)	– ER-pozitív – HER2-negatív és – Ki-67 magas ^b és/vagy – PR alacsony ^a és/vagy – magas rizikót jelentő molekuláris mintázat (ha elérhető)
Luminális B (luminális B-szerű; HER2-pozitív)	– ER-pozitív – HER2-pozitív – bármilyen Ki-67 ^c – bármilyen PR
HER2-pozitív (non-luminális)	– HER2-pozitív – ER és PR hiányzik
Tripla-negatív ^d	– ER és PR hiányzik – HER2-negatív ^d

A 2013. St Gallen Consensus Conference ajánlása alapján [245].

^aNincs meghatározva egyértelmű küszöbérték. Az erős hormonreceptor-pozitivitás jobb prognóztát és az endokrin terápia hatékonyságát vetíti elő. Irodalmi adatok alapján 10% alatti pozitívítás inszenzitívítást valószínűsít endokrin terápiára, valamint 50%-os pozitívítás alatt kisebb hatékonyság várható, míg 50% feletti érték esetén jó terápiás hatás valószínűsíthető. Megjegyzendő, hogy a hormonszenzitívítás megítélése szempontjából pontosabb a festődő sejtek aránya mellett a festődés erősségét is figyelembe vevő értékelés [246]. A szakirodalomban gyakran a 30% jelenik meg, ezért a $\geq 30\%$ -ot vagy $\geq 50\%$ -ot ajánljuk [V]

^bA Ki-67-értékeket a lokális laboratóriumi értékek fényében kell értékelni: a 30% vagy e feletti értéket magasnak, a 10% vagy annál kisebb értéket egyértelműen alacsonynak lehet tekinteni

^cAz ajánlott küszöbérték 20%; a riportok értékeléséhez a minőség-ellenőrző programok nélkülözhetetlenek a laboratóriumok számára

^dMegközelítőleg 80%-os átfedés van a „tripla-negatív” és az intrinzik „bazális” altípus között

GnRH analógok kemoterápiával konkomitáló alkalmazását a biztonságossági eredmények támogatják [21, 22].

- A HER2-ellenes terápia együtt adható nem antraciklintartalmú kemoterápiával (I,A), sugárkezeléssel (V) és endokrin terápiával. A sugár- és endokrin terápia is lehet konkomitáló. Mivel a tamoxifen fokozhatja az irradiáció okozta tüdőfibrózist, alkalmazása egyedi mérlegelést igényel.
- Az adjuváns indikációban a kemoterápia időben megelőzi a sugárkezelést.
- A terápia megkezdését meg kell előznie a mutidiszciplináris megbeszélésnek.

A neoadjuváns/primer szisztémás kezelés célja és előnyei közé tartozik, hogy

- irreszekábilis daganat műthetővé tehető;
- csökkenhet a műtéti és sugárterápiás radikalitás.
- A patológiai komplett remisszió (pCR) a primer/neoadjuváns szisztémás terápia hatásosságára utal, a várható prognózist, a túlélést előrejelző egyik fontos paraméter. A nemzetközi gyakorlat szerint pCR esetén 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.)

- Az elért terápiás válasz befolyásolja a posztoperatív gyógyszeres kezelést.

- *In vivo* kemoszenzitivitási tesztként szolgál, és – ezt figyelembe véve – a kezelés szükség esetén (pl. hatástalanság esetén) módosítható.

- Primeren irreszekábilis esetben, amennyiben a kemoterápiára és/vagy 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 esélyének növelése érdekében.
- 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).
- Progresszió vagy annak gyanúja esetén műtétet kell végezni, ha lehetséges (kivéve gyulladásos emlődaganat, ld. lejjebb).
- Reszekábilis emlőrákban a kemoterápia időzítése (pre- vagy posztoperatív) nincs hatással a hosszú távú körlefolásra (II,C).
- Amennyiben a neoadjuváns (primer szisztémás) kezelés ideje alatt távoli áttétek kerülnek kimutatásra, úgy a beteget a metasztatikus emlőrákra vonatkozó terápiás algoritmusnak megfelelően szükséges kezelni.

- Lehetővé teszi genetikai tesztek elvégzését a későbbi terápiás döntések számára (műtét típusa és adjuváns szisztémás gyógyszeres kezelés).

- Ideális kutatási platformot jelent innovatív kezelések tesztelése céljából.

- Minden terápiás modalitás (kemoterápia, endokrin, célzott terápia egyes formái), melyet használunk adjuváns kezelésként, adható preoperatív is. A neoadjuváns kezelés bizonyítottan ugyanolyan hatásos, mint az adjuváns terápia a túlélés tekintetében (I,A).

- Neoadjuváns kemoterápia esetén az európai irányelvel összhangban, bár erős evidencia nem támogatja, a neoadjuváns kezelést elkezdendőnek tartjuk a diagnózistól (core-

biopszia) számított 4-6 héten belül. Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a klinikai gyanú (pl. páciens által észlelt terime) megjelenésétől a lehető legrövidebb időn belül történjen meg a diagnózis felállítása (lehetőleg 4 héten belül). A stagingvizsgálatok elvégzését szintén alapvető fontosságúnak tartjuk az optimális kezelés megtervezéséhez, mely azonban a kezelés megkezdését nem késleltetheti (III,A).

- A neoadjuváns kezelés cT2 ÉS cN0 vagy c/pN-pozitív státusztól (ideértve az okkult emlőtumort is) megfontolandó. Neoadjuváns szisztémás terápia minden olyan 2 cm-nél nagyobb HER2-pozitív, vagy 1 cm-nél nagyobb tripla-negatív tumor esetén javasolt, amikor egyébként a szisztémás terápia indikációja fennáll (I,B).

- A neoadjuváns terápia során a betegek rendszeres fizikális és szükség esetén képalkotó vizsgálatokkal történő ellenőrzése javasolt. Emlőmegtartó műtét potenciális lehetősége esetén és a patológiai értékelés megkönnyítése érdekében a kezelés megkezdése előtt vagy elején (optimálisan még a 3. kezelés előtt) klipjelölés is szükséges. Több góc esetén minden góc jelölése indokolt lehet.

- A 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. Csírasejtes *BRCA*-mutáns (g*BRCA*mut), TN és a HER2-pozitív betegcsoportnál, reziduális daganat (nem pCR) esetén g*BRCA*mut esetben olaparib (törzskönyv szerint (I,A)), TN esetben 6-8 ciklus kapecitabin [23] (I,C), HER2-pozitív esetben T-DM1 [24, 25] adása indokolt (I,A).

- Platinaszármazék (elsősorban karboplatin) hozzáadása a preoperatív kezeléshez növeli a pCR valószínűségét TN esetében (I,C).

Neoadjuváns kemoterápia indikációi:

- irreszekábilis invazív emlőrák:
 - cT4 primer tumor, így gyulladásos emlőrák;
 - cN2 vagy cN3 betegség;
- reszekábilis tumorok esetén, ha:
 - HER2-pozitív legalább cT2 vagy tripla-negatív, legalább cT1c vagy mindkét altípusban cN+ betegség;
 - a tumor/emlő arány alapján nem végezhető emlőmegtartó műtét;
 - a tervezett műtét valamilyen ok miatt nem kivitelezhető a klinikailag elfogadható határidőn belül, de kemoterápiára mindenképpen sor kerülne;
 - várhatóan szükséges lenne adjuváns kemoterápia – de gondolni kell a következő terápiás deeszkalációs szituációkra is, úgymint:

- a hormonreceptor-pozitív/HER2-negatív betegségben az Oncotype DX eredménye alapján reálisan várható, hogy nem lesz szükség kemoterápiára vagy
- a HER2-pozitív T1N0 betegségben a heti paklitaxel-trasztuzumab séma szerinti kezelés lehetősége.

Neoadjuváns endokrin terápia indikációi:

Jelenleg három indikációval történhet műtét előtt endokrin terápia:

- Szelektált luminális A-szerű tumorok esetén, ha az emlő/tumor arány miatt optimális műtét nem végezhető, primer szisztémás terápiaként endokrin kezelés javasolt [1. indikáció].
 - A neoadjuváns ET indikációjának hisztopatológiai háttere: erős HR-expressziót mutató (magas ER- és PR-expresszió), HER2-negatív, alacsony grádusú, alacsony Ki-67 proliferációs indexű karcinómák. Neoadjuváns endokrin terápiára különösen a lobuláris karcinómában és luminális A-szerű altípusban, illetve speciális szövettani típusú (pl. mucinózus, tubuláris rák) daganatban várható jó terápiás effektus, mert ezek általában kevésbé érzékenyek kemoterápiára és inkább nagyobb haszon várható az endokrin kezeléstől.
 - Nem ajánlott a neoadjuváns endokrin kezelés rutin-szerűen premenopauzában.
 - Primer ET esetén posztmenopauzában a műtét előtt legalább 6-8 hónapos kezelés javasolt [1,A].
 - A bevált, hatékony kezelés a műtét után adjuváns kezelésként is folytatódik összesen 5-10 éven át. A posztoperatív kezelést a műtét preparátum szövettani lelete, a regresszió mértéke, a PEPI-score [26] és a daganat fenotípusbeli változása befolyásolhatja.
- Az ADAPT vizsgálat szerinti rövid preoperatív endokrin kezelésnek is lehet szerepe az adjuváns terápia meghatározásában. A műtét előtti rövid [3-4 hetes] endokrin kezelés alkalmas lehet a daganat endokrin érzékenységének megítélésére [2. indikáció, nem neoadjuváns kezelés!].
 - Az Oncotype DX teszt eredménye posztmenopauzában egyértelmű iránymutatást ad a kemoterápia szükségességének kérdésében. Pre/perimenopauzális betegeknél azonban vannak kérdéses helyzetek. A „szürke zónában” segíthet az ADAPT stratégia. Eszerint a rövid, 2-4 hetes preoperatív endokrin terápia olyan pre-/perimenopauzális, hormonreceptor-pozitív/HER2-negatív daganatos betegeknél javasolt, akiknél a műtét előtt bizonytalan a kemoterápia szükségessége. Azaz a kemoterápia indikációja nem egyértelmű (hiszen olyankor elsősorban neoadjuváns kemoterápiát adunk), valamint a kemoterápia szükségtelensége sem prediktálható (típusosan luminális-A-szerű daganat). Ezekben a közepes rizikójú, kérdéses esetekben javasolt a műtét előtt 2-4 hétig

endokrin terápia (premenopauzában tamoxifen) alkalmazása, majd a műtét után Oncotype DX elvégzése a core-bioptátumból.

- Azoknál a betegeknél, akiknél ≤ 3 nyirokcsomóáttét van, az Oncotype DX-szel az RS 12-25 között van, és a műtét előtt 2-4 hétig alkalmazott endokrin terápia hatására a Ki-67 10% alá csökkent, biztonságosan elhagyható a kemoterápia, mivel ez prediktív az endokrin szenzitivitásra [27].
 - Amennyiben a primer műtét ideje várhatóan időben kitolódik, a szakmailag indokolt és műtét előtt elkezdett endokrin kezelést elfogadhatónak tartjuk más esetekben is (V). Ilyenkor szükséges jelezni a patológus felé, hogy nem neoadjuváns kezelés történt. Az adjuváns kezelést a végső patológiai eredmény alapján kell meghatározni [3. indikáció].
- A fentiekben felsorolt különböző indikációkon túl műtét előtt ne alkalmazzunk endokrin kezelést a kifejezetten kis kockázatú (pl. cT1a/b) betegségben, mert az kockáztathatja a sikeres műtétet, a daganat megtalálását.

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

A relapszusrizikó, illetve túlélés becsléséhez a 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 pT1-3 (T3-ban kis esetszámban) és pN0, valamint pN1 stádiumú betegségekben történtek.

- A tesztek független prognosztikus értéke elfogadott, két teszt esetében (Oncotype DX®, MammaPrint®) erős evidenciával alátámasztva [1,A].
- A kemoterápiás szenzitivitás megítélésére (prediktív érték) egyelőre csupán az Oncotype DX® rendelkezik evidenciával [1,A, 2. függelék].
- A kedvező szövettani entitások esetén (tubuláris, mucinózus, papilláris) a kifejezetten kedvező túlélési kilátások miatt általában nem szükséges kemoterápia, így a teszt szerepe kérdéses, de nem kizárt.
- Férfiak esetében a genetikai teszt elvégzése a női emlőrákok kezelése során alkalmazott elvekkel azonos módon indokolt [28].

Egyre inkább hozzáférhetőek lesznek a hormonrezisztencia egyéb, molekuláris genetikai módszerekkel igazolható biomarkerei (pl. *PIK3CA*-mutáció, *ESR1*-, *AKT*-mutáció, *HER2*- és *FGFR*-alterációk stb.), melyeknek gyakorlati jelentősége egyelőre ugyan főleg az előrehaladott/metasztatikus betegségben van, de alkalmazásuk várható az adjuváns, illetve követési szakaszban is az ígéretes folyadék- (liquid) biopszia elterjedése révén [23]. A familiáris tumorszindrómákhoz köthető eltérések közül a germinális *BRCA1* és *BRCA2* patológiás mutációknak van egyértelmű szerepe mind az adjuváns,

3. TÁBLÁZAT. Az adjuváns endokrin terápia megválasztása és tartama a T és N státusz alapján

Stádium	T N	Választandó ET*	ET tartama	Megjegyzés
I	T1ab N0	AI vagy TAM	5 év	T1a esetén mérleghető (pl. várható rövid élettartam, súlyos kísérőbetegségek) az ET elhagyása
	T1c N0	AI vagy TAM±OFS	5 év	premenopauzában AI+OFS csak magas rizikó esetén, de közepes rizikó esetén is mérleghető
II	T2 N0	AI vagy TAM±OFS	5 év (+)	premenopauzában AI+OFS csak magas rizikó esetén, de közepes rizikó esetén is mérleghető; +2–5 éves kiterjesztett ET mérleghető
	T2 N1	AI vagy TAM±OFS	kiterjesztett (javasolt 7-8 év)	AI preferált; +2–5 éves kiterjesztett ET javasolt
III		AI vagy TAM±OFS	kiterjesztett (preferált 10 év)	AI preferált; +5 éves kiterjesztett ET javasolt

*A választandó terápiák között az első 5 évben az ún. „switch” (átváltó: AI, majd TAM vagy fordítva) elrendezés is lehetséges

mind a palliatív kezelésben. Egy kis vizsgálat alapján a szomatikus *BRCA*- és germinális *PALB2*-mutáció is prediktív lehet PARP-gátló kezelés hatékonyságára [29]. A prediktív biomarkereket szomatikus mutáció esetén szövetből és vérből is meg lehet határozni (kivéve *ESR1*-mutációt elsősorban vérből, *TMB*-t szövetből), germinális mutációkat csak vérből.

Adjuváns kemoterápia indikációi

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

- bazális típusú/tripla-negatív vagy HER2-pozitív emlőrák (legalább pT1c és/vagy pN1). Ritka kivétel lehet olyan szövettani altípus, mint a szekretoros vagy adenoid cisztikus karcinóma (kevés adat áll rendelkezésre, kemoterápia csak N+ esetben javasolt);
- magas rizikójú luminális HER2-negatív tumorok (pl. multigén teszt eredménye alapján) (I,A);
- N2-N3 nyirokcsomóstátusz (4 vagy több áttétes nyirokcsomó).

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

- G3; intermedier/magas proliferáció;
- alacsony HR-tartalom (tumorsejtek kevesebb mint 10%-a pozitív);
- pN1 státusz;
- limfovaszkuláris invázió;
- nagy tumortömeg (pT3-4) (mely alapján feltételezhető a tumorheterogenitás miatt komoszénitív, illetve hormonrezisztens klónok jelenléte is).

• A korábbi gyakorlattól eltérően önmagában nem jelent magasabb rizikót, ha a beteg 35 évnél fiatalabb.

• Kétséges esetben az úgy nevezett „multigén teszt” (pl. Oncotype DX®, MammaPrint®) segíthetnek a terápiás döntésben.

• A terápiás döntés során továbbá figyelembe kell venni a lehetséges rövid és hosszú távú mellékhatásokat (pl. tartós

alopécia, neuropátia, kardio- és vaszkuláris toxicitás, második primer daganat, infertilitás, endokrin mellékhatások), a beteg biológiai életkorát, általános egészségi állapotát és a kísérőbetegségeket, valamint a beteg preferenciáit.

Az adjuváns kezelést javasolt a műtetet követően 3–6 héten, de legkésőbb 12 héten belül megkezdeni, mert 12 hét után a hatékonysága jelentősen csökken [30] (I,A).

• Kardiotoxikus kemoterápia előtt kardiológiai állapotfelmérés szükséges: kardiovaszkuláris rizikófaktorok felmérése, szív-UH, és ha van rá lehetőség, kardiológiai biomarkerek (troponin, proBNP) vizsgálata (utalunk a hatályos európai irányelvre) [31].

• Jelentős prospektív adatok híján a TN és/vagy *BRCA1/2* pozitív daganatok adjuváns platinatartalmú kezelése – bár preoperatívén igen hatékonyak tűnik –, rutinszerűen nem ajánlott.

• A jóváhagyott biohasonló szerek minden regisztrált javallatban használhatók az eredeti gyógyszerek helyett.

• Klinikai vizsgálatban való részvétel már a betegség korai szakaszában is javasolt.

A korai invazív emlőrák (St. I–IIIC) kezelése a genomikai alcsoportok szerint

Hormonreceptor-pozitív és HER2-negatív korai invazív emlődaganatok kezelése (luminális-A és -B)

Az adjuváns endokrin terápia (ET) megválasztásának szempontjai és terápiás lehetőségek

Az ET megválasztásakor a menopauzális státuszt, a rizikót (ld. erre vonatkozó meghatározásunkat, 3. függelék), az ellenoldali emlőrák kockázatát (életkor), valamint a daganat jellemzőit, szövettani altípusokat kell figyelembe venni [3. táblázat].

• Premenopauzában – ha szükséges – az ováriumabláció lehetőleg reverzibilis módszerrel történjék (LHRH/GnRH analóg) a tartós ösztrogéndeplesi kockázatai (pl. oszteoporózis, 32) és esetleges jövőbeni gyermekvállalás terve miatt [33] (II,B). Kellő felvilágosítást követően az adnexektómiát alternatív lehetőségként lehet ajánlani.

- Az LHRH/GnRH analóg kezelés időtartama maximum 5 év.

- Mind premenopauzában, mind posztmenopauzában adható adjuváns ET-ként aromatázgátló (premenopauzában LHRH/GnRH analóggal) vagy tamoxifen, ezek alkalmazása a tumor kiterjedésétől, sajátosságaitól és a tervezett endokrin kezelés mellékhatásprofiljától függjön [34] (I,A).

- A SOFT vizsgálat szerint premenopauzában az ovárium-abláció potenciálja mind a tamoxifen, mind az aromatázgátló hatását a távoli áttétől mentes túlélés tekintetében [35] (II,B).

- A SOFT és a TEXT [33, 36–39] vizsgálat szerint premenopauzában az exemesztán+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 előny a „magas kockázatú” betegcsoportban (<35 év, magas grade/magas Ki-67 érték, illetve pozitív nyirokcsomóstatusz) várható; a terápiás előny az említett vizsgálatokban különösen azoknál a betegeknél mutatkozott, akik kemoterápiát is kaptak (I,A) [40].

- Azon pácienseknél, akiknél a családtervezés még nem zárult le, lehetőség van legalább 18 hónapos adjuváns endokrin kezelés után maximum 24 hónapos terápiás szünetet tartani, mert az nem hátrányos az emlődaganat kimenetelét nézve a POSITIVE vizsgálat eredménye alapján. Elsősorban az alacsony és közepes prognózisú betegségeknek javasoljuk. A POSITIVE vizsgálatba bevont páciensek több mint 95%-ánál a daganat pT1-2, és szintén több mint 95%-ánál pN0-1 volt [41].

- A POSITIVE vizsgálatba 42 éves vagy fiatalabb betegeket vontak be, akiknek az endokrin terápiája már 18–30 hónapja tartott és gyermekvállalást terveztek. Az endokrin kezelés befejezése után legkorábban három hónappal jött szóba a gyermekvállalás. Az endokrin kezelés szünete maximum 2 év lehetett, amibe beletartozott a fogantatás, várandósság, szülés és szoptatás időszaka is. A szünet után komplettálták a tervezett 5–10 éves endokrin kezelést. Medián 41 hónapos követési idő alatt 44/516 résztvevőnél újult ki az emlőrák. A hároméves kiújulási arány 8,9 százalék volt, ami hasonló a SOFT/TEXT vizsgálatokban, mint külső kontrollcsoportban mért 9,2 százalékos arányhoz.

- Luminális B-szerű daganatok esetében előnyösebb aromatázgátlót adni [34].

- A tamoxifen az alacsony rizikójú, I. stádiumú, hormon-érzékeny daganattípusban, mint egyedüli terápia 5 éven át, mind premenopauzában, mind posztmenopauzában ajánlható [5].

- Magas rizikójú (elsősorban nyirokcsomó-pozitív) betegeknél

- a 10 évig adott tamoxifen túlélési előnyt ad az 5 éves kezeléshez képest (I,A) [42, 43].

- Az 5 évig adott tamoxifenterápiát követően alkalmazott 5 évig tartó AI szintén növeli a betegségmentes és teljes túlélést a nyirokcsomó-pozitív betegségekben.

- Az endokrin terápia során alkalmazott aromatázgátló jelenleg javasolt teljes időtartama 5 év, de vizsgálatok vannak folyamatban az 5 évnél hosszabb alkalmazással [43–45]. A kiterjesztett aromatázinhibitor-kezelés csupán a relapszusmentes túlélés (RFS) tekintetében mutatott szignifikáns előnyt a tamoxifen vagy a tamoxifen után aromatázinhibitor („switch”) kezelési stratégiákhoz képest, de a megelőzően csak AI-terápiában részesülő betegekhez képest az előny már nem érte el a szignifikáns különbséget. Az előny fokozódott a nyirokcsomó-pozitivitás mértéke szerint, ugyanakkor a csontrendszeri események száma szignifikánsan megnövekedett [46]. Több hasonló összefoglaló és metaanalízis során hasonló következtetésekre jutottak, aláhúzva a hosszabb távú kezeléssel kapcsolatosan megemlekedő mellékhatások gyakoriságát és a rizikóalapú döntéshozatal fontosságát [47–50].

- Aromatázgátló-kezelés előtt és alatt ellenőrzést igényel a beteg csontsűrűsége, rutinszerűen két évente, osteoporózis esetén reumatológiai konzílium indokolt.

- Perimenopauzában az aromatázgátló-kezelés ováriumstimulációt indukálhat, ezért hormonvizsgálat (FSH-, ösztadiolvizsgálat) ismételt elvégzése ajánlott (I,A), AMH, inhibin-B növeli a terápia megválasztásának biztonságát a 60 évnél fiatalabb betegek esetében (ld. még menopauza kritériumai, 3. függelék). A menopauza várható időpontjához közel, de még premenopauzában megkezdett endokrin terápia esetén – amennyiben a betegnél a hormonvizsgálatokkal igazolhatóan posztmenopauza alakul ki – a tamoxifenről aromatázinhibitorra lehet váltani.

Döntés a kemoterápiáról és egyéb célzott terápiákról

a HR-pozitív HER2-negatív korai emlőrákokban

A HR-pozitív és HER2-negatív típusú daganatok esetében az ET alapvető szerepet kap, azt csak valamely kontraindikáció esetén szabad elhagyni. A legtöbb luminális A-szerű daganat esetén nem szükséges kemoterápia, kivéve a nagy daganattömeg eseteit (pT3-4 vagy pN2-3).

Az adjuváns kemoterápia alkalmazásáról HR-pozitív és HER2-negatív daganatokban a betegség rizikója és/vagy a kemoterápia várható előnyét mutató RS-érték függvényében javasolt dönteni a 4. táblázat alapján.

- A CDK4/6 gátlók adjuváns alkalmazásának indikációi a törzskönyvező vizsgálatok beválasztási kritériumai alapján [51, 52]:

- Mind az abemaciclibet, mind a ribociclibet magas kiújulási kockázatú, HR-pozitív, HER2-negatív, korai emlőrák adjuváns kezelésére javasolják, ugyanakkor a ribociclib indikációja kiterjed a közepes rizikójú be-

4. TÁBLÁZAT. Az adjuváns kemoterápia igénye és az endokrin terápia megválasztása menopauzális státusz, rizikó/RS szerint

N	Menopauzális státusz	Rizikó	RS	Kemoterápia	Endokrin terápia
Negatív [0]	pre	alacsony	1–15	nem	TAM (5 év)
		közepes	15–25	igen/nem*	TAM/AI+OFS (5 év)
		magas	26+	igen	AI+OFS (5 év+2–3 év)
	poszt	alacsony-közepes	1–25	nem	AI/TAM (5 év)
		magas	26+	igen	AI/TAM (5 év + 2-3 év)
Pozitív 1–3	pre	alacsony-közepes	1–25	igen/nem*	TAM/AI+OFS (5 év+2–5 év)
		magas	26+	igen	AI/TAM+OFS (5 év+5 év)
	poszt	alacsony-közepes	1–25	nem	TAM/AI (5 év+2–5 év)
		magas	26+	igen	AI/TAM (5 év+5 év)
	4+	(magas)		igen	AI/TAM +/- OFS (5 év+5 év)

*kemoterápia VAGY OFS+AI

tegségre is. Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél, illetve férfiaknál az aromatázinhibitor LHRH-agonistával kell kombinálni.

- Az abemaciclibet endokrin terápiával kombinálva 2 évig javasolják alkalmazni. A magas kiújulási kockázatot a monarchE vizsgálat (53–56) 1-es kohorsza szerint:

- ≥4 pozitív hónalji nyirokcsomó, VAGY
- 1–3 pozitív hónalji nyirokcsomó ÉS legalább az alábbi kritériumok egyike: ≥5 cm tumorméret (T3/4) VAGY Grade 3.

- A ribociclibet aromatázinhibitorral kombinálva 3 évig javasolják alkalmazni. A magas kockázatot a NATALEE vizsgálat (57, 58) definíciója szerint:

- IIB–III. stádiumú VAGY
- IIA stádiumú, nyirokcsomó-pozitív VAGY
- IIA stádiumú, nyirokcsomó-negatív ÉS
- Grade 3 VAGY
- Grade 2 ÉS Ki-67 ≥20%; VAGY
- génmintázat alapján magas kockázat.

- Igazolt csírasejtes *BRCA1/2* mutáció esetén az olaparib 1 évig tartó adjuváns alkalmazása javasolt magas kockázatú betegségben (ld. később a „Speciális alcsoportok szisztémás kezelése” alfejezetnél) (59–61).

- Azon ritka esetben, amikor a CDK4/6 gátlók és az olaparib alkalmazásának feltételei egyidejűleg fennállnak, az optimális terápiás szekvencia nem ismert. Szakértői vélemény szerint előbb az olaparib, majd a CDK4/6 gátló kezelést javasolt alkalmazni az ET mellett (5).

- Adjuváns biszfoszfonátkezelés alkalmazása csökkenti a kiújulást posztmenopauzális páciensek esetén, akár természetes módon, akár terápia következményeként alakult ki. A Predict tool segítségével (<https://breast.predict.cam/tool/>) megítélhető a biszfoszfonátterápia hozzáadott értéke.

Alkalmazható az orális kloridronát (1600 mg/nap 2-3 évig), orális ibandronát (50 mg/nap 3 évig) vagy iv. zoledronsav 4 mg 6 havonta 3 évig, vagy 3 havonta 2 évig (62).

A korai tripla-negatív invazív emlőrákok neoadjuváns/adjuváns kezelése

- A gyógyszeres kezelés alapja a kemoterápia (I,A).
- A kemoterápiák típusa nem különbözik a neoadjuváns és adjuváns kezeléseknél, kivéve a high-risk betegek esetében neoadjuvánsan alkalmazott pembrolizumabot és a karboplatint.

- Ha kemoterápia és sugárterápia egyaránt szükséges, a kemoterápia előzze meg a sugárkezelést (63, 64). E szabály alól kivétel:

- a neoadjuváns kemoterápia után, ha reziduális tumor kimutatása esetén az adjuváns sugárkezelése utáni kapecitabinkezelés javasolt (II,A) (23).
- A standard kezelési mód a neoadjuváns kemoterápia (5. táblázat, 1. ábra).
 - T1cN0 vagy ennél magasabb stádiumú TNBC kezelésében a kemoterápia indikációja nemzetközi széles konszenzus szerint megalapozott (65).
 - A pT1aN0 stádiumú betegségben kemoterápia általában nem javasolt, megfontolandó magas rizikójú betegségjellemzők esetében (pl. fiatal életkor, magas grádus).
 - A pT1bN0 stádiumú betegeknél adjuváns kemoterápia mérlegelendő.
 - A speciális szövettannal rendelkező low-grade TNBC-s (pl. adenoid cisztikus, szekretoros, low-grade metaplasztikus) betegek számára kismértékű előny származhat az adjuváns kemoterápiától (részben kemorezisztencia vagy alacsony kockázatú jellemzőik miatt),

5. TÁBLÁZAT. A szisztémás kezelés megválasztása stádiumok szerint TNBC-ben

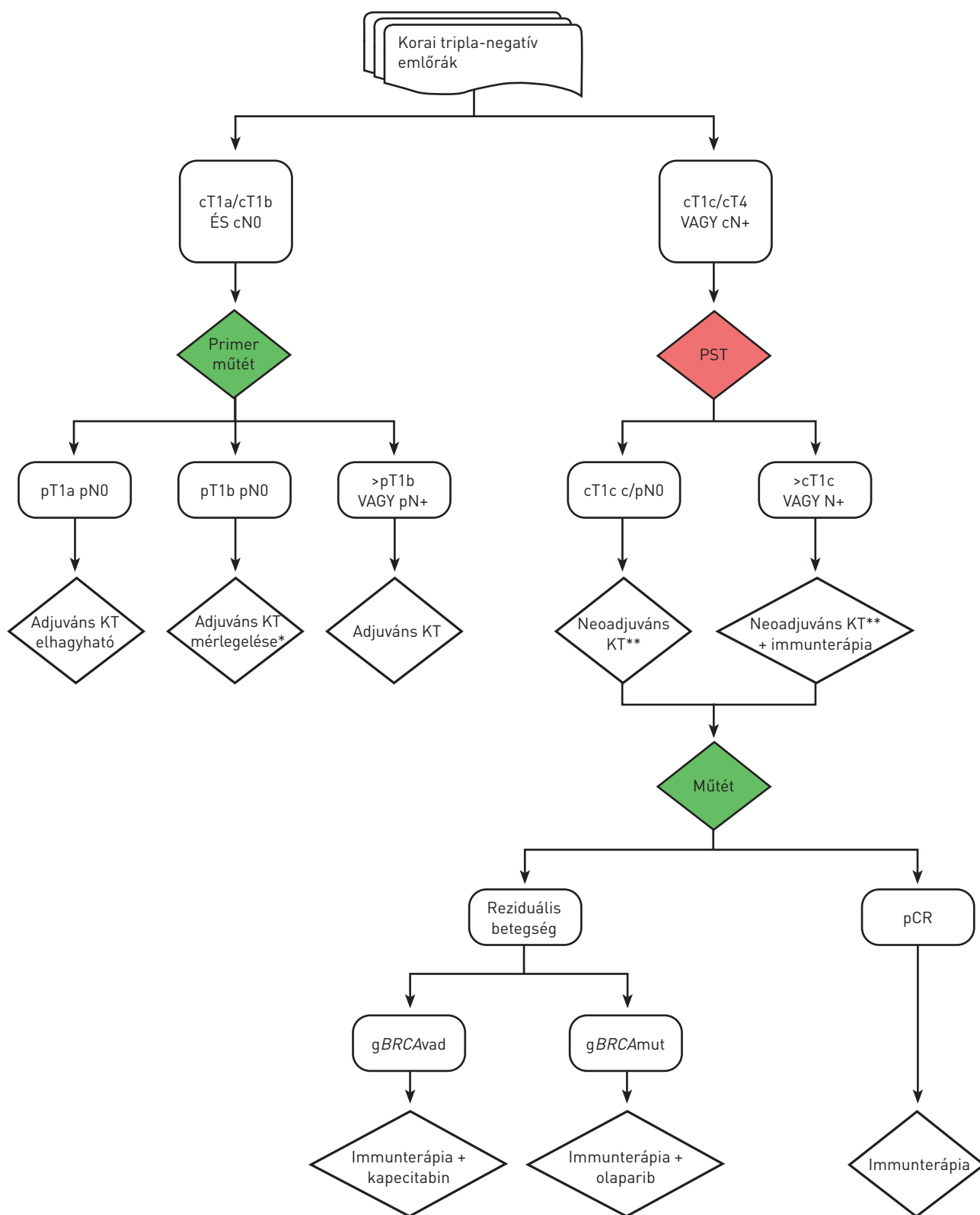
Stádium	TNM	KT	Pembrolizumab	Jelleg	Megjegyzés
I	cT1a cN0	nem	nem		
	cT1b cN0	mérlegelés	nem	adjuváns	
	cT1c cN0	igen	nem	neoadjuváns	
II-III	cT2-T4 cN0	igen	igen	neoadjuváns	
	cN1	igen	igen	neoadjuváns	
	cN2-N3	igen	igen	neoadjuváns	
Adjuváns	maradék tumor	igen	igen*	adjuváns	*ha kapott neoadjuvánsan

bár a rendelkezésre álló erre vonatkozó eredmények – kis számú retrospektív adat – korlátozottak.

- A neoadjuváns kezelés után a patológiai választól függően adjuváns kezelés is (pl. kapecitabin, olaparib) indokolt lehet.
- Evidenciaalapú kezelések immunellenőrzőpont-gátlók (immune checkpoint inhibitor, ICI) nélkül:
 - antraciklin alapú terápia, melyet taxán [66, 67] vagy taxán-karboplatin adása követ, vagy
 - taxán-karboplatin után antraciklintartalmú kezelés (reverz sorrend) [68].
 - A dózisdenz terápia, elsősorban a dózisdenz AC vagy EC, majd heti paklitaxel (vagy vice versa) adása a preferált [69, 70].
 - Az antraciklinterápia hosszú távú súlyos mellékhatásai a kardiotoxicitás, a leukémia és a nem emlő daganat eredetű mortalitás növekedése. Több nagy vizsgálat – ABC vizsgálatok [71], PlanB és SUCCESS C vizsgálatok [72], valamint EBCTCG metaanalízis [73] – eredménye alapján 6 docetaxel-ciklofoszfamid [74] kezelés jó alternatívája az antraciklint és taxánt is tartalmazó kezeléseknek a HER2-negatív daganatokban I-es és II-es stádiumban. Különösen kardiális komplikáció jelentős rizikója esetén fontos ezt mérlegelni (I,A). Az igen nagy kockázatú betegségben (N2-3) az antraciklin túlélési előnyt jelent.
 - A TAC/TEC sémát nem javasoljuk [75].
 - A karboplatin hozzáadása a taxánhoz javítja a patológiai komplett remisszió (pCR) arányát és az eseménymentes túlélést (EFS), de a teljes túlélésre kifejtett hatás bizonytalan TN daganatokban [76, 77].
 - A csírasejtes *BRCA1/2* mutációt (g*BRCA1/2*) hordozó betegek esetében a daganat jobban reagál a standard antraciklin-, taxán- és platinatartalmú kemoterápiákra, de a platina hozzáadott értéke nem függ a *BRCA*-státusztól [78].
 - Az 5-FU-tartalmú hármas gyógyszer-kombinációkat (FAC/FEC) nem javasoljuk.

- A 6×CMF protokoll hatékonysága megegyezik a 4×AC/EC hatékonyságával, előbbi toxicitása azonban nagyobb (II,B) [65]. CMF rutinszerű alkalmazását nem javasoljuk.
- Nagy dózisú kemoterápia összejtkezeléssel nem ajánlott.

- ICI-kezelés TNBC-ben (pembrolizumab)
 - A II-III. stádiumú TNBC-s betegek neoadjuváns kezeléséhez a pembrolizumab is hozzátartozik (I,A), mely növeli a pCR arányát, a 3 éves EFS-t (HR: 0,63, $p < 0,001$) és a teljes túlélést (5 évnél 86,6% és 81,7%, $p = 0,002$) [79]. A pembrolizumab adása folytatandó a műtét után 3 hetente 9 ciklusban. A pembrolizumab adása korai stádiumú daganatban előnyös függetlenül a PD-L1-státusztól [79, 80].
 - Nem javasoljuk pembrolizumabbal kezelni azt a néhány N0, speciális, alacsony rizikójú szövettani altípust, mint a szekretoros, adenoid cisztikus carcinoma és az alacsony stádiumú (T1N0) tumorokat (II,B).
 - Elsősorban a KEYNOTE-522 vizsgálatban alkalmazott 8 ciklus (24 hét) antraciklint és taxánt is tartalmazó szekvenciális kezelést javasoljuk, bár az európai irányelv megengedőbb, mely szerint a kemoterápiát 12–24 hétig (4–8 ciklus) szükséges adni a stádiumtól és a választott sémától függően, de az ICI hozzáadása mindezekről független (I,A).
 - A pembrolizumab adása 3 hetente történik, a teljes neoadjuváns fázisban (I,A) és 9 ciklusban 3 hetente az adjuváns fázisban. Az adjuváns kezelés során a pembrolizumab alkalmazható 6 hetente 400 mg-os dózisban is (összesen tehát egy évig, 17 kezelés, illetve 13 az adjuváns adagolástól függően). Az adjuváns pembrolizumab egyelőre a pCR státusztól függetlenül alkalmazandó, bár pCR esetén az ICI után hozzáadott értéke kisebb.
 - A pembrolizumabterápia ideje alatt a betegek szoros monitorozása szükséges az immunterápia okozta mellékhatások rizikója miatt (ld. a vonatkozó ESMO-irányelvet, 81) (V,A).



1. ÁBRA. A korai TNBC kezelésének algoritmus

*docetaxel-ciklofoszfamid, **taxán+karboplatin – AC/EC

- Az ICI-t nem lehet adni adjuváns kezelésként megelőző neoadjuváns, ICI-tartalmú kezelés nélkül (V,D).
- Egyéb adjuváns kemoterápia és célzott terápiák TNBC-ben
 - A *gBRCA1/2* mutáns és magas rizikójú TNBC-s betegeknek (non-pCR vagy II-III patológiai stádium) az adjuváns olaparib túlélési előnyt jelent az OlimpiA vizsgálat szerint (60, 82) (I,A).
 - Az ICI és olaparib együttes adása egyéni mérlegelést igényel (V,C). Egyértelmű bizonyíték az együttes adásra nincs, de feltehetően biztonságos, és a megfelelő indikáció esetén javasoljuk.
 - Jelenleg nem ismert, hogy non-pCR esetén mi az optimális posztneoadjuváns gyógyszeres kezelés. A neoadjuváns kezelés (ICI nélkül) után reziduális betegség esetén adjuváns kapecitabin ajánlott 6–8 ciklusban (23) (I,A). Csírasejtes *BRCA*-mutáció esetén a nemzetközi irányelvek az olaparibot előnyben részesítik (81). Az olaparib és a kapecitabin kombinációja nem ajánlott non-pCR, *gBRCA1/2* mutáns betegség esetén, ilyenkor is célszerű az olaparibot választani (V,C).
 - ICI és kapecitabin vagy ICI és olaparib kombinációja egyéni mérlegelést igényel (V,C), bizonyíték nincs. Feltehetően biztonságos, és a megfelelő indikáció esetén javasoljuk.
 - A dózisdenz kemoterápia előnyösebb. Adásához granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) adása szükséges (I,A).
 - A cT1c–4N0 vagy N-pozitív TNBC esetén a neoadjuváns kemoterápia preferált (I,A).
 - A cT2–4N0 vagy N-pozitív (II–III. stádium) TNBC-esetekben pembrolizumabbal kiegészítve (I,A).
 - Primer műtét után pT1aN0 (I. stádium) esetén adjuváns kemoterápia általában nem szükséges (II,B).
 - Primer műtét után pT1bN0 (I. stádium) esetén 4–8 ciklus adjuváns kemoterápia mérlegelendő (II,B).

A korai HER2-pozitív invazív emlődaganatok kezelése

A korai stádiumú HER2-pozitív emlőtumorerő esetében preferált a HER2-gátló készítményt tartalmazó neoadjuváns kezelés, a műtét utáni adjuváns kezelést a patológiai válasz mértéke befolyásolja. Ugyanakkor kis méretű és nyirokcsomó-negatív tumoroknál elfogadott az elsődleges műtét is, amit anti-HER2 kezelést is tartalmazó egyszerűsített adjuváns kezelés követ (2. ábra).

A HER2-pozitív emlőrákok neoadjuváns

és poszt-neoadjuváns szisztémás kezelése

- A standard célzott alapterápia perioperatív alkalmazott egyéves trastuzumabkezelés.
- Kettős HER2-gátlás a II-es stádiumtól ajánlott trastuzumabbal és pertuzumabbal.

- A HER2-gátló terápiát a taxántartalmú neoadjuváns kemoterápiával együtt/egy időben javasolt elkezdni. Ez 6 ciklus docetaxel-karboplatin (preferált) vagy 4 ciklus (epi)adriamicin-ciklofoszfamid (AC/EC) kezelés után heti paklitaxelt (12 ciklus) vagy docetaxelt (4 ciklus 3 hetente) jelent, valamint a trastuzumab+pertuzumab kezelést.

- Szakmai szempontból a trastuzumab és a pertuzumab intravénás vagy szubkután formában egyaránt adható.

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

- Antraciklinmentes protokollok előnyben részesítendőek 6 ciklus TCH vagy TCHP (docetaxel, karboplatin, trastuzumab +/- pertuzumab) (TRYPHAENA és KRISTINE vizsgálat) (83, 84).

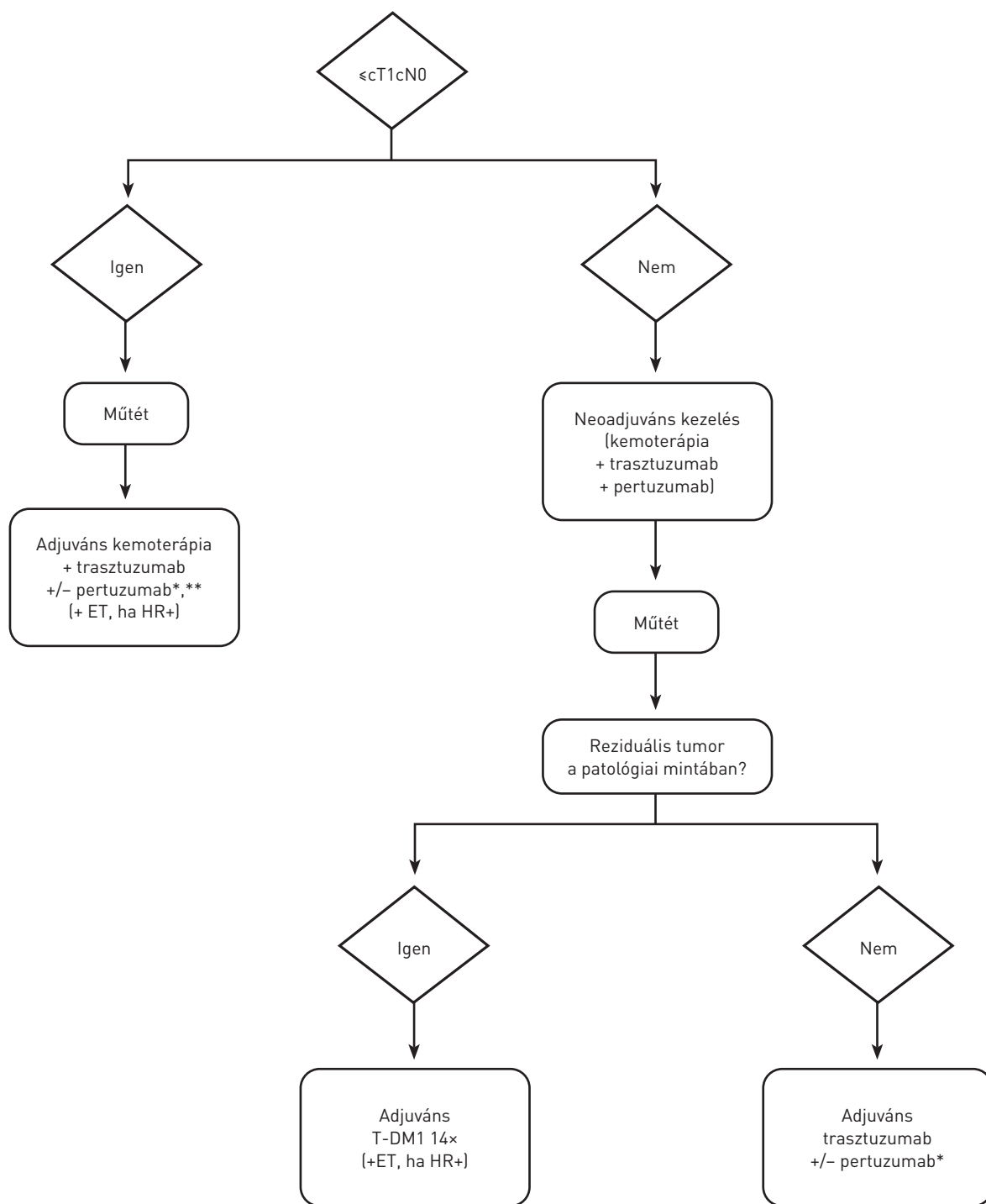
- Célszerű műtét előttre ütemezni az összes tervezett kemoterápiát (konkomittáló HER2-ellenes terápiával), mert így növelhető a pCR esélye. A HER2-ellenes terápiát műtét után komplettálni szükséges 1 évre.

- A pCR kialakulása egyértelműen jó prognózist vetít előre, javul a betegségmentes és a teljes túlélés is, ezért törekedni kell a teljes tervezett kezelés időbeli megadására (a dózisdenzitás megőrzésére).

- A neoadjuváns kezelés hatására kialakult komplett patológiai remisszió (pCR) esetében adjuváns kezelésként a trastuzumab+pertuzumab vagy trastuzumab-monoterápia komplettálása javasolt összesen 1 évig (a neoadjuváns ciklusszámokat is beleértve). Nemzetközi irányelvekkel összhangban nem szükséges pertuzumab rutinszerű hozzáadása a poszt-neoadjuváns kezeléshez pCR esetén, ha az axilla kiinduláskor negatív volt.

- Amennyiben reziduális invazív betegség marad az emlőben és/vagy axillában, úgy a műtétet követően 14 ciklus ado-trastuzumab emtanzin (T-DM1) adása javasolt, mivel így – a KATHERINE vizsgálat (25) adatai alapján – szignifikáns és klinikailag releváns mértékben növelhető a betegségmentes és teljes túlélés (7 évnél 4,7% előny) az adjuváns trastuzumabhoz képest (85) (I,A). Ha a T-DM1-kezelés toxicitása miatt nem folytatható, akkor trastuzumab+pertuzumab adásával javasolt az adjuváns kezelést komplettálni a teljes egy évig. A törzskönyvező vizsgálatban a betegek döntő többsége a műtét utáni trastuzumab-, illetve T-DM1-kezelésekkel konkomittálva kapták a sugárterápiát és az endokrin terápiát, amennyiben a daganat HR-pozitív volt. Az ilyen együttes kezelésekkal kapcsolatosan toxicitásemelkedést az adjuváns vizsgálatokban nem tapasztaltak (Kadcyla és sugárkezelés együttes adásánál a pneumonitisz előfordulása ≤1%) (86).

- Több neoadjuváns vizsgálat eredményei szerint a trastuzumab és lapatinib kombinációja (87)[§], illetve trastuzumab és pertuzumab kettős HER2-gátlás (88, 89)[§] 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.



2. ÁBRA. A HER2-pozitív korai emlőrákok kezelésének algoritmus

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

**Adjuváns pertuzumab a magas kockázatú betegeknél javasolt (nyirokcsomó-pozitivitás c, p vagy ypN+). pT1a-b esetben mérlegelhető a kemoterápia és anti-HER2 kezelés elhagyása, HR-pozitivitás esetén csak ET

A HER2-pozitív emlőrákok adjuváns kezelése

- Kemoterápia és anti-HER2 kezelés alkalmazása minden legalább pT1c pN0 és minden nyirokcsomó-pozitív betegségben (trasztuzumab±pertuzumab) javasolt.

- Az 1 cm alatti pN0 daganatoknál egyéni előny/rizikó mérlegelés alapján (pl. pT1b, fiatal életkor, ER-negatív daganat, magas grádus) javasolt az alkalmazása (IV,B).
- I-es stádiumban az antraciklinmentes alacsony toxicitású TH (paklitaxel+trasztuzumab 12×) kezelés preferált [90].

- Pertuzumab hozzáadása a trasztuzumabhoz elsősorban magas kockázatú betegségben (nyirokcsomó-pozitivitás) javasolt. Az APHINITY vizsgálat eredményei alapján a kettős gátlással mérsékelt, de szignifikáns OS-előnyt nem lehetett igazolni N+ betegségben [91].

- A kardiotoxicitás és a szekunder malignitás rizikója miatt előtérbe kerültek az antraciklinmentes adjuváns protokollok: 6 ciklus TCH(P) kezelés (docetaxel+karboplatin+trasztuzumab±pertuzumab) (I,A). Elfogadott továbbá a szekvenciális kezelési elvek szerint 4× AC/EC, majd 12× heti paklitaxel vagy 4 ciklus docetaxel, kevésbé a docetaxel+ciklofoszfamid. Minden esetben a taxánnal együtt kell elkezdni a trasztuzumab±pertuzumab kezelést.

- A kemoterápia befejezését követően a már megkezdett trasztuzumab±pertuzumab terápiát folytatni kell összesen 1 évig (I,A).

- Az adjuváns trasztuzumab±pertuzumab kezelés megkezdésekor és mellette rendszeresen (panaszmentes esetben 3 havonként) echokardiográfia szükséges.

- Az adjuváns trasztuzumab vagy trasztuzumab±pertuzumab beadási módja lehet intravénás és az ezzel azonos hatásosságot és hasonló mellékhatásprofilot mutató, fix dózisban alkalmazható szubkután formuláció egyaránt. Mind a beteg, mind a kezelés beadása szempontjából előnyösebb az utóbbi módszer [91–94].

- Magas kockázatú, HR-pozitív, HER2-pozitív, nyirokcsomó-pozitív emlődaganat esetében kiterjesztett adjuváns HER2-gátlási lehetőség a neratinib alkalmazása 1 évig, a trasztuzumabtartalmú kezelést követően [95][§]. Nem ismert ennek a kezelésnek az előnye, illetve toxicitásprofilja azon betegeknek, akik pertuzumabot vagy adjuváns T-DM1-et kaptak, így ebben a betegcsoportban adása nem javasolt.

- A HER2-pozitív és HR-pozitív esetekben a HER2-gátló kezelést a kemoterápia befejezését követően ET-vel kell kiegészíteni (I,A).

- A HER2-pozitív daganatok esetén az AI-k preferáltak.

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, maximális remisszió céljával. Minimális válasz vagy stabil betegség esetén ugyanis az irreszekabilitás továbbra is megmarad.

Ajánlás:

- A kivizsgálás/staging során bilaterális komplex emlővizsgálat elvégzése, emlő-MRI-, PET/CT (vagy CT-) vizsgálat, valamint fotódokumentáció készítése javasolt.

- A primer szisztémás terápia (PST) összetétele egyezik a nem gyulladásos emlőrákok neoadjuváns kezelésében alkalmazott szerekkel, protokollokkal és kezelési elvekkel [96, 97] (ld. feljebb). Ebben az esetben is előnyben részesítendő a szekvenciális antraciklin-taxán kombináció és a dózisdenz adagolás, HER2-pozitivitás esetén trasztuzumabbal és pertuzumabbal, tripla-negatív tumorok esetében immunterápiával kiegészítve [70].

- A dózisdenz kemoterápiás sémát (AC, majd paklitaxel, primer G-CSF-profilaxis) javasolja elsősorban a nemzetközi szakértői panel, de a kardiális toxicitást figyelembe véve az EC séma is elfogadható.

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

- Sikeres PST-t követően módosított radikális maszektomia (I,B) és posztmaszektomiai irradiáció javasolt (II) még azoknál is, akik komplett remisszióba kerültek.

- Magas kockázatnak megfelelő adjuváns kezelés 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) [98] alapján valószínűleg csak akkor előnyös az adjuváns kemoterápia, ha a tumor HR-negatív volt (a primer tumor kiterjedése, differenciáltsága ilyenkor nem mérvadók).

- A szisztémás kezelés kiválasztásakor figyelembe kell venni

- az eltávolított tumorszövet (vagy biopszia) biológiai tulajdonságait (a receptorok meghatározását el kell végezni újra!),
- a korábban alkalmazott szisztémás kezelés típusát, az alkalmazott dózisokat,
- a primer tumor és a recidíva megjelenése között eltelt időt,
- a beteg általános állapotát, a kísérő betegségeket, szervi tartalékokat (laboratóriumi paraméterek) és a beteg preferenciáit (V,A).

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

A szisztémás kezelés megválasztásának szempontjai:

- A terápiás döntésnek mindig multidiszciplináris konzultáción kell alapulnia.

- A metasztatikus emlőrák általában inkurábilis, ugyanakkor a jól megválasztott, leginkább a jó általános állapot fenntartását célzó, minimális mellékhatásokat okozó kezelésekkel igen hosszú 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 műtetre. Agyi áttét, agyhártya-, gerincvelő-kompresszió, pleurális, perikardiális, epeút- vagy uréter-obstrukció, patológiás (vagy fenyegető patológiás) törés, lokalizált fájdalmas csont- vagy lágyrészáttét esetén palliatív műtét, radiológiai intervenció és sugárterápia alkalmazható. Májáttétek, mellkasfali bőráttétek esetén regionális intraarteriális kemoterápia vagy elektro-kemoterápia egyedi esetekben, a kellő személyi feltételek fennállta esetén mérlegelhető.

- A szisztémás kezelés megválasztása

- a tumor biológiai tulajdonsága,
- a tumor kiterjedtsége,
- a beteg általános állapota, biológiai életkora,
- a kísérőbetegségek, korábbi kezelések, a betegség-mentes időszak és a beteg preferenciáinak figyelembevételével történik.

- A naptári életkor önmagában nem lehet oka egy kezelés elhagyásának (idős betegek), sem a túlkezelésnek (fiatal betegek) (I,E). Specifikus tesztek segíthetik a döntéshozatalt (pl. G8 Geriatric screening tool [https://www.mdcalc.com/calc/10426/g8-geriatric-screening-tool], Chemo-toxicity calculator – elderly patients [https://www.mycarg.org/?page_id=2405]).

- A prognosztikus és a kezelés prediktív faktorainak megállapítása érdekében a metasztázis(ok)ból javasolt biopszia vétele, ha az biztonságosan kivitelezhető, elsősorban az első metasztázis megjelenésekor (I,B) (4).

- Ha a primer daganat és a metasztázis patológiai jellemzői eltérők, nincs egyértelmű bizonyíték arra, melyiket kell figyelembe venni. Javasoljuk a minták összehasonlítását, újraértékelését. Általánosságban a kezelést elsősorban a legutolsó patológiai eredmény alapján célszerű meghatározni, azonban HER2-low esetén a terápiás döntés attól független, hogy a daganat progressziója során mikor mutatták ki (V,B). A biopszia vételétől akkor tekintsünk el, ha ennek nincs terápiás konzekvenciája, a beteg általános állapota azt nem teszi lehetővé, vagy technikai okok miatt nem kivitelezhető (pl. a csontból történő mintavétel értékelése technikai akadályokba ütközhet a dekalcinálás miatt).
- Szem előtt kell tartani azt is, hogy a metasztázisnak vélt léziók második primer tumort is fedhetnek, ami megint csak a biopszia indikációját erősíti.

- A palliatív daganatellenes gyógyszeres kezelést alapvetően a daganat biológiai jellemzői határozzák meg. A HR-pozitív és HER2-negatív daganatok túlnyomó részénél endokrin terápia adása javasolt (ld. ott). Kivételt azok az esetek jelentenek, ahol ún. zsigeri/viszcerális krízis állapítható meg, ahol a kemoterápiát mérlegelni kell. Újabb klinikai eredmények

alapján ugyanakkor a CDK4/6 gátló+ET kombináció a kemoterápia alternatívájává vált (ld. lejjebb).

- Általánosságban, a zsigeri krízis nem azonos a zsigeri áttét jelenlétével, hanem súlyos szervi diszfunkciót jelent, melyet a tünetek és panaszok, laboratóriumi eltérések és a betegség gyors progressziója jellemez. Zsigeri krízis során a daganat vagy áttét elhelyezkedése miatt az adott szerv működésének/funkciójának gyors beszűkülése észlelhető legtöbbször májelégtelenség, légzési elégtelenség, csontvelő-elégtelenség formájában. Ilyenkor csupán a gyors terápiás választ biztosító kezelés tudja visszafordítani a palliatív helyzet kialakulását.

- A HR-negatív és a HER2-pozitív (HR+ vagy HR-) betegségek kezelésének alapja a kemoterápia néhány kivételes szituációtól eltekintve.

- A kemoterápiát célzott kezeléssel javasolt kombinálni megfelelő biomarker (pl. HER2, PD-L1) kimutatását követően.

- A HR-pozitív betegségekben figyelembe kell venni a terápiás út megfelelő pontjain a *PIK3CA*- és *AKT1*-mutációs státuszt, a *PTEN*-alterációt és az *ESR1*-mutációs státuszt (tumor- vagy folyadékbiopszia).

- Az agnosztikus terápiát lehetővé tevő biomarkerek: *RET*-fúzió az emlőrákok 0,08%-ában (99), TMB (≥ 10 mut/Mb) 5%-ban, MSI-H státusz 0,5%-ban és *NTRK*-fúzió 0,2%-ban (100).

- Molekuláris patológiai vizsgálatok elvégzését minden esetben javasolt mérlegelni, figyelembe véve a terápiás lehetőségeket, valamint azt, hogy vannak germinális és szomatikus, valamint konzervatív (a primer daganatban és az áttétben is jellemzően kimutatható, pl. *PI3KCA*) mutációk és időben változó (pl. *ESR1*) alterációk (101).

- Az emlődaganatok minden altípusában adható ICI, ha MSI-H/MMRd státuszt igazoltunk vagy magas a TMB. TMB-H eredményre (≥ 10 mut/Mb) emlődaganatok mintegy 5%-ában számíthatunk. Emlődaganatra vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre és az optimális közüberték sem ismert, ezért a TMB meghatározása rutinszerűen nem javasolt (102) (I,C). A kezelés harmadvonalon vagy későbbi kezelési vonalon jöhet szóba.

- A szupportív és a palliatív terápia része a kezelésnek.

- Amikor csak lehetőség van rá, javasolt a páciens klinikai vizsgálatban való részvétele.

- A korai emlőrák (EBC) kezelésében használatos gyógyszerek reindukciója elfogadott, ha a betegségmentes időszak (DFS) ≥ 12 hónap az azonos szerrel végzett utolsó terápia után. A reindukció feltétele azonban, hogy a korábbi kezelésből ne legyen visszamaradó, hosszú távú toxicitás (pl. neuropátia).

A HR-pozitív és HER2-negatív metasztatikus emlődaganat kezelése

Az endokrin kezelés megválasztásának alapvető szempontjai

- Az első vonalbeli ET megválasztása függ az adjuváns ET típusától, időtartamától, valamint az adjuváns ET befejezése

6. TÁBLÁZAT. A hormonrezisztencia és hormonrefrakteritás fogalmai – a daganat endokrin terápiára észlelt érzékenységeinek nemzetközi beosztása [4]

Primer hormonrezisztencia (függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e CDK4/6 gátló kezelést vagy sem)	• adjuváns ET mellett kialakuló relapszus (első 2 éven belül) • metasztatikus elsővonalas ET első 6 hónapján belül megjelent progresszió
Szekunder hormonrezisztencia	• adjuváns ET mellett >2 év után kialakuló relapszus • adjuváns ET befejezését követően 1 éven belüli progresszió • előrehaladott betegségben első vonalban >6 hónapja alkalmazott ET alatt, vagy valamilyen ok miatt történt befejezését követően 1 hónapon belüli progresszió • 2. vonal vagy azon túli vonalakban bármely időtartam után progresszió • ismert <i>ESR1</i>-mutáció • az egyidejűleg alkalmazott CDK4/6 és PIK3CA-gátló kezelés nem befolyásolja és nem változtatja meg a hormonérzékenység definícióját
Hormonérzékletlenség	• PD az előrehaladott/metasztatikus emlőrák többvonalú ET-alapú terápiája alatt 2 hónapon belül, és nincs olyan lehetséges ET-alapú kezelés, amely valószínűleg jelentős klinikai előnnyel járna

óta eltelt időtől. Az ET megválasztásakor figyelembe kell venni a hormonrezisztenciát (6. táblázat).

- Az endokrin terápia megválasztását a megelőző kezelés befolyásolja: amennyiben az adjuváns endokrin terápia alatt vagy ennek befejezését követően 12 hónapon belül következett be a progresszió, úgy megelőző AI-kezelés esetén fulvesztrántot, TAM-kezelés esetén AI-t vagy fulvesztrántot érdemes választani (I,A).

- Lehet AI, TAM, fulvesztránt, pre- és perimenopazában lévő nőknél ováriumabláció/szuppresszióval (gyógyszeres vagy sebészi), férfiaknál LHRH-analóggal (kivéve, ha tamoxifent kap) (I,A). Pre- és perimenopauzában a laparoszkópos bilaterális ooforektómia hormondepleciót (és egyben fogamzásgátlást) biztosít, valamint elkerülhető az LHRH-agonisták okozta tumor-flare hatás (I,C).

- Megfelelő ováriumabláció/szuppresszió (LHRH-analóg vagy ooforektómia) mellett a posztmenopauza algoritmusát ajánlott követni elsősorban célzott terápiával (II/A). A célzott molekuláris szerek a konvencionális ET hatásfokát növelik. Az eredmények ugyanazon betegjellemzők esetén vonatkoznak a posztmenopauzás betegekre és a férfiakra is.

- Az újabb SERD-ek – elacesztránt (103, 104), kamizesztránt (105) – alternatívái lehetnek a fulvesztrántnak, alkalmazásukat az indikációs listák és finanszírozási feltételek szabják meg.

Palliatív endokrin terápiai ajánlások – elsővonalas kezelések

- ET-alapú kezelés a preferált opció HR-pozitív/HER2-negatív betegség esetén, még viszcerális áttét fennállásakor is, kivéve a viszcerális krízis esetét (I,A).

- Az ET megválasztását a megelőző kezelés befolyásolja: amennyiben az adjuváns endokrin terápiaként adott NSAI-kezelés alatt vagy után <12 hónappal következett be a progresszió, attól jó terápiás hatás nem várható (szerzett rezisztencia), a következő vonalbeli fulvesztrántot érdemes választani.

- Az ET+CDK4/6 gátló kezelés a HR-pozitív/HER2-negatív metasztatikus emlőrák kezelésének standardját jelenti.

- Mindhárom törzskönyvezett szer (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) PFS-előnyt mutatott randomizált III. fázisú vizsgálatokban. A ribociclib OS-előnnyel is járt mind pre-, mind posztmenopauzális betegeknél, első- és másodvonalban, az abemaciclib pedig másodvonalban (106–132).
- *De novo* vagy kiújult, előrehaladott emlőrák esetén, első és másodvonalban, primer vagy szekunder rezisztencia esetében is alkalmazhatóak (I,A).
- Az abemaciclib monoterápiában többvonalban hatásos lehet (133) [EU-törzskönyvvel azonban nem rendelkezik], a palbociclib és ribociclib csak ET-vel kombináltan adható.
- A toxicitási profil kedvező mindhárom szernél, a vizsgálatokban fenntartották vagy javították az életminőséget (QoL). Azok a betegek, akiknél az egyik CDK4/6 inhibitorra súlyos toxicitás alakul ki, terápiaváltás javasolt egy másik CDK4/6 inhibitorra.
- Mindhárom szer kombinálható AI-vel és fulvesztránttal, a palbociclib és az abemaciclib tamoxifenel is (de nem preferált). NSAI-rezisztencia esetén elsővonalban fulvesztránttal történő kombináció javasolt. Ha lokoregionálisan irrezekábilis tumor CDK4/6 gátló+ET kezelés hatására reszekábilissé válik, a CDK4/6 gátlás adása fenntartható az adjuváns kezelésnél leírtaknak megfelelően (V).
- A kezelést folyamatosan, progresszióig folytatjuk, toxicitás általában nem korlátozza alkalmazását.
- A SONIA vizsgálat alapján elfogadható opció lehet 1. vonalban mono-ET-t alkalmazni egy válogatott (alacsony tumorvolumen, hosszú DFI, betegpreferencia figyelembevételével) betegpopulációnál. A betegek többségénél azonban – figyelembe véve a klinikai vizsgálatok eredményeit (OS-előny) és a 2. vonalban rendelkezésre álló kezelési lehetőségeket – változtatlanul a CDK4/6 gátló+ET a javasolt kezelés 1. vonalban (I,A). A III. fázisú holland SONIA vizsgálat (134, 135) arra keresett választ, hogy az endokrin kezeléssel együtt adott CDK4/6 inhibitorok (91,0%-ban palbociclibet használtak) első vagy másodvonalban hatásosabbak-e. A vizsgálatban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség sem az elsődleges végpont

PFS2-ben (31 vs. 26,8 hónap), sem az OS-ben (45,9 vs. 53,7 hónap), sem az életminőségben 37 hónapos követés adatai alapján. Megjegyzendő, hogy a ribociklib és abemaciclib esetén nincs elegendő adat.

- Kevés vizsgálati adatunk van KT után fenntartó CDK4/6 inhibitor+ET vagy csak ET összehasonlítására (AMICA vizsgálat, 136). A legutóbbi ABC6-7 konszenzussal egyetértésben mindkét terápiás lehetőség elfogadható, azonban a kombináció preferált (III,B).
- Zsigeri metasztázis esetén is lehetséges választás az ET+CDK4/6 inhibitor kombináció (137), amennyiben zsigeri krízis nem áll fenn (I,A).
- A RIGHT Choice vizsgálat eredménye megerősíti a CDK4/6 inhibitor ribociklib+ET 1. vonalas alkalmazását még akár zsigeri krízis esetén is (I,A). Hasonló megerősítő eredményt hozott a III. fázisú PADMA (palbociklib+ET) (137) és a II. fázisú ABIGAIL (abemaciclib+ET) vizsgálat (138). A pre-perimenopauzális betegeken végzett II. fázisú RIGHT Choice vizsgálatban (139) a ribociklib+aromatázgátló (+LHRH-agonista) kombinációját hasonlították össze a kombinált kemoterápiával 1. vonalban magas kockázatú (részben viszcerális krízisben lévő) pre/perimenopauzális betegeknél (bilirubinszint $\leq$ ULN 1,5 $\times$). Az ET+CDK4/6 inhibitor kar 12 hónapos javulást mutatott PFS-ben, bár a teljes túlélésben nem volt különbség. Az ORR is hasonló volt mindkét karon. A toxicitási profil az ET+CDK4/6 gátló karon volt jobb.

• Adjuváns endokrin kezelés alatt vagy egy éven belül bekövetkező recidíva (hormonrezisztens populációban) és kimutatott *PIK3CA*-mutáció esetén az inavoliszib+palbociklib+fulvesztránt kombináció I. vonalú kezelésként (az INAVO120 fázis III-as vizsgálatban) megduplázta a PFS-t (15,0 vs. 7,3 hónap, HR: 0,43), és az objektív választ (58,3% vs. 25%), valamint a másodlagos végpontként vizsgált OS tekintetében is szignifikáns előnyt mutatott (34 hónap vs. 27 hónap) (140,144).

Palliatív endokrin terápiás ajánlások

– másodvonalas kezelés

• Az ET+CDK4/6 gátló alatt kialakult progresszió esetén, amennyiben fennállnak a hormonszenzitivitás kritériumai, endokrin alapú terápia javasolt. Hat hónapon belüli progresszió esetén nem javasolt endokrin alapú terápia másodvonalban.

• A CDK4/6 gátló utáni endokrin alapú terápiák optimális sorrendje függ attól, hogy milyen szereket alkalmaztak a korábbi (neo/adjuváns) kezelések során, a korábbi ET-re adott válasz időtartamától, a betegség agresszivitásától (tumortömeg, progresszió tempója), a beteg preferenciájától és a kezelések elérhetőségétől.

• Elsősorban biomarker-alapú kiegészítő célzott kezeléshez a szomatikus *PIK3CA*/*AKT*/*PTEN* jelút alterációinak és az *ESR1* mutációinak meghatározása (az utóbbi opcionális,

csak ha van terápiás konzekvenciája), valamint a *gBRCA1/2* és a *gPALB2* meghatározása ajánlott.

Célozható mutáció fennállása esetén:

- A HR-pozitív/HER2-negatív daganatoknál a *PI3KCA*-mutáció prediktív szelektív PI3K-gátlók hatékonyságára.
 - *PIK3CA*-mutáció fennállása esetén, aromatázinhibitor+CDK4/6 gátló kezelést követően fulvesztránt+alpeliszib (pre/perimenopauzában OFS/OFA, férfiaknál LHRH-analóg adása) adása javasolt. A SOLAR-1 (fázis III-as vizsgálat, a betegek 7%-a kapott előtte CDK4/6 gátlót, 141) és a BYLieve (fázis II-es vizsgálat, CDK4/6 inhibitor után alpeliszib+ET, mely lehet AI vagy fulvesztránt egyaránt, 142) eredményei alapján megalapozott a másodvonalbeli alkalmazás (I,B). A SOLAR-1 vizsgálat PFS-előnyt igazolt, de OS-előnyt nem.
 - *PIK3CA*/*AKT1* mutáció vagy *PTEN*-inaktiváció esetén fulvesztránt+kapivaszertib adható a CAPItello-291 fázis III-as vizsgálat alapján, ahol a fulvesztránt-hoz hozzáadott kapivaszertib mellett hosszabb volt a PFS. Az OS-adatokra még várni kell (143) (I,C)[§].
- Germinális *BRCA1/2* mutációt hordozó emlőrákban a PARP-inhibitor terápiás lehetőség (olaparib vagy talazoparib) a III. fázisú OlimpiAD (145–147) és EMBRACA (148–150) vizsgálatok alapján. Mindkét vizsgálatban a PFS hosszabb, a mellékhatásprofil kedvezőbb volt PARP-inhibitor, mint kemoterápia mellett, míg OS-ben nem volt kimutatható különbség. PARP-inhibitor lehetőség lehet azoknak is, akik szomatikus patogén *BRCA1/2* vagy germinális *PALB2*-mutációkkal rendelkeznek egy kis II. fázisú vizsgálat alapján (29).
- Az *ESR1*-mutáció megjelenése aromatázinhibitor-rezisztenciát jelez. Az elacesztránt (orális SERD) ismert *ESR1*-mutáció esetén 2-3. vonalban javasolt (I,C)[§]. Az EMERALD vizsgálatban (103) standard endokrin terápiával szemben hosszabb PFS-t észleltek elacesztránt mellett, ami kifejezettebb volt *ESR1*-mutáció esetén. Ugyanakkor az *ESR1*-státusz meghatározását egyelőre még rutinszerűen nem javasolják, de véleményünk szerint terápiás konzekvencia esetén észszerű a meghatározása (V).

Nincs célozható mutáció:

- Amennyiben nincs célzott kezelésre lehetőség, szóba jöhet további („progresszió túl”) CDK4/6 gátló kezelés. Négy vizsgálat korai eredményei állnak rendelkezésre, a II. fázisú MAINTAIN (151) (ribociklib), PACE (152) és PALMIRA (153) (palbociklib) és a III. fázisú postMONARCH (154) (abemaciclib) vizsgálatok. Mind a négy vizsgálatra jellemző, hogy első vonalban AI-t kaptak a páciensek (a PALMIRA vizsgálatban csupán

89,9%-ban), valamint a CDK4/6 gátló többnyire palbociklib volt (86,5%, 90,9%, 100% és 59%, sorrendben). Az elsődleges végpont mPFS vonatkozásában a PACE és PALMIRA vizsgálat eredménye palbociklibbel negatív lett (HR: 1,11 és 0,8), míg a MAINTAIN (ribociklib, HR: 0,57, PFS-előny 2,5 hónap) és postMONARCH vizsgálatokban (abemaciklib, HR: 0,73, PFS-előny 0,7 hónap) a CDK4/6 gátló karon kedvezőbben alakult. Az eredmények alapján első vonalas CDK4/6 gátló kezelés melletti progresszió esetén egyedi elbírálás mellett újabb CDK4/6 gátlás szóba jön, ribociklibbel vagy abemaciklibbel[§]. A CDK4/6 inhibitor folytatásának stratégiáját támasztja alá az EMBER-3 vizsgálat [155] is.

- Exemesztán+everolimusz (pre/perimenopauza OFS/OFA, férfiak esetén LHRH-analóggal kiegészítve!) (I,B). A BOLERO-2 trial [156] szignifikáns PFS-előnyt mutatott, OS- és QoL-előny nem bizonyított. *ESR1*-mutációt hordozó betegeknek az exemesztán helyett fulvesztránt javasolt, ha még nem került alkalmazásra korábbi vonalban (II,B)[§] [157].
- Tamoxifen+everolimusz [158] (II,B)[§]
- AI (I,A), tamoxifen (I,A), fulvesztránt [159] (I,A).

Palliatív endokrin terápiai ajánlások – harmadvonalas kezelés
Harmadik, vagy ezt követő választás esetén a korábban nem alkalmazott kezelés választása jön szóba, pl.:

- tamoxifen,
- exemesztán,
- gesztagen (megesztrol-acetát, medroxiprogesteron-acetát),
- kis dózisu ösztrogén (szórványos közlések megjelentek hormonrezisztencia kialakulása utáni alkalmazásáról).
- Az egyes korábban alkalmazott szerek ismételt adásának (rechallenge) kérdésében nincs elég evidencia, de megkísérélhető (IV,C).

Palliatív kemoterápia alkalmazása HR-pozitív/HER2-negatív emlőrák esetén

- Kemoterápia megkezdése előtt törekedni kell legalább két endokrin alapú kezelés adására hormonszenzitív, illetve hormonrezisztens betegség esetén is. Kemoterápia vagy ADC adása csak hormonrefrakter esetekben javasolt.
- Kemoterápia és ET együttes adása nem mutat túlélési előnyt, klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazása nem javasolt (II,D).
- Elsővonalon viscerális krízis miatt alkalmazott kemoterápia után fenntartó kezelésként ET és CDK4/6 gátló kombinációja preferált [136] (II,B).

Palliatív kemoterápia metasztatikus emlőrákban

A palliatív kemoterápia általános szempontjai

- Amennyiben kemoterápia adására kerül sor, gyorsan progrediáló, jelentős tüneteket okozó tumor (viscerális

krízis) esetén kombinált kemoterápia javasolt, 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. Ismételt használatukat akkor érdemes mérlegelni (az antraciklinek esetében természetesen a kumulatív dózis figyelembevételével), ha legalább egy év eltelt a perioperatív kezelés óta (I,B).

- HER2-low (és HER2-ultralow) esetekben – t.i. HER2 IHC 0+, 1+, 2+ ISH-negatív tumorokban – a DESTINY Breast06 vizsgálat [160] első vonalban, a DESTINY Breast04 vizsgálat [164] 2. vonaltól a trastuzumab-deruxtekán jelentős túlélési előnyt (PFS és DESTINY Breast04 esetében OS is) mutatott [161].

- Egyéb javasolható készítmények: ciklofoszfamid, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin, karboplatin vagy esetleg ciszplatina, eribulin (ld. ajánlott kemoterápiás protokollok, 4. függelék) (I,A).

- A palliatív kemoterápia alkalmazásának időtartama nincs meghatározva: befolyásolja a kezelés hatékonysága, mellékhatásai, az antraciklinek esetében az elért kumulatív dózis és a beteg preferenciája. Általában progresszióig vagy tolerálhatatlan mellékhatásokig javasolt adni a terápiát (I,B).

- A metronomikus kemoterápiás kezelés napi kis dózisu *per os* adagolást jelent, pl. – a tabletták elérhetősége esetén – ciklofoszfamid+metotrexát [162], kapecitabin+vinorelbin [163]. Elsősorban a kevésbé agresszív biológiai tulajdonságú daganatoknál javasolható. Ezeknek a kezeléseknél a standard kemoterápiákkal nem történt meg az összehasonlítása (I,B).²

- A bevacizumab kiegészítő adása a PFS-t meghosszabbítja, de a teljes túlélésre nincs hatással. Biomarkere nem ismert. Csak olyan betegeknek jön szóba alkalmazása első vonalban, ahol más célzott kezelés nem lehetséges (tripla-negatív daganatokban első vonalban, PD-L1-negativitás és *BRCA*-negativitás esetén), és a lehetséges mellékhatásokat is figyelembe szükséges venni. A legkedvezőbb eredményeket paklitaxellel közték [164] (I,C).

- A platinaszármazékok alkalmazása egy rendelkezésre álló fázis III-as vizsgálat alapján elsősorban azoknál a betegeknek javasolt palliatív terápiaként, ahol áttétes/irreszekábilis TNBC-ben csíravonalas *BRCA* patológiás mutáció kimutatható [165] (I,B).

A HER2-pozitív előrehaladott (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus) emlőrák szisztémás kezelése – általános szempontok

- A HER2-ellenes célzott kezelést már első vonaltól kell alkalmazni, amennyiben ennek nincs ellenjavallata (4) (I,A).

²Meg kell jegyezni, hogy Magyarországon a vinorelbin orális formulációja nem elérhető.

- A HER2-ellenes célzott terápiát a metasztatikus betegség lefolyása alatt mindvégig kell alkalmazni, amennyiben ennek nincs ellenjavallata, mivel a HER2-útvonal folyamatos gátlása előnyös a betegek számára. A terápiaválasztás a korábban alkalmazott terápiától függ (I,A).

- A HER2-ellenes terápiák optimális sorrendje nem ismert (4).

- A HER2-ellenes terápiák optimális időtartama (azaz, hogy mikor kell leállítani) nem ismert, a kezelést a betegség progressziójáig vagy elviselhetetlen toxicitásig javasolt folytatni.

Az elsővonalbeli terápia javallatai:

De novo, újonnan diagnosztizált előrehaladott betegség és az első progresszió kezelése (adjuváns kezelés befejezése után >12 hónap)

- Elsővonalbeli kezelésként mind HR-pozitív, mind HR-negatív esetekben a standard elsővonalas terápia a kemoterápia+kettős HER2-gátlás: a trastuzumab+pertuzumab+docetaxel kombináció, mert ez mind progressziómentes, mind teljes túlélési előnnyel jár (166) (I,A).

- A trastuzumab, illetve a pertuzumab intravénás vagy szubkután formában egyaránt alkalmazható.
- Docetaxelből legalább 6 ciklust javasolt adni a fenn tartó kezelésre (trastuzumab+pertuzumab +/- ET) való áttérés előtt.
- HER2-pozitív/ER+ előrehaladott emlőrákban, ahol az első választású terápiát a kemoterápia és HER2-ellenes kezelés jelentette, és jó volt a terápiás effektus, a kemoterápia leállítása után javasolt a HER2-terápia és endokrin kezelés együttes adása fenntartó terápiaként (167) (I,A).
- A kettős HER2-gátlás mellett preferált kemoterápiás partner a taxán, elsősorban a 3 heti docetaxel (I,A), és a heti paklitaxel (II,A) (168–171).
- Amennyiben a preferált kettős HER2-gátló kezelés intolerancia miatt nem alkalmazható, úgy elsővonalban a trastuzumab+mono-kemoterápia (docetaxel vagy paklitaxel) opció lehet.
- Taxánallergia esetén trastuzumab +/- pertuzumab és vinorelbin javasolt (172) (II,A)[§].
- A további lehetséges kombinációt a trastuzumab +/- pertuzumab és kapecitabin is jelentheti (173, 174) (I,A)[§].
- HR-negatív/HER2-pozitív betegségben amennyiben a kemoterápia ellenjavallt, úgy trastuzumab és pertuzumab kettős kombináció javasolt, azzal a megjegyzéssel, hogy a kettős HER2-gátló terápia önmagában kevésbé hatásos kezelés, mint a kemoterápiával adott kezelés (II,B).
- HR-pozitív/HER2-pozitív betegségben, amennyiben a kemoterápia ellenjavallt, úgy trastuzumab +/- pertuzumab és endokrin terápia (aromatázgátló) kombinációja javasolt (II,B) (175). A kombináció kevésbé

hatásos, mint a kemoterápia és kettős HER2-gátló kombinációja, így ez csak olyan betegeknél javasolható, akiknél nem alkalmazható kemoterápia. Premenopauzában aromatázgátló vagy fulvesztránt alkalmazása esetén ováriumszuppresszió vagy -ab-láció is szükséges (4).

- Klinikai komplett remisszió elérése esetén a fenntartó HER2-ellenes terápia optimális időtartama nem ismert. A kezelés szüneteltetésére vonatkozóan csak retrospektív elemzési adatok állnak rendelkezésre. Mindezek alapján, a kezelés szüneteltetése komplett remisszió esetén megfontolható (III,C). A terápia felfüggesztésének további feltétele, hogy progresszió esetén biztosítható legyen a beteg számára a HER2-ellenes terápia.
- HR-negatív/HER2-pozitív előrehaladott emlőrákban, ahol az első választású kezelést a kemoterápia és HER2-ellenes terápia kombinációja jelentette, és jó volt a terápiás effektus, a kemoterápia leállítása után javasolt a HER2-ellenes kettős gátlás folytatása progresszióig vagy elviselhetetlen toxicitásig (I,A).
- A trastuzumab/pertuzumab és antraciklin egyidejű adása szignifikáns kardiális toxicitással járhat, így a trastuzumab és antraciklin vagy trastuzumab, pertuzumab és antraciklin konkomitálódása nem javasolt.
- A trastuzumab/pertuzumab és kemoterápia kombinációjának folytatása progresszió esetén a kemoterápiás szer cseréjével nem javasolt (I,E).
- HR-pozitív/HER2-pozitív betegségben elsővonalbeli trastuzumab+pertuzumab+kemoterápia után a fenntartó endokrin terápia kiegészítése javasolt palbociklib adásával azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során remisszió vagy stabil állapot alakult ki (176, 177).

Másodvonalbeli terápia és a neoadjuváns/adjuváns alatti vagy ≤6–12 hónapon belüli progresszió kezelése

- Elsővonalban alkalmazott trastuzumab +/- pertuzumab és kemoterápia után a preferált másodvonalas terápia a trastuzumab-deruxtekán (T-Dxd) (178–180) (I,A). Amennyiben a T-Dxd nem biztosítható a beteg számára, úgy másodvonalban trastuzumab-emtanzin (T-DM1) (181–184) alkalmazása jön szóba, azzal a megjegyzéssel, hogy ez kevésbé hatékony terápia, mint a T-Dxd.

- Stabil agyi áttétek vagy lokális terápiával ellátható agyi áttétek esetén, ha a periférián progresszió van, úgy T-Dxd javasolt (185) (I,A).
- Lokális terápiával nem ellátható aktív agyi áttétek esetében a T-Dxd (II,A), vagy a tukatinib+trastuzumab+kapecitabin kombináció javasolt (186, 187).
- Lokális terápiával ellátható agyi áttétek esetében, ha nincs progresszió a periférián, akkor nem javasolt a terápia váltása.

- Korai stádiumú betegségben alkalmazott neo/adjuváns trastuzumab/pertuzumab utáni progresszióban a terápiaválasztás a korábban alkalmazott HER2-gátló típusa és ennek befejezése után eltelt idő függvénye.

- Neo/adjuváns kezelés alatt vagy ennek befejezése után 6 hónapon belüli progresszió esetén a legjobb terápiás opcióra kevés a tudományos evidencia.

Szakértői javaslatok:

- Neo/adjuváns trastuzumab alatti és ennek befejezésétől 6 hónapon belüli progresszió esetén T-Dxd, vagy 6–12 hónapon túli progresszió esetén trastuzumab +/- pertuzumab+kemoterápia javasolt (I,A).
- Neo/adjuváns trastuzumab+pertuzumab alatti és ennek befejezésétől 6 hónapon belüli progresszió esetén T-Dxd javasolt, 6–12 hónapon túli progresszió esetén trastuzumab +/- pertuzumab+kemoterápia javasolt.
- Adjuváns/neoadjuváns T-DM1 alatt és utáni progresszió:
 - a kezelés befejezése alatti és a befejezéstől 6 hónapon belüli progresszió esetén T-Dxd vagy
 - tukatinib+kapecitabin+trastuzumab javasolt (4).
- Ha kizárólag intrakraniális progresszió jelentkezik, amit lokálisan el lehetett látni (műtéttel vagy célzott sugárkezeléssel) és extrakraniálisan a betegség stabil, terápiaváltásra nincs szükség, a korábbi szisztémás kezelés folytatható.

Harmadvonalbeli terápiák

- HER2-pozitív előrehaladott emlőrákban harmad- és további vonalban a HER2-gátló terápiának előnye van (I,A).
- Metasztatikus betegségben a HER2-gátló terápiás vonalak optimális száma nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok alapján a terápia előnyei megtartottak harmad- és további vonalakban is (II,B).
- A terápiás választást a korábban alkalmazott kezelések típusára és ezek mellékhatásaira és a betegpreferenciára kell alapozni.
- A standard elsővonalas trastuzumab+pertuzumab+kemoterápia és másodvonalas T-Dxd terápiák után harmadvonalban tukatinib+kapecitabin+trastuzumab kombináció javasolt (180, 182) (I,A).
- Aktív, de lokális terápiával nem kezelhető agyi áttétek esetében harmadvonalban alkalmazható tukatinib+kapecitabin+trastuzumab (II,A) vagy T-Dxd (II,A), amennyiben adásukra nem került sor másodvonalban (188–190). T-DM1 adása is szóba jöhet, ha az előző kettőt már alkalmazták.

Negyed- és további vonalbeli terápiák

- Minden olyan HER2-gátló terápia adható, melyre van evidencia és nem került alkalmazásra a korábbi vonalakban.
- A T-DM1 terápiás opció, azzal a megjegyzéssel, hogy T-Dxd utáni progresszió esetén adott T-DM1 hatásosságáról nincs releváns klinikai adat (191) (I,A).

- A T-Dxd erősen előkezelt betegek esetében harmad- és további vonalakban is hatásos terápia, de ennek alkalmazása csak olyan betegeknél javasolt, akik korábban nem részesültek ebben a kezelésben (187, 192–194) (III,A).

- A tukatinib+trastuzumab+kapecitabin kezelési lehetőség, de csak olyan betegeknél, akik korábban nem részesültek ebben a kezelésben (186) (II,A).

- Harmadvonaltól az ADC és TKI optimális szekvenciája nem ismert.

- Terápiás lehetőségek a lapatinib+kapecitabin (195, 196) és a lapatinib+trastuzumab kombináció is, azzal a megjegyzéssel, hogy tukatinib után hatásosságuk valószínűleg kérdéses (188–190).

- Metasztatikus betegségben és HER2-gátlóval többszörösen előkezelt betegeknél terápiás lehetőség a trastuzumab+kemoterápia, mint pl. vinorelbin (ha nem volt elsővonalban), taxán (ha nem volt elsővonalban), kapecitabin, eribulin, liposzomális antraciklin, platina, gemcitabin, vagy metronomikus kemoterápia (4) (II,A).

- HER2-mutáció esetén neratinib adása megfontolandó.

- HR-pozitív/HER2-pozitív betegségben többedvonalban endokrin alapú kezelés is opció lehet (pl. abemaciclib+trastuzumab +/- fulvesztránt) (197) (II,B).

- A margetuximab+kemoterápia (I,C) és neratinib+kapecitabin (I,C) opciók lehetnének, de a terápiáknak nincs EMA-befogadása.

A tripla-negatív emlődaganat (TNBC) (lokálisan előrehaladott vagy metastatatikus) szisztémás kezelése – általános szempontok

A TNBC definíció szerint azt jelenti, hogy az ER és PR nem expresszálódik, és a daganat egyúttal HER2-negatív. Azok a betegségek, ahol az ER és PR is 1–10%, biológiailag közelebb állnak a TNBC-hez, mint a lúminális daganatokhoz, ezért javasolt ezek kezelése a TNBC szerint.

Elsővonalbeli terápia

- Elsővonalban a programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) expresszió és az örökletes BRCA-mutációs státusz ismerete a legfontosabb, mivel lehetővé teszik a kezelési menedzsment optimalizálását. A PD-L1-expresszió meghatározása immunhisztokémiai vizsgálattal történik, a Dako PD-L1 22C3 assay pozitivitás – IHC combined positive score (CPS) ≥ 10 – a pembrolizumabterápia, a VENTANA PD-L1 SP142 assay pozitivitás – IHC immune cell (IC) score $\geq 1\%$ – az atezolizumabterápia potenciális hatékonyságát jelzi.

- PD-L1-pozitív áttétes TNBC elsővonalbeli kezelése

- Amennyiben PD-L1 CPS ≥ 10 , immunterápia+kemoterápia (pembrolizumab+paklitaxel vagy nab-paklitaxel vagy gemcitabin/karboptatin) javasolt elsővonalban

- *de novo* áttétes esetekben,

- lokálisan kiújuló, nem reszekábilis daganatban, vagy

- ha a (neo)adjuváns szisztémás kezelés befejezése után a betegségmentes intervallum hosszabb volt, mint 6 hónap, mert mind progressziómentes, mind teljes túlélési előnnyel jár [198] (I,A).
- Amennyiben a PD-L1 IC score ≥ 1 , az atezolizumab+nab-paklitaxel kombináció egy EMA által törzskönyvezett terápiás lehetőség a progressziómentes túlélési eredmények alapján
 - *de novo* áttétes esetekben,
 - lokálisan kiújuló, nem reszekábilis, vagy
 - a (neo)adjuváns szisztémás kezelés befejezése után a betegségmentes intervallum hosszabb volt, mint 12 hónap [199–201] (II,A).
- Neo/adjuváns immunterápiát követő relapszus esetén a reindukciós immunterápia hatékonyságára vonatkozóan emlődaganatok esetében nem áll rendelkezésünkre tudományos evidencia, de más daganattípusok esetében közölt immunterápiás rechallenge eredményessége alapján ez a megközelítés emlődaganatok esetén is megfontolható [202][§]. Itt is irányadó, hogy (neo)adjuváns szisztémás kezelés befejezése után a betegségmentes intervallum hosszabb legyen, mint 12 hónap.
- Örökletes *BRCA1*-, *BRCA2*-mutációt hordozó (g*BRCAm*) áttétes TNBC elsővonaltali kezelése

PD-L1-negatív esetek:

- Amennyiben előzetesen a beteg már kapott antraciklint (taxánnal – olaparib vagy anélkül – talazoparib), PARP-gátló monoterápia javasolható, mivel szignifikáns progressziómentes túlélési előnnyel jár a standard mono-kemoterápiákhoz képest (platina nem volt alternatíva), jobb életminőség és kedvezőbb mellékhatásprofil mellett [146, 203] (I,A).
- Az örökletes *BRCA*-mutáció talaján kialakult tumorok érzékenyebbek a DNS-károsító citosztatikumokra, leginkább a DNS-keresztbekötést okozó szerekre, így a platinaszármazékokra. A karboplatin egy fázis III-as vizsgálatban hatásosabbnak bizonyult PFS és objektív válaszaráta tekintetében, mint a docetaxel, mely alapján ismert örökletes *BRCA*-mutációt hordozóknál a platinatartalmú kezelés is választható elsővonaltali kemoterápiás opció (I,B).
- A PARP-inhibitor preferált. Direkt összehasonlító adat a PARP-gátlók és a platinaszármazékok között ugyan jelenleg nem elérhető, de a készítmények hatékonyságát, mellékhatásprofilját, tolerálhatóságát és az életminőségre vonatkozó adatokat figyelembe véve a PARP-gátló terápia preferált.

PD-L1-pozitív esetek:

- Az optimális szekvenciára (immun-+kemoterápia/PARP-gátló) vonatkozóan nem áll rendelkezésünkre tudományos bizonyíték, azonban az immun-+kemoterápia kombinációval igazolt teljes túlélési előny alap-

ján a legtöbb beteg esetében az immun-+kemoterápia preferált a PARP-gátlóval szemben elsővonaltan, a PARP-gátló későbbi vonalra pozicionálható.

- Csírasejtes *PALB2*- és szomatikus *BRCA*-mutáció esetén, egy fázis II-es vizsgálat eredményei alapján, a PARP-gátló olaparibkezelés elfogadható terápiás opció [70] (II,B).
- PD-L1-negatív és *BRCA1/2* negatív helyzetben különböző kemoterápiák adása javasolt, elsősorban monoterápiában szekvenciálisan (kivéve viszcerális krízis esetét, akkor kombinációban). Bevacizumabbal történő kiegészítés csak PFS-előnyt ad.

Az adjuváns terápiát követő korai relapszus kérdése áttétes TNBC-ben

Az adjuváns terápiát követő korai relapszus (DFI $\leq$ 12 hónap) kifejezetten rossz prognózissal társul. Mivel ez a betegcsoport a klinikai vizsgálatokban alulreprezentált, az optimális kezelési stratégiára vonatkozó evidenciák csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésünkre. A betegek jelentős része antraciklin-, taxán-, és platinaalapú kemoterápia+pembrolizumab kezelést követően és/vagy adjuváns kapecitabinterápia után progrediál, amely nagymértékben szűkíti a terápiás lehetőségeket. Korai relapszusban elsősorban szacituzumab-govitekán adását javasoljuk. Ha a betegségmentes intervallum 6–12 hónap és PD-L1 CPS $\geq$ 10, a pembrolizumab+kemoterápia (preferált gemcitabin/karboplatin) is lehetséges választás. Örökletes *BRCA1/2* mutációt hordozó esetekben, amennyiben a beteg az adjuváns szakaszban olaparibterápiában nem részesült, PARP-gátló választható.

Másodvonaltali terápia

- A fázis III-as ASCENT vizsgálatban a szacituzumab-govitekán mind a PFS, mind az OS tekintetében szignifikánsan hatásosabb volt, mint a mono-kemoterápiák. Ezért azoknál a betegeknél, akiknek a daganata legalább két vonalban alkalmazott szisztémás kezelésre progrediált, melyek közül legalább egy vonal terápiát áttétes emlődaganat miatt kaptak, a preferált másodvonaltali kezelés a szacituzumab-govitekán [204] (I,A). Hatékonysága HER2-low és HER2-zéró betegek alcsoportjában konzisztens.

Harmad- és további vonaltali terápia

- HER2-zéró áttétes TNBC: a metasztatikus emlőrák kemoterápiás kezelése kapcsán megfogalmazott általános szempontoknak megfelelő kemoterápia választható (pl. kapecitabin, eribulin, vinorelbin, gemcitabin, karboplatin).
- HER2-low típusú áttétes daganatok:
 - Azokban az esetekben, ahol a HER2 receptor kimutatható (HER2-low) a DESTINY Breast04 vizsgálat eredménye alapján T-DXd szintén túlélési előnyt (PFS és OS) jelent. A vizsgálati populáció kisebb részét tették ki a TNBC-s betegek, ezért a szacituzumab-

govitekán erősebb evidenciával bír [161]. A vizsgálatban ugyan a tripla-negatív emlődaganatos betegek száma alacsony volt (60 beteg), az alcsoportelemzés a teljes vizsgálati populációval konzisztens PFS- és OS-eredményeket mutat, ezért HER2-low áttétes TNBC kezelésében másod- és többedvonalban ajánlott kezelési lehetőség [161] (I,B).

- Olyan esetben, amikor g*BRCA*-mutáció ismert, a daganat HER2-low, és a páciens még nem részesült PARP-gátló kezelésben, a T-Dxd részesítendő előnyben a teljes túlélési előny miatt.

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 a palliatív csontmódosító kezelés [205].

- Biszfoszfonátok (pamidronát, klodronát, 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, ibandronsav: 3 havonta) kötelező. Az aktuális dózist a mindenkori vesefunkciós értéknek megfelelően kell megválasztani.
 - Időszakosan – a képzővizsgálatokkal párhuzamosan – az ionszintek (kalcium, magnézium, foszfor) ellenőrzése is javasolt.
 - A kezelések mellé megfelelő D3-vitamin- (600–800 NE/nap, téli hónapokban 2000 NE/nap) [206, 207] és kalciumpótlás (napi 500–1000 mg a diétától függően; napi szükséglet 1000–1200 mg) szükséges a hipokalcémia elkerülése céljából [208]. Célszerű az albuminnal korrigált kalcium értékének figyelembevétele. A D-vitamin (≥ 4000 NE/nap) és kalcium túladagolása hátrányos hatásokkal járhat.
 - A zoledronsav a pamidronáthoz képest 20%-kal csökkenti a csontrendszeri események következményeinek (patológiás törés, harántlézió, a csont besugárzásának vagy műtétének szükségessége) kockázatát és a rövid infúziós idő sokkal kényelmesebb kezelés a beteg számára.
 - Az orális ibandronát az iv. adagoláshoz képest kevésbé csökkenti a csontrendszeri események rizikóját, de mindenképpen késlelteti az első csontrendszeri eseményig eltelt időt.
 - A háromhavonta^s alkalmazott zoledronsav-kezelés egyenértékűnek tekinthető a standard havi kezeléssel (I,B). Az iv. biszfoszfonátkezelés alkalmazása kezdetben havonta (első 3–6 hónapban), majd később 3 havonta lehetséges opció (V).

• Csontmetasztázisok esetén további terápiás lehetőséget jelent a RANK- (receptor activator of nuclear kappa-B) ligandum gátlása.

- A denoszumab hatékonyabbnak bizonyult a csontrendszeri események megelőzésében, mint a zoledronsav.
- Alkalmazása (szubkután injekció) kényelmesebb, mint a biszfoszfonátoké, különösen akkor, ha a beteg nem részesül egyéb intravénás kezelésben.
- A denoszumab súlyos vesekárosodás esetén is alkalmazható, de mivel ilyenkor nagyobb a hipokalcémia kockázata, az adagolás fokozott figyelmet igényel.
- A denoszumab csak havonta adagolható, ritkább alkalmazásnak nincs klinikai haszna.

• Javasolt a zoledronsav- vagy a denoszumabkezelést megkezdeni akár tünetmentes páciensek esetén is a csontmetasztázis diagnózisa után. Mindkettő jól kombinálható egyéb antitumorális szerekkel.

• Míg a zoledronsav- (ibandronsav-, pamidronát- stb.) kezelés esetén az alkalmazási előírás megadja a kreatinin-clearance értékétől függő adagolást, addig a denoszumab esetén megengedőbb. A vesekárosodás mértékének növekedésével nő a hipokalcémia kialakulásának kockázata és a társuló parathormonszint-emelkedés mértéke. Ezen betegek esetében a kalciumszint rendszeres ellenőrzése különösen fontos.

• A rendszeres kezelés során az állcsontnekrozis kialakulásának kockázata létező probléma, melyre gondolni kell. A biszfoszfonát- vagy denoszumabkezelés megkezdése előtt fogászati vizsgálat szükséges, és az esetleges góccok szanálását a kezelés megkezdése előtt kell elvégezni.

• Malignus betegséghez társuló hiperkalcémia fennállta esetén a biszfoszfonátterápia a választandó kezelés és intravénásan kell alkalmazni.

• Az adjuvánsan alkalmazott, csontanyagcserére ható terápiák közül a biszfoszfonátok adjuváns alkalmazása^s (pl. félélévente zoledronsav vagy ibandronsav) akár természetes, akár LHRH-agonista adásával elért posztmenopauzában lévő betegeknél javítja a betegségmentes túlélést, áttétmentes túlélést és a teljes túlélést, csökkenti a csontáttétek előfordulását, különösen nagy kockázatú betegségben [205] (I,A).

• Endokrin terápia mellett javasolt oszteodenzitometria időszakos végzése. Az oszteoporózis kezelésében alkalmazott denoszumab hatását hasonló indikációban igazolni nem sikerült, így az endokrin terápia mellett kialakuló csontvesztés kezelésére nem ajánlott [209, 210].

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.

A HER2-negatív daganatokban PARP-gátlók adására is van lehetőség mind korai, mind áttétes betegség esetén.

A legtöbb emlődaganat, mely *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 luminális B-szerűek. A *BRCA*-asszociált tumorok genomja a tumorszuppresszor gének hibája, a DNS-repair mechanizmus deficiens volta miatt instabillá válik.

- A hiba talaján kialakult tumorok érzékenyebbek a DNS-károsító citosztatikumokra, leginkább a DNS-kecszkötést okozó szerekre, így a platinaszármazékokra.

- A platinaszármazékok aktivitását mind retrospektív, mind randomizált neoadjuváns vizsgálatok bizonyították. Ciszplatin-monoterápiával 60% feletti komplett patológiai remissziót lehetett igazolni [211].

- A hibajavító PARP mechanizmus gátlására kifejlesztett PARP-inhibitorok (olaparib, iniparib, talazoparib, veliparib, niraparib) alkalmazása PFS-előnyvel jár standard kemoterápiához képest [212] (I,B).

Ajánlás:

- A betegek adjuváns/neoadjuváns kezelése a kockázati besorolás alapján történik az irányelv vonatkozó részében leírtak szerint. Nagy kockázatú korai daganatnál az egyéves adjuváns olaparibterápia a teljes túlélés javulását hozta az OlimpiA vizsgálatban [59, 60, 213]. Nagy kockázatúnak határozták meg az OlimpiA vizsgálatban:

○ TNBC daganatban

- neoadjuváns kemoterápia esetén: reziduális daganat a műtét idején (nem cPR),
- adjuváns kemoterápia esetén pT $\geq$ 2 cm vagy pN+;

○ HR+ daganatokban neoadjuváns kemoterápia után nem pCR és a CPS&EG pontszámnak $\geq$ 3-nak kell lennie (7. táblázat).

- Metasztatikus hormonérzékeny daganat esetében az elsővonalban standard endokrin terápiai algoritmus (CDK4/6 gátló+ET) alkalmazandó (OS-előny!). Áttétes tripla-negatív daganatban, ha a PD-L1 pozitív, immun-kemoterápia az első választandó (OS-előny). Az említett lehetőségeket kiegészítik a HR-negatív és -pozitív alcsoportban egyaránt alkalmazható PARP-inhibitorok, melyek a rendelkezésre álló adatok alapján kemoterápia előtt hatékonyabbak [211, 213–215].

- Akár korai, akár előrehaladott betegségről van szó, lehetőség szerint a betegek klinikai vizsgálatban való kezelése javasolt.

A férfi emlőrák szisztémás kezelése

A férfiak emlőrákja a női emlőrákhoz képest ritkán, 1:100 arányban jelentkezik. A betegség alacsony gyakorisága miatt külön terápiai ajánlások nincsenek, a szisztémás kezelés alkalmazásában ezért hasonló elveket követhetünk, mint a női emlőrák esetén. Ugyanakkor, az utóbbi néhány évben egyre

7. TÁBLÁZAT. A CPS&EG pontszám meghatározása

Jellemző		Pontszám
Kiindulási stádium (kezelés előtt)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patológiai stádium (műtét során)	0/I	0
	IIA–IIIB	1
	IIIC	2
ER	pozitív	0
	negatív	1
Grade	1–2	0
	3	1

több adat szól amellett, hogy a férfi emlőrák nem ugyanaz a betegség, mint a női emlőrák [216–223].

Férfi emlőrákokban a *BRCA1*-mutáció előfordulási gyakorisága 1–5%, míg a *BRCA2*-mutációk előfordulási gyakorisága 5–10% és a mutáció jelenléte rosszabb prognózist jelent [220]. Minden esetben javasolt a genetikai vizsgálat. A betegkövetés során gondoljunk arra, hogy a *BRCA*-mutáció hajlamosít egyéb daganat, pl. prosztaták és hasnyálmirigy-rák kialakulására is!

Ajánlás:

- A korai daganat szisztémás terápiaja során (neo)adjuváns kemoterápiás kezelés a női emlőrákhoz hasonló elvek alapján választandó. HER2-pozitív daganatnál ugyanúgy javasolt az 1 éves (perioperatív) trastuzumabkezelés adása, mint nőknél (IV).

- A férfi emlőrákok döntő többsége hormonérzékeny daganat, így az adjuváns kezelés egyik sarkalatos része az endokrin terápia. Továbbra is az 5 év adjuváns tamoxifen a standard kezelés, azonban az ATLAS vizsgálat [224] pozitív adatai alapján 5+5 év kiterjesztés alkalmazható nagy kockázatú esetekben. Adjuváns tamoxifenterápia 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, a monoterápia hatékonyságát alátámasztó megfelelő evidenciák hiányában. Tamoxifen-intolerancia vagy -kontraindikáció (pl. fokozott véralvadékonyság) esetén mérlegelhető aromatázgátló adása, de ekkor LHRH-analóggal szükséges kombinálni.

- Az előrehaladott, metastatikus betegség szisztémás terápiaját 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, de az újabb klinikai vizsgálatok egyre inkább megengedik férfiak bevonását is.
 - Hagyományosan a standard elsőként választandó készítmény a tamoxifen, mellette több mint 80%-os válaszadási arány várható. 12 hónapot meghaladó DFI vagy *de novo* áttétes betegség esetén ez az elsőként választandó endokrin terápia [4].
 - 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 orhiektómiával) kombinálva.
 - Az ABC5, majd 6-7 konszenzuskonferencia ajánlása alapján férfi emlőrák esetében is javasoltak a célzott terápiák (CDK4/6 gátló, PIK3-gátló, mTOR-gátló, PARP-gátló) a női emlődaganathoz hasonló módon.⁵ Ezen készítmények alkalmazásának egy része hazánkban jelenleg off-label kezelésnek minősül, így gyógyszerhatósági és finanszírozói engedélyhez kötött.
 - Megjegyzendő, hogy tamoxifen nem kombinálható ribociklilbellel a QT szakasz megnyúlásának veszélye miatt.
 - Amennyiben van elérhető klinikai vizsgálat, szorgalmazni kell a férfi páciensek részvételét.
 - Endokrin terápia adandó mindaddig, amíg a daganat hormonrezisztenssé/inszenzitívá nem válik.
- Férfi emlőrák esetében is elfogadott, hogy viscerális krízis, hormonrezisztencia, -inszenzitivitás esetén, vagy HR-negatív daganat esetén kemoterápia adása szükséges. Elvei ugyanazok, mint női emlődaganatban.
- HER2-pozitív emlőtumorban HER2-gátló terápiás kombináció adása javasolt, hasonló elvek alapján, mint nőknél.

Az okkult emlőrák szisztémás kezelése

Az okkult emlőrák megjelenhet axilláris nyirokcsomóáttét formájában (ez a leggyakoribb forma) vagy ritkább esetben egyéb távoli metasztázis formájában (hasüregi szervekben és nyirokcsomókban, csepleszinfiltráció formájában stb.). Utóbbi esetek elsősorban lobuláris emlődaganatra jellemzők, és ugyanúgy nem mutatható ki az emlőkben primer tumor részletes vizsgálatokkal sem, mint az axilláris megjelenésű okkult emlőráknál. Utóbbi eseteket az immunfenotípus alapján metasztatikus protokoll szerint kell kezelni.

- Az izolált axilláris nyirokcsomóáttétek formájában megjelenő esetek kezelése megegyezik a lokoregionális vagy a lokoregionálisan előrehaladott betegség kezelésével,

fenotípus függvényében neoadjuváns kezelést követően műtét és sugárterápia, majd megfelelő adjuváns kezelés.

- Ha az ER/PR szint magas és az osztódási ráta alacsony, úgy érdemes endokrin terápiát választani.
- Viscerális krízis esetén kemoterápia adása javasolt.
- Igazolt HER2-pozitivitás esetén HER2-gátló kezelés adása is javasolt, melynek szabályai megegyeznek a korábbiakban írottakkal.

Az oligometasztatikus betegség kezelése

- Oligometasztatikus emlődaganat definíció szerint maximum 5 metasztázis meglétét jelenti, melyek nem feltétlenül egy szervben találhatók meg, és nincs nem körülírt daganatos terjedés (pl. savós hátyán vagy agyburkon). Újabb irodalmi adatok szerint a *de novo* és recidív oligometasztatikus betegség különálló entitás. A *de novo* IV. stádiumú emlődaganatok között az oligometasztatikus betegség prognózisa jobb és ebben az esetben minden terápiás modalitással élni kell a kezelés során, mivel egyes esetekben a kezelés kuratív lehet.

- Kimutatására PET/CT vagy teljestest-MR javasolt.
- Az ellenoldali axillában megjelenő áttétes nyirokcsomók alapvetően IV. stádiumú betegséget jelentenek, de korábbi ipszilaterális műtét megváltoztathatja a nyirokelvezetést, így az ellenoldalon is megjelenhetnek kóros nyirokcsomók. Ebben az esetben kuratív célú is lehet a kezelés.
- Az NRG-BR002 vizsgálatban 125 beteg bevonásával a metasztázisok (maximum 4 db) lokális sugárkezelése vagy műtét nem javította a kezelés eredményességét [225]. Egyelőre rutinszerűen nem javasolt az oligometasztázisok lokális ellátása.
- Szisztémás kezelés, elsősorban célzott kezelés mellett jelentkező oligoprogresszió esetén a progrediáló lézió(k) lokális ellátása megfontolandó, ha ezzel a célzott kezelés folytatható. Oligoprogresszió esetén biopszia megfontolandó, ha kivitelezhető.

Filloid 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 lágyszarkóma-protokoll szerint.

Emlőrák terhesség és szoptatás alatt

Terhességi emlőrák

A terhességi emlőrák kezelése viszonylag ritka indikáció [226]. A fiatalkori emlőrákok incidenciájának növekedésével és a gyermekvállalás későbbi életkorra való tolódásával a terhességi emlőrák gyakoribb megjelenésével lehet számolni. Ebben a betegcsoportban randomizált klinikai vizsgálatokat nem lehet végezni, így a betegség kezelésére nincs vagy kevés az evidencia. Az emlőrák kezelésében elért eredményeket nem lehet mindig alkalmazni a terhességi emlőrák kezelésében, mivel itt mind a beteg, mind a magzat érdekeit figyelembe kell venni. A terhességi emlőrák csoportjába

a terhesség alatt vagy a posztpartumban 1 éven belül diagnosztizált betegségeket sorolják. Epidemiológiai, klinikai és biológiai adatok alapján a terhesség alatti emlőrákot és a posztpartumban diagnosztizált betegséget külön entitásként kell kezelni [227–229] (III).

Diagnosztika

Terhességi emlőrákban az elsődleges diagnosztikai módszer az ultrahang a primer tumor és a regionális nyirokcsomók állapotának felmérésére, melynek szenzitivitása és specifitása magas [230].

- Mivel semmilyen tumor kiterjedését nem lehet mamográfia nélkül megállapítani, így annak elvégzése terhesség mellett is kötelező. A sugárvédelmi szabályok betartásával sugármennyisége károsodást nem okoz a magzatnak, még az első trimeszterben sem [radiológiai munkacsoporttal egyeztetett álláspont].

- A szövettani vizsgálat elengedhetetlen, core-biopszia elvégzése szükséges. A terhesség fennállásáról a patológust tájékoztatni kell. A nyirokcsomók preoperatív állapotának pontosabb megítélése core-biopsziával vagy aspirációs citológiai vizsgálattal lehetséges [231].

- Emlő-MR 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 beteg klinikai állapota szükségessé teszi. Országunként és kontrasztanyagtípusonként jelentős különbségek állnak fenn, ezért mindig a hatályos gyógyszerelőírások a követendők.

- A szisztémás staging elsődleges vizsgálata a mellkasröntgen és hasi ultrahang. Ha nem egyértelműek a leletek, vagy a metasztázisnak magas a kockázata, abban az esetben nem kontrasztos MRI (gerinc, medence és máj) és mellkasi CT elvégzése szükséges (III).

- A vizsgálatok indikációját a tumor stádiumára és a hisztopatológiai leletre kell alapozni. A kivizsgálást minden esetben a radiológussal történő konzultáció alapján kell végezni. A legtöbb korai stádiumú emlőrák esetében a nagyon részletes stagingvizsgálatokból a betegeknek nem származik előnye.

- Alacsony dózisu PET/CT és csontszcintigráfia csak szelektált esetekben és másodvonalbeli vizsgálatokként javasoltak.

- Sürgősségi eseteknél, pl. tüdőembólia gyanújánál a mellkasi CT-angiográfia elvégezhető a sugárvédelmi szabályok betartásával, mert nem jelent veszélyt a sugárterhelése a magzatra [radiológiai munkacsoporttal egyeztetett álláspont].

Rizikóbecslés és genomikai vizsgálat a HR+ HER2-negatív emlőrákban

Premenopauzális HR+ HER2-negatív emlőrákban a genomikai vizsgálat (Oncotype DX) prediktív szerepe nem teljesen tisztázott, ez különösen érvényes a terhességi emlőrákra.

- Terhességi emlőrákban nyirokcsomó-negatív és ER+ esetekben megfontolandó genomikai vizsgálat elvégzése, azonban a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy erre vonatkozóan nincs magas szintű evidencia és a tesztnek bizonyos korlátai lehetnek.

- Genomikai vizsgálat elvégzése terhességi emlőrákban nyirokcsomó-negatív és ER+ esetekben javasolható, de kimondottan az alacsony rizikó kimutatására, ahol csak endokrin terápia javasolt [232] (III).

Kemoterápia

- A kemoterápia az első trimeszterben ellenjavallt. Az első trimeszterben a kemoterápia halasztásának döntését, ennek a második trimeszterben történő megkezdését a magzat előnye/anya rizikója alapján kell meghozni (V).

- Kemoterápia a második és a harmadik trimeszterben alkalmazható. A standard neo/adjuváns antraciklin vagy taxán adható ugyanúgy, mint a nem várandós emlőrákos betegeknél.

- A 35. hét után 3 heti adagolásban kemoterápia nem javasolt annak érdekében, hogy a szülés előtt legyen elegendő idő mind a maternális, mind a magzati csonvelő regenerációjára. Heti kemoterápia folytatható közel a szülésig.

- A terhesség miatt a dózis redukciója nem javasolt, a standard kemoterápiás dózist kell alkalmazni, melynek dózisait az aktuális súlyra kell kiszámítani [226, 233] (V). A szülés után pár nappal már folytatható a kemoterápia, császármetszés után a panaszmentes betegnél 7 napot kell várni a kemoterápia megkezdéséig.

Tripla-negatív emlőrák

- Immunterápia (immunellenőrzőpont-gátlók, PD-1- és PD-L1-inhibitorok) nem adható a terhesség alatt. Immunterápia csak szülés után alkalmazható [234, 235] (V).

- Ciszplatin helyett a karboplatin a választandó platina, mivel kedvezőbb a főtáls toxicitása. Ciszplatin esetében az ototoxicitás gyakoribb azoknál a gyerekeknél, akik antenátalisan ennek a platinának lettek kitéve. A karboplatin és heti paklitaxel alkalmazható terhesség alatt.

- Terápiás választás lehet a 4. széria antraciklin, majd karboplatin+heti paklitaxel.

Kemoterápia áttétes betegségben

- A kemoterápia típusát a tumor biológiája és a betegség aktuális disszeminációja szerint kell meghatározni.

- A második trimesztertől antraciklin, paklitaxel +/- karboplatin alkalmazása javasolt. A vinorelbin kevésbé ajánlott. Az antraciklin ellenjavallata esetén elsővonalbeli kezelésként heti paklitaxel adható [236] (V).

Endokrin terápia, PARP-, CDK4/6 inhibitor és HER2-gátló kezelés

Endokrin terápia [237], PARP-gátlók [238], CDK4/6 inhibitor [234], HER2-ellenes terápia (beleértve az ADC-t is) nem javasolt terhességben (V).

Granulocitastimuláló faktorok (G-CSF)

Terhesség alatt rövid vagy hosszú hatású G-CSF alkalmazható, ha klinikailag indokolt [239] (V). Elsősorban olyan kemoterápiát kell választani, mely adásához nem szükséges G-CSF.

Antiemetikumok és szteroidok

- Ondanszetron, metoklopramid és szteroid alkalmazható a hányinger és hányás megelőzésére, illetve kezelésére.
- A szteroidok közül a metilprednizolon, a prednizolon és a hidrokortizon a választandó szer. Betametazon és dexametazon nem javasolt.
- Az aprepitant és az antipszichotikus olanzapin csak kivételes esetben kerülhet alkalmazásra a szerek lehetséges előnyeinek és hátrányainak ismertetése után (V).

Műtét, sugárkezelés

- Műtét bármely trimeszterben végezhető, melyet már a 25. hét után is el lehet végezni, de a helyszínen kell lennie nőgyógyásznak és perinatális specialistának, felkészülve egy esetleges koraszülésre.
- Az emlőműtét elsődlegesen masztektómia legyen, mivel a várandósság ideje alatt sugárkezelés nem adható.
- 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 sebészeti kezelésnek. Klinikailag negatív axilla esetén őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégezhető, de csak a 30. hét után [240]. Elfogadott a masztektómia utáni primer rekonstrukció (V).
- A terhesség alatt a sugárkezelés kontraindikált.

Onkofertilitás

A fertilitás kérdése reproduktív korban lévő daganatos betegeknél egyre inkább előtérbe kerül. Az emlőrák daganatellenes kezelésekként történő ellátását követően a fertilis korban lévő nőknek csupán 9,7%-a lesz várandós [41, 241].

Az ESMO 2020-as, onkofertilitással kapcsolatos irányelve szerint [242] „minden reproduktív korban lévő daganatos betegnek a lehető legkorábban meg kell adni az onkofertilitási tanácsadást a kezelési program megtervezése során, függetlenül attól, hogy a betegsége milyen stádiumban van” (III,A).

A tanácsadás során ki kell térni arra, hogy:

- a betegnél jelen van-e, vagy vélhetően a jövőben jelen lesz-e a gyermekvállalás igénye,
- milyen a páciens egészségi állapota és prognózisa,
- mi a javasolt terápiának a termékenységre és az ivarmirigy működésére gyakorolt lehetséges hatása,
- mekkora a jövőbeli fogantatás esélye és milyen a terhesség várható kimenetele [8. táblázat].
- Tájékoztatást kell adni a hatékony fogamzásgátlás módszereiről is az aktív kezelés folyamata során.

8. TÁBLÁZAT. A tanácsadás során az alábbiakat tekintsük át/beszéljük meg:

A gonádokat érintően	• a herék, illetve a petefészkek státusa • a germinális szövet károsodása • a germinális rezerv csökkenése
A beágyazódást, kihordást befolyásoló tényezők	• a méh és méhnyak státusza • méhnyálkahártya vastagsága (elvékonyodottsága) • az anamnézisben korábbi méhnyak-elégtelenség, vetélések, koraszülés
A hormonális szabályozást befolyásoló tényezők	• hipotalamusz-hipofízis tengely működésének károsodása • hormonális diszfunkció lehetősége • centrális amenorrea lehetősége
Életkor, nem, genetikai háttér	• fertilitási események
Mentális és érzelmi állapot	
Társult betegségek	

Ahhoz, hogy a betegek teljes mértékben megértsék a kezeléssel összefüggő gonadotoxicitás kockázatát, felvilágosítást kell adni, még akkor is, ha a diagnózis felállítása során nem fogalmazzák meg a jövőbeli gyermekvállalási vágyukat.

Az onkofertilitási tanácsadást egyénre szabottan kell elvégezni a beteggel/párral, fókuszálva a betegséggel/kezeléssel kapcsolatos tényezőkre. Írásbeli információkat és/vagy online forrásokat kell biztosítani minden beteg számára, amikor csak lehetséges, és ezeket rögzíteni kell az egészségügyi dokumentációban. Mivel a fenti kérdések egy része rutin onkológiai vizsgálat keretén belül nem végezhető el, így optimális, ha az onkofertilitási ellátás ún. asszisztált reprodukciós centrumban (ARC) történik. A fertilitásprezervációs ellátásra nincs várólista, soron kívül, azonnal kell fogadni a betegeket.

Emlőrákos férfi- és nőbetegeknél egyaránt beszélni kell a fertilitás megőrzésének kérdéséről.

- Férfiak esetében tájékoztatást kell adni a magasabb genetikai károsodás kockázatáról a daganatellenes terápiát követően, és annak megkezdése előtt javasolni kell az on-dóminta, szükség esetén a hereszövet fagyasztva tárolását. A GnRH-analóg kezelés nem alternatívája a fertilitásmegőrző módszereknek.

- A nőknél alkalmazott fertilitásmegőrzés számos bevált módszere magában foglalja a szabályozott petefészkek-stimulációt és a petesejtek visszanyerését, az embrió és petesejtek fagyasztását. Fontos ismerni, hogy sürgős esetekben a fertilitási prezerváció céljából végzendő stimuláció bármikor – gyakorlott szakember által! – elkezdhető. A mai technikák lehetővé teszik, hogy a follikuláris és a luteális fázisban is el lehessen végezni petefészkek-stimulációt (ún. DuoStim).

A daganatellenes terápiák esetében kialakulhat ivarmirigy-elégtelenség és infertilitás, de a készítmények esetében ún. küszöbérték nem adható meg, ezért mindenkinél, aki daganatellenes kezelést kap, potenciálisan számolni kell a kezelés okozta gonadotoxicitással (V,A). Az egyes készítményeknél eltérő, hogy nagyon alacsony/alacsony/közepes/magas rizikót jelent-e alkalmazásuk a korai petefészek-elégtelenség kialakulásában.

- Nagy általánosságban elmondható, hogy az alkalmazott készítmények (vagy kombinációk) mellett az életkor is befolyásolja az infertilitás kialakulásának valószínűségét.

- Az immunellenőrzőpont-gátlókkal kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Valószínűleg az ICI-kezelés kevés hátrányos hatással bír a várandósságra [243, 244], az irányelvek legalább 3–5 hónapnyi szünetet javasolnak ICI-kezelés után egy esetleges várandósság vállalásáig.

- A GnRH-analóg-kezelés a szisztémás rákellenes terápia során mérsékelten növeli a terhesség esélyét és csökkenti a petefészek-elégtelenség kockázatát. Alkalmazásuk azonban ellentmondásos, nincsenek meggyőző klinikai vizsgálatok, ugyanakkor a GnRH-analógokkal létrehozott amenorrea lehetőségét kínál azoknak a betegeknek, akiknek nincs idejük petesejtük tárolására.

Ajánlás:

- Emlőrákos betegnél a reprodukív korban lévő nőknek a legkorábban meg kell ajánlani az onkofertilitási tanácsadást, függetlenül a betegség stádiumától és attól, hogy a beteg jelzi-e gyermekvállalási tervét.

- A korai HR-pozitív HER2-negatív betegeknek szakmailag elfogadott a gyermekvállalás legalább 18 hónapos endokrin kezelést követően, az egyébként meglévő relapszusrizikót figyelembe véve. Ugyanakkor nincsenek adatok a terhesség időzítésére a korai TNBC és HER2-pozitív betegeknek, illetve az áttétes betegek tanácsadása nincs standardizálva – az ilyen ritka, tartós remisszió esetében egyedi mérlegelés alapján történik a döntés.

- Az onkofertilitás kérdését nő és férfi betegek esetében is át kell beszélni.

- Az ellátás asszisztált reprodukciós centrumokban történjen, ahol nincs várólista, a beteget azonnal fogadják.

Köszönetnyilvánítás. A szerzők megköszönik Prof. Dr. Kahán Zsuzsanna és Dr. Pikó Béla munkáját, amelyet a jelenlegi dokumentum véleményezésében és a korábbi dokumentumok kidolgozásában végeztek.

IRODALOM

- Horváth Zs, Boér K, Dank M, et al: Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai irányelvek. *Magy Onkol* 64:348-368, 2020
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1674, 2019
- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer, Version 1.2025 – January 31, 2025
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al: 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 76:103756, 2024
- Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, et al: Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 34:970-986, 2023
- Yi M, Huo L, Koenig KB, et al: Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 25:1004-1011, 2014
- Choong GMY, Hoskin TL, Boughey JC, et al: The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10%) early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 42(16_suppl):513, 2024
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 28:2784-2795, 2010
- Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN: Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 25:1783-1785, 2018
- 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* 387:849-856, 2016
- Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al: Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent recurrence in breast noninvasive neoplasia: a 10-year follow-up of TAM-01 study. *J Clin Oncol* 41:3116-3121, 2023

- Narod SA, Ahmed H, Sopik V: Wherein the authors attempt to minimize the confusion generated by their study „Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ” by several commentators who disagree with them and a few who don’t: a qualitative study. *Curr Oncol* 24:e255-e260, 2017
- O’Keefe TJ, Chau H, Harismendy O, et al: Risk factors for breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ diagnosis differ from those for invasive recurrence. *Surgery* 173:305-311, 2023
- Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM: Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 19:230, 2019
- 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. *Syst Rev* 7:142, 2018
- 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 Technol Assess* 23:1-328, 2019
- 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* 5:e005576, 2015
- 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 Res* 19:58, 2017
- 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* 107:800-807, 2012
- 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 Res* 12:R1, 2010
- Cvetanovic AS, Lambertini M, Punie K, et al: Pharmacological methods for ovarian function and fertility preservation in women with cancer: A literature review. *Oncol Res* 32:1309-1322, 2024
- Boutas I, Kontogeorgi A, Koufopoulos N, et al: Breast cancer and fertility preservation in young female patients: a systematic review of the literature. *Clin Pract* 13:1413-1426, 2023
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al: Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 376:2147-2159, 2017

24. Lyseng-Williamson KA: Trastuzumab emtansine: a review of its adjuvant use in residual invasive HER2-positive early breast cancer. *Drugs* 80:1723-1730, 2020
25. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al: Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 380:617-628, 2019
26. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al: Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 100:1380-1388, 2008
27. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al: LBA14 Impact of age, recurrence score (RS) and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): Analysis of ADAPT and ADAPTCycle trials. *Ann Oncol* 33(Suppl. 7):S1382-S1383, 2022
28. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al: Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. *J Clin Oncol* 36:1396-1404, 2018
29. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al: TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 38:4274-4282, 2020
30. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al: Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol* 2:322-329, 2016
31. Adams SC, Rivera-Theurel F, Scott JM, et al: Cardio-oncology rehabilitation and exercise: evidence, priorities, and research standards from the ICOS-CORE working group. *Eur Heart J*, 2025, doi: 10.1093/eurheartj/ehaf100
32. Hibler EA, Kauderer J, Greene MH, et al: Bone loss after oophorectomy among high-risk women: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Menopause* 23:1228-1232, 2016
33. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al: Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 379:122-137, 2018
34. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al: Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003370, 2009
35. 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* 38:1293-1303, 2020
36. Pagani O, Regan MM, Francis PA, et al: Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 371:1358-1359, 2014
37. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al: Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 371:107-118, 2014
38. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al: Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 41:1376-1382, 2023
39. 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* 34:2221-2231, 2016
40. 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. *Ann Oncol* 28:2225-2232, 2017
41. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al: Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med* 388:1645-1656, 2023
42. Ribnikar D, Sousa B, Cufer T, et al: Extended adjuvant endocrine therapy - A standard to all or some? *Breast* 32:112-118, 2017
43. van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG: Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 19:26, 2018
44. 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* 37:423-438, 2019
45. 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 Surg* 7:449-457, 2018
46. Gray R: 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* 79(4_Suppl): Abstr GS3-03, 2019
47. Pala L, De Pas T, Pagan E, et al: Tailoring the optimal duration of the extended adjuvant endocrine therapy in patients with early-stage breast cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast* 69:258-264, 2023
48. He P, Li J, Chen M, et al: Comparative efficacy and safety of extended adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 203:13-28, 2024
49. Petrelli F, Cavallone M, Dottorini L: 10 years or less of extended adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* 193:113322, 2023
50. Tesch ME: Precision medicine in extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 35:453-460, 2023
51. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al: Prognostic implications of risk definitions from the monarchE and NATALEE trials. *J Natl Cancer Inst* 117:1198-1208, 2025
52. Fasching PA, Hack CC, Nabieva N, et al: Prognostic impact of selection criteria of current adjuvant endocrine therapy trials NATALEE and monarchE in postmenopausal HRpos/HER2neg breast cancer patients treated with upfront letrozole. *Eur J Cancer* 209:114239, 2024
53. Fleming GF, Pagani O, Regan MM, et al: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 33:658, 2022
54. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38:3987-3998, 2020
55. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al: Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24:77-90, 2023
56. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol* 33:616-627, 2022
57. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, et al: A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol* 36:149-157, 2025
58. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al: Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 390:1080-1091, 2024
59. Ganz PA, Bandos H, Spanic T, et al: Patient-reported outcomes in OlympiA: A phase iii, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib in gBRCA1/2 mutations and high-risk human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 42:1288-1300, 2024
60. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al: Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 33:1250-1268, 2022
61. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 384:2394-2405, 2021
62. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, et al: Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: ASCO-OH (CCO) guideline update. *J Clin Oncol* 40:787-800, 2022
63. Hickey BE, Francis DP, Lehman M: Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005212, 2013
64. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334:1356-1361, 1996
65. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al: Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*:62-66, 2001
66. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358:1663-1671, 2008
67. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al: Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol* 31:3197-3204, 2013
68. Bines J, Earl H, Buzaid AC, et al: Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol* 25:1079-1085, 2014
69. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combi-

- nation chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003
70. Matikas A, Papakonstantinou A, Loibl S, et al: Benefit from dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: subgroup analyses from the randomised phase 3 PANTHER trial. *Lancet Reg Health Eur* 49:101162, 2025
 71. Geyer CE Jr, Blum JL, Yothers G, et al: Long-term follow-up of the anthracyclines in early breast cancer trials (USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). *J Clin Oncol* 42:1344-1349, 2024
 72. de Gregorio A, Janni W, Friedl TWP, et al: The impact of anthracyclines in intermediate and high-risk HER2-negative early breast cancer—a pooled analysis of the randomised clinical trials PlanB and SUCCESS C. *Br J Cancer* 126:1715-1724, 2022
 73. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet* 401:1277-1292, 2023
 74. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al: Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 27:1177-1183, 2009
 75. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al: Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 14:72-80, 2013
 76. Wang H, Zhang N, Sun Q, et al: Comparison of the efficacy of taxanes with carboplatin and anthracyclines with taxanes in neoadjuvant chemotherapy for stage II-III triple negative breast cancer: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 150:291, 2024
 77. Weng ZJ, Wu SX, Luo HS, et al: Neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer: a pairwise and network meta-analysis of pathological complete response. *Inquiry* 58:469580211056213, 2021
 78. Mutai R, Kuchuk I, Goldstein A, et al: The impact of germline BRCA pathogenic variants in locally advanced, triple negative breast cancer treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 205:241-248, 2024
 79. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al: Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 391:1981-1991, 2024
 80. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, et al: Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol* 35:429-436, 2024
 81. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:1217-1238, 2022
 82. Garber J, Cameron D, Campbell C, et al: OlympiA: A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1 & BRCA2 pathogenic variants & high-risk HER2-negative primary breast cancer: longer-term follow. *Clin Cancer Res* 32(12_Suppl): GS1-09, 2025
 83. 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). *Ann Oncol* 24:2278-2284, 2013
 84. 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* 89:27-35, 2018
 85. Loibl S, Mano M, Untch M, et al: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. *Cancer Res* 84(9_Suppl): GS03-12, 2024
 86. Salvestrini V, Kim K, Caini S, et al: Safety profile of trastuzumab-emtansine [T-DM1] with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 186:109805, 2023
 87. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 379:633-640, 2012
 88. 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* 13:25-32, 2012
 89. 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* 17:791-800, 2016
 90. Tolaney SM, Guo H, Parnas 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* 37:1868-1875, 2019
 91. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 377:122-131, 2017
 92. 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 Med* 5:389-397, 2016
 93. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al: Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 13:869-878, 2012
 94. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 221:46-51, 2018
 95. 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* 18:1688-1700, 2017
 96. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al: International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 22:515-523, 2011
 97. 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. *J Cancer* 9:1437-1447, 2018
 98. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al: Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 15:156-163, 2014
 99. Pecar G, Liu S, Hooda J, et al: RET signaling in breast cancer therapeutic resistance and metastasis. *Breast Cancer Research* 25:26, 2023
 100. Weis LN, Tolaney SM, Barrios CH, et al: Tissue-agnostic drug approvals: how does this apply to patients with breast cancer? *NPJ Breast Cancer* 7:120, 2021
 101. Li A, Schleicher SM, Andre F, et al: Genomic alteration in metastatic breast cancer and its treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 40:1-14, 2020
 102. Barroso-Sousa R, Pacifico JP, Sammons S, et al: Tumor mutational burden in breast cancer: current evidence, challenges, and opportunities. *Cancers [Basel]* 15:3997, 2023
 103. Bardia A, Cortes J, Bidard FC, et al: Elacestrant in ER+, HER2- metastatic breast cancer with ESR1-mutated tumors: subgroup analyses from the phase III EMERALD trial by prior duration of endocrine therapy plus CDK4/6 inhibitor and in clinical subgroups. *Clin Cancer Res* 30:4299-4309, 2024
 104. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al: Elacestrant [oral selective estrogen receptor degrader] versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol* 40:3246-3256, 2022
 105. Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, et al: Camizestrant, a next-generation oral SERD, versus fulvestrant in post-menopausal women with estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (SERENA-2): a multi-dose, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 25:1424-1439, 2024
 106. Turner NC, Ro J, Andre F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 373:209-219, 2015
 107. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, et al: Progression-free survival outcome is independent of objective response in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib plus letrozole compared with letrozole: analysis from PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 20:e173-e180, 2020
 108. Rugo HS, Im SA, Joy AA, et al: Effect of palbociclib plus endocrine therapy on time to chemotherapy across subgroups of patients with hormone

- receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Post hoc analyses from PALOMA-2 and PALOMA-3. *Breast* 66:324-331, 2022
109. Rugo HS, Im SA, Joy AA, et al: The effects of adding palbociclib to endocrine therapy to treat advanced breast cancer: a plain language summary of a study using the PALOMA-2 and PALOMA-3 trial results. *Future Oncol* 20:5-16, 2024
110. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR+/HER2- ABC: Updated exploratory analyses of PALOMA-3, a double-blind, phase III randomized study. *Clin Cancer Res* 28:3433-3442, 2022
111. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425-439, 2016
112. Rugo HS, Cristofanilli M, Loibl S, et al: Prognostic factors for overall survival in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: analyses from PALOMA-3. *Oncologist* 26:e1339-e1346, 2021
113. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al: Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 21:1165-1175, 2016
114. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1925-1936, 2016
115. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1738-1748, 2016
116. 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. *Ann Oncol* 30:1842, 2019
117. Fasching PA, Decker T, Hartkopf A, et al: Efficacy, safety, and prognosis prediction in patients treated with ribociclib in combination with letrozole: Final results of phase 3b RIBCCA study in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 198:113480, 2024
118. Hortobagyi GN: Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res* 20:123, 2018
119. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 386:942-950, 2022
120. 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 Res Treat* 168:127-134, 2018
121. 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* 19:904-915, 2018
122. Yardley DA, Hart L, Favret A, et al: Efficacy and safety of ribociclib with letrozole in us patients enrolled in the MONALEESA-2 study. *Clin Breast Cancer* 19:268-277, 2019
123. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al: Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res* 25:103, 2023
124. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 382:514-524, 2020
125. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* 32:1015-1024, 2021
126. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al: MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 35:3638-3646, 2017
127. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5, 2019
128. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer* 7:80, 2021
129. Neven P, Johnston SRD, Toi M, et al: MONARCH 2: Subgroup analysis of patients receiving abemaciclib plus fulvestrant as first-line and second-line therapy for HR(+), HER2(-)-advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 27:5801-5809, 2021
130. Neven P, Rugo HS, Tolane SM, et al: Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res* 23:87, 2021
131. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 35:2875-2884, 2017
132. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 381:307-316, 2019
133. 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. *Clin Cancer Res* 23:5218-5224, 2017
134. van Ommen-Nijhof A, Konings IR, van Zeijl CJJ, et al: Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer - the SONIA study: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 18:1146, 2018
135. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, et al: Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature* 636:474-480, 2024
136. Decker T, Lüdtke-Heckenkamp K, Melnichuk L, et al: Anti-hormonal maintenance treatment with the CDK4/6 inhibitor ribociclib after 1st line chemotherapy in hormone receptor positive/HER2 negative metastatic breast cancer: A phase II trial (AMICA). *Breast* 72:103575, 2023
137. Loibl S, Till M, Rey J, et al: Primary results of the randomised Phase III trial comparing first-line ET plus palbociclib vs standard mono-chemotherapy in women with high risk HER2-/HR+ metastatic breast cancer and indication for chemotherapy - PADMA study. *Clin Cancer Res* 31(12_Suppl):LB1-03, 2025
138. de la Haba Rodriguez J, Cortés J, Di Cosimo S, et al: LBA23 ABIGAIL: Randomized phase II study of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) with or without a short course of induction paclitaxel in patients (pts) with previously untreated HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2- ABC) with aggressive disease criteria. *Ann Oncol* 35(Suppl 2):S1215-S1216, 2024
139. Lu YS, Mahidin E, Azim H, et al: Final results of RIGHT Choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 42:2812-2821, 2024
140. Turner NC, Im SA, Saura C, et al: INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO)+palbociclib (PALBO)+fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC). *J Clin Oncol* 43(16_Suppl):1003, 2025
141. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32:208-217, 2021
142. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 25:e629-e638, 2024
143. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, et al: Capiasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPitello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 25:1231-1244, 2024
144. Turner NC, Im SA, Saura C, et al: Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N Engl J Med* 391:1584-1596, 2024
145. Robson ME, Im SA, Senkus E, et al: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 184:39-47, 2023

146. Robson ME, Tung N, Conte P, et al: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30:558-566, 2019
147. Senkus E, Delaloge S, Domchek SM, et al: Olaparib efficacy in patients with germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *Int J Cancer* 153:803-814, 2023
148. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al: Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 29:1939-1947, 2018
149. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 31:1526-1535, 2020
150. Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, et al: Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA study: Talazoparib vs physician's choice standard-of-care chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr* 4:pkz085, 2020
151. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuhan C, et al: Randomized Phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. *J Clin Oncol* 41:4004-4013, 2023
152. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al: PACE: A randomized Phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 42:2050-2060, 2024
153. Llombart-Cussac A, Harper-Wynne C, Perello A, et al: Second-line endocrine therapy with or without palbociclib rechallenge in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALMIRA trial. *J Clin Oncol* 43:2048-2093, 2025
154. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP, et al: Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. *J Clin Oncol* 42(17_Suppl): LBA1001, 2024
155. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, et al: Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 392:1189-1202, 2025
156. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al: Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 25:2357-2362, 2014
157. 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 Res Treat* 143:325-332, 2014
158. Bachelot T, Bourcier 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* 30:2718-2724, 2012
159. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al: Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 367:435-444, 2012
160. Bardia A, Hu X, Dent R, et al: Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 391:2110-2122, 2024
161. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 387:9-20, 2022
162. 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* 12:e0173693, 2017
163. 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 Res Treat* 160:501-509, 2016
164. 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. *Sci Rep* 5:15746, 2015
165. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al: Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 24:628-637, 2018
166. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372:724-734, 2015
167. 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* 21:27-33, 2012
168. Smyth LM, Lyengar 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 Res Treat* 158:91-97, 2016
169. 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* 24:2786-2792, 2006
170. 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 nonoverexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 26:1642-1649, 2008
171. 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. *Clin Breast Cancer* 6:425-432, 2005
172. 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* 110:965-972, 2007
173. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al: Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3853-3858, 2007
174. 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* 25:3246-3250, 2007
175. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27:5529-5537, 2009
176. Loibl S, Metzger O, Mandrekar SJ, et al: PATINA: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib+anti-HER2 therapy+endocrine therapy (ET) vs. anti-HER2 therapy+ET after induction treatment for hormone receptor positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 29(Suppl 8):viii121, 2018
177. Metzger O, Mandrekar S, DeMichele A, et al: AFT-38 PATINA: A randomized, open label, Phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib+anti-HER2 therapy+endocrine therapy vs. anti-HER2 therapy+endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor-positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2024, P2-03-20 (SESS-18111)*
178. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 386:1143-1154, 2022
179. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 401:105-117, 2023
180. Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, et al: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open* 9:102924, 2024
181. 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* 18:732-742, 2017
182. Verma S, Miles D, Gianni L, et al: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367:1783-1791, 2012
183. 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* 15:689-699, 2014

184. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, 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* 18:743-754, 2017
185. Jerusalem G, Park YH, Yamashita T, et al: Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases: A DESTINY-Breast01 subgroup analysis. *Cancer Discov* 12:2754-2762, 2022
186. Lin NU, Murthy HG, Abramson V, et al: Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 9:197-205, 2023
187. Curigliano G, Castello-Branco L, Gennari A, et al: ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
188. 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* 36:741-748, 2018
189. 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* 28:1124-1130, 2010
190. 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* 30:2585-2592, 2012
191. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al: Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol* 31:1350-1358, 2020
192. Saura C, Modi S, Krop I, et al: Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol* 35:302-307, 2024
193. Andre F, Hee Park Y, Kim SB, et al: Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 401:1773-1785, 2023
194. Hurvitz SA, Modi S, Li W, et al: 3770 A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. *Ann Oncol* 34(Suppl 2):S335-S336, 2023
195. 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. *Oncologist* 15:924-934, 2010
196. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355:2733-2743, 2006
197. Tolaney SM, Goel S, Nadal J, et al: Overall survival and exploratory biomarker analyses of abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus chemotherapy in HR+, HER2+ metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 30:39-49, 2024
198. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396:1817-1828, 2020
199. Miles D, Gligorov J, Andre F, et al: Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 32:994-1004, 2021
200. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al: First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 32:983-993, 2021
201. 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* 21:44-59, 2020
202. Inno A, Roviello G, Ghidini A, et al: Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 165:103434, 2021
203. Hurvitz SA, Goncalves A, Rugo HS, et al: Talazoparib in patients with a germline BRCA-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the Phase III EMBRACA trial. *Oncologist* 25:e439-e450, 2020
204. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al: Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 384:1529-1541, 2021
205. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015
206. (ODS) NIOHNOODS: Vitamin D - Fact Sheet for Health Professionals, 2024
207. Takács I, Dank M, Majnik J, et al: Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv Hetil* 163:575-584, 2022
208. Foundation IO: Calcium Recommendations
209. 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* 21:60-72, 2020
210. 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, ESCO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 7:1-12, 2017
211. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al: Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 147:401-405, 2014
212. Zimmer AS, Gillard M, Lipkowitz S, et al: Update on PARP inhibitors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 19:21, 2018
213. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr, et al: An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol* 12:27-41, 2015
214. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al: Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 12:852-861, 2011
215. 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. *Ann Oncol* 27:1013-1019, 2016
216. 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. *Ann Oncol* 29:405-417, 2018
217. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, et al: The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology* 68:110-118, 2016
218. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al: Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 137:465-470, 2013
219. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al: Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 173:37-48, 2019
220. Johansson I, Ringner M, Hedenfalk I: The landscape of candidate driver genes differs between male and female breast cancer. *PLoS One* 8:e78299, 2013
221. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al: Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 28:2114-2122, 2010
222. Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al: Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 73:141-155, 2010
223. Sousa B, Moser E, Cardoso F: An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol* 717:71-83, 2013
224. 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* 381:805-816, 2013
225. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al: NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 40(16 suppl):1007, 2022
226. Loibl S, Azim HA Jr, Bachelot T, et al: ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol* 34:849-866, 2023

227. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al: Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 373:1824-1834, 2015
228. Amant F, Loibl S, Neven P, et al: Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 379:570-579, 2012
229. Boere I, Lok C, Poortmans P, et al: Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 82:46-59, 2022
230. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, et al: Ultrasound for breast cancer detection globally: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol* 5:1-17, 2019
231. Alkuwari E, Auger M: Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 114:89-93, 2008
232. Azim HA Jr, Brohee S, Peccatori FA, et al: Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer* 21:545-554, 2014
233. Loibl S, Han S, Mayer K, et al: Neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer during pregnancy (BCP). *J Clin Oncol* 32(15 suppl):1071, 2014
234. James AD, Schiller H, Marvalín C, et al: An integrated assessment of the ADME properties of the CDK4/6 inhibitor ribociclib utilizing preclinical in vitro, in vivo, and human ADME data. *Pharmacol Res Perspect* 8:e00599, 2020
235. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA: Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 6:821-826, 2010
236. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al: Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 1:1145-1153, 2015
237. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K: Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. *Gynecol Oncol* 80:405-408, 2001
238. Kelleher AM, Setlem R, Dantzer F, et al: Deficiency of PARP-1 and PARP-2 in the mouse uterus results in decidualization failure and pregnancy loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118: e2109252118, 2021
239. Berends C, Maggen C, Lok CAR, et al: Maternal and neonatal outcome after the use of G-CSF for cancer treatment during pregnancy. *Cancers (Basel)* 13:1214, 2021
240. Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al: Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 168:551-557, 2018
241. Vesztergom D, Téglás G, Nánássy L, et al: A termékenység megőrzése daganatos betegségekben. *Orv Hetil* 163:246-252, 2022
242. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al: Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 31:1664-1678, 2020
243. Mittra A, Naqash AR, Murray JH, et al: Outcomes of pregnancy during immunotherapy treatment for cancer: analysis of clinical trials sponsored by the National Cancer Institute. *Oncologist* 26:e1883-e1886, 2021
244. Gougis P, Hamy AS, Jochum F, et al: Immune checkpoint inhibitor use during pregnancy and outcomes in pregnant individuals and newborns. *JAMA Netw Open* 7:e245625, 2024
245. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24:2206-2223, 2013
246. Makhlof S, Quinn C, Toss M, et al: Quantitative expression of oestrogen receptor in breast cancer: Clinical and molecular significance. *Eur J Cancer* 197:113473, 2024
247. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18:1133-1144, 2007
248. Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726-3734, 2006
249. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al: Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 379:111-121, 2018
250. Albain KS, Gray RJ, Makower DF, et al: Race, ethnicity, and clinical outcomes in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer in the randomized TAILORx trial. *J Natl Cancer Inst* 113:390-399, 2021
251. Ingoldsbey H, Webber M, Wall D, et al: Prediction of Oncotype DX and TAILORx risk categories using histopathological and immunohistochemical markers by classification and regression tree (CART) analysis. *Breast* 22:879-886, 2013
252. Sparano JA, Gray R: TAILORx: questions answered, lessons learned, and remaining knowledge gaps. *J Clin Oncol* 37:1841-1842, 2019
253. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al: Clinical outcomes in early breast cancer with a high 21-gene recurrence score of 26 to 100 assigned to adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: a secondary analysis of the TAILORx randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:367-374, 2020
254. Jasem J, Fisher CM, Amini A, et al: The 21-gene recurrence score assay for node-positive, early-stage breast cancer and impact of RxPONDER trial on chemotherapy decision-making: Have clinicians already decided? *J Natl Compr Canc Netw* 15:494-503, 2017
255. Abdou Y, Barlow WE, Gralow JR, et al: Race and clinical outcomes in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive breast cancer in the randomized RxPONDER trial. *J Natl Cancer Inst* 117:889-897, 2025
256. Mittendorf EA, King TA, Tolane SM: Impact of RxPONDER and monarchE on the surgical management of the axilla in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 40:3361-3364, 2022
257. Sun Z, Prat A, Cheang MCU, et al: Chemotherapy benefit for .ER-positive' breast cancer and contamination of nonluminal subtypes-waiting for TAILORx and RxPONDER. *Ann Oncol* 26:70-74, 2015
258. Swain SM, Tang G, Puhalla SL, et al: A phase III trial evaluating addition of adjuvant chemotherapy to ovarian function suppression+endocrine therapy in premenopausal women with pN0-1, HR+/HER2- breast cancer (BC) and oncotype recurrence score (RS) ≤25 (OFSET): NRG-BR009. *J Clin Oncol* 42(16 suppl):TPS612, 2024
259. Phipps AI, 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* 67:60-66, 2010
260. Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al: Does AMH relate to timing of menopause? Results of an individual patient data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 103:3593-3600, 2018
261. Dolleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, et al: Added value of anti-Müllerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study. *Hum Reprod* 30:1974-1981, 2015
262. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, et al: Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update* 29:327-346, 2023
263. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al: Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3478-3483, 2008

1. FÜGGELÉK. A korai emlőrák kockázati besorolása a St. Gallen-i emlőrák-konszenzuskonferencia állásfoglalása (2007) alapján [247]

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. Az Oncotype DX® génexpressziós vizsgálattal kapcsolatos klinikai vizsgálatok főbb eredményei

Bizonytalan indikáció esetén (pT1b-pT2, pN0-1, M0 stádiumú betegség) génexpressziós vizsgálat, pl. az Oncotype DX® nyújthat segítséget.

- Általánosságban RS (recurrence score) 26 és afeletti értéknél a kemoterápia indikált [248, 249].
- A TAILORx vizsgálatba (250–253) pT1bc-T2pN0 stádiumú (HR-pozitív/HER2-negatív) betegeket vontak be.
 - 26 alatti RS érték mellett a kemoterápiának nem volt 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 (16–20 között 1,6%, 21–25 között 6,5% a haszon a távoli áttétől mentes túlélésben). Nem tisztázott, hogy ez a kemoterápia direkt hatása a daganatra vagy a kemoterápia okozta ováriumgátlás következménye. Ezért, ha nem történik kemoterápia, ováriumszuppresszió javasolt ebben a betegcsoportban.
- Az RxPONDER vizsgálatba (254–257) pN1 (mic és 1-3) státusszal vontak be betegeket, ennek fő megállapításai:
 - posztmenopauzális betegeknél RS 26 alatt a kemoterápia elhagyható;
 - 50 éves kor alatt minden 26 alatti RS érték esetén kimutatható kemoterápiás előny a távoli betegségtől mentes túlélésben (2,3–2,8%). A következőket javasoljuk megfontolásra a kérdésben futó klinikai vizsgálat (NRG-BR009) [258] eredményének megérkezéséig:
 - RS 0-11 – kemoterápia inkább nem javasolt;
 - RS 12-17 – kemoterápia mérlegelendő;
 - RS 18 vagy felett – kemoterápia javasolt.

Az Oncotype DX teszt kérdésétől eltekintve – továbbra is és az ESMO ajánlásnak megfelelően – a pNmic és pNi+ daganatokat pN0-ként kell kezelni és ezeket a jellemzőket, mint adverbiz prognosztikus faktorokat beszámítani (hasonlóan a vaszkuláris invázióhoz).

3. FÜGGELÉK. A posztmenopauzális státusz definiálása

A menopauzális státusz megállapítása sokszor egyszerű, számos esetben azonban több tényező egyidejű mérlegelését igényli. A petefészek hormontermelésének természetes megszűnése évekig tartó lassú folyamat, a menstruáció elmaradása önmagában nem bizonyítja a hormonhiányt, és különösen nehezíti a megítélést, ha korábban hisztorektómia történt, kemoterápia vagy hormonkezelés folyik. Az amenorrea tehát önmagában NEM jelent posztmenopauzát.

A menopauzális státusz ismerete elsősorban az ET megtervezéséhez szükséges, de az onkológiai kezelés következményeinek előrejelzéséhez is szükséges lehet [259].

- Pre- és perimenopauzában a teljes hormonblokádnak (ha szükséges) része az ováriumabláció (legtöbbször LHRH-analóggal), míg a stabil posztmenopauza állapotában erre nincs szükség.
- Az aromatázgátló monoterápia menopauza állapotában ösztrogénszint-csökkenést eredményez, míg pre- és perimenopauza állapotában akár hosszas amenorrea után is hormonszint-emelkedést okozhat a negatív feed-back mechanizmus révén előidézett petefészek-stimulációval, így onkológiai szempontból kedvezőtlen hatást érünk el.

A menopauza javasolt definiálása az NCCN-irányelv és az utóbbi évek klinikai vizsgálataiban alkalmazott kritériumok alapján:

- megelőző kétoldali sebészi ooforektómia,
- >60 éves életkor,
- <60 éves életkor és ≥12 hónapja gyógyszeres beavatkozás (kemoterápia, tamoxifen, LHRH-analóg) hiányában amenorrea, és szérumszint-FSH a menopauzális tartományban,
- <60 éves életkor és tamoxifen szedése mellett FSH és ösztadiol a menopauzális tartományban,
- <60 éves életkor és kemoterápia okozta amenorrea ≥12 hónapja, FSH és ösztadiol menopauzális tartományban sorozatmérés alapján.
- Megjegyzés: kemoterápia alkalmazása alatt vagy után néhány hónapon belül, illetve LHRH-analóg alkalmazása mellett a menopauzális állapot nem állapítható meg megbízhatóan. Amennyiben LHRH-analóg alkalmazása mellett szükséges a menopauza státuszának meghatározása, úgy a szer elhagyása után 2-3 hónap múlva rendszeres FSH- és ösztadiolszint-sorozatmérést kell alkalmazni.

A fentiekén túl az „ovariális rezerv” pontosabb meghatározásában ma már az AMH (anti-Müllerian hormon) a legjobb elérhető biomarker [260–262]. Az inhibin-B ebből a szempontból általában kevésbé pontos és kevésbé elterjedt, mint az AMH [263].

- A menopauza klinikai diagnózisát nem váltja ki egyik hormon sem.
- Előrejelzésre, a petefészek-tartalék és az életkori kockázatok felmérésére azonban az AMH (és kisebb mértékben az inhibin-B) jóval megbízhatóbb képet ad, mint a korábban alkalmazott hormonpanelek (például önmagában az FSH vagy az ösztadiol).

4. FÜGGELÉK. A korai és az előrehaladott emlőrákban leggyakrabban alkalmazott (hivatkozott) protokollok³

Elnevezés	OENO kód
EC	7236
AC	7248
dózisdenz EC (kétheti)	7434
dózisdenz AC (kétheti)	7433
docetaxel+ciklofoszfamid	7435
heti paklitaxel	7118
dózisdenz paklitaxel (kétheti)	7396
docetaxel	7921
paklitaxel+karboplatin	7168
kapecitabin	7019, 7086
paklitaxel+trasztuzumab	7118, 7136
docetaxel+karboplatin+trasztuzumab	7441, 7442
docetaxel+karboplatin+trasztuzumab+pertuzumab	7499, 7487
docetaxel+ciklofoszfamid+trasztuzumab	7391, 7392
docetaxel+trasztuzumab	7398, 7399
docetaxel+trasztuzumab+pertuzumab	7400, 7401
paklitaxel+trasztuzumab+pertuzumab	7384, 7387
vinorelbin+trasztuzumab	7406
nab-paklitaxel	7379
CMF	7925
vinorelbin	7139, 7196

³A teljes szabálykönyv itt található meg: https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyito_megeleozo_ellatas/szabalykonyvek/kemo_prot