

Emlőrák az onkológiai gyakorlatban

A megelőzéstől a gondozásig

Kahán Zsuzsanna

Az emlőrák a fejlett országok leggyakoribb női daganatos betegsége. Kialakulásáért legtöbbször különféle hormonok tehetők felelőssé, és csak az összes eset 10%-a veleszületett génmutáció következménye. Az elsődleges megelőzésre alkalmazott módszerek többsége a hormonális hatások csökkentését célozza; az emlőrák-megelőzés szempontjából fontos a megfelelő életmód propagálása is.

A korai emlőrák elsődleges kezelése általában sebészi, a műtétek többsége emlőmegtartó műtét, a regionális nyirokcsomók célzott eltávolításával (őrszemnyirokcsomó-jelölés), vagy a hónalj nyirokcsomók dissectiójával. A posztoperatív sugárkezelés a műteti területen hátramaradt tumorsejtek elpusztítását célozza. A sugárkezelés – a lokális kontroll biztosításával – a daganatos kiújulás és áttétképződés megelőzésében játszik szerepet. A műtét után alkalmazott posztoperatív vagy adjuváns gyógyszeres terápia a szisztémás daganatos szórás eradikálását szolgálja. A korszerű adjuváns kezelésekkel az emlőrák miatti halálozás mintegy felére csökkenthető. A relapsus vagy a halál kockázata a prognosztikus tényezők alkalmazásával becsülhető. Míg kis kockázat esetén nem érdemes a – mellékhatásoktól sem mentes – gyógyszeres kezeléseket bevezetni, nagyobb kockázat esetén életmentő lehet a kemoterápia, hormonterápia. Megválasztásánál a beteg állapotát, társbetegségeit és kívánságát is figyelembe kell venni.

A sebészi és az onkológiai ellátás speciális technikákat, módszereket kíván. A képalkotó diagnosztika, a patológus, a sebész és az onkológus-onkoradiológus ideális együttműködése a kellő tapasztalattal rendelkező emlőcentrumokban valósul meg.

hormonterápia, kemoterápia, sugárterápia, megelőzés, gondozás

**BREAST CANCER CARE:
FROM PREVENTION TO SURVEILLANCE**

Breast cancer is the most common malignancy in women in developed countries. The development of most breast cancers is related to various hormonal effects, while 10% is associated with inherited gene mutations. Most of the primary prevention methods aim at decreasing the effects of hormones, but education on proper lifestyle is also an important risk-lowering method.

The primary treatment of early breast cancer is usually breast-conserving surgery, either with the targeted removal of regional lymph nodes (by sentinel lymph node labelling) or with axillary block-dissection. The aim of postoperative radiotherapy is the eradication of the tumour cells left behind. Beside the locoregional tumour control this also plays a role in the prevention of recurrence or a secondary systemic dissemination. Adjuvant systemic treatments are used for the eradication of disseminated microscopic tumour foci. The use of modern adjuvant treatments may reduce death from the disease by up to 50%. The risks of relapse or death may be estimated based on established prognostic factors. While in low-risk patients it is not worth starting medical treatment, especially in view of the side effects, while in other cases chemo- or hormonal therapy may save the patient's life. The choice of the medical treatment should also depend on the patient's general health, the concomitant diseases and her preferences.

The collaboration of the various specialists involved in the care of breast cancer patients can best take place at specialised breast centres that are equipped with the necessary technical basis, knowledge and professional experience.

hormone therapy, chemotherapy, radiotherapy, prevention, surveillance

dr. Kahán Zsuzsanna (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika/University of Szeged, Department of Oncotherapy; H-6720 Szeged, Korányi fasor 12.
E-mail: kahan@onko.szote.u-szeged.hu

Érkezett: 2006. január 9. Elfogadva: 2006. február 14.

Az emlőrák a fejlett országok leggyakoribb női daganatos betegsége (1). Gyakorisága egyre fokozódik. Kialakulásában a legnagyobb szerepet a civilizált életmóddal kapcsolatos különféle hormonális hatások játsszák:

- étkezés: nagy kalóriatartalmú, zsírdús étrend,
- mozgáshiány,
- alkoholfogyasztás,
- hormonkezelések,
- késői életkorban vállalt terhesség,
- korai menarche, késői menopauza (2, 3).

Így fokozott lehet az ösztrogén-, progeszteron-expozíció, az inzulin vagy inzulinszerű hormon (IGF-I) hatása, és előfordulhat az emlőmirigyhám teljes differenciálódását indukáló hormonok hiánya (3, 4). Valószínűleg sokkal kisebb a szerepe a környezeti sugárhatásnak, és – az esetek mintegy 10%-ában előforduló emlőrákra hajlamosító – veleszületett génhibáknak (5).

A fenti kockázati tényezők hatására az egészséges egyén anamnéziséből következtethetünk: a korai menarche, késői menopauza, a hormonkezelés például fogamzásgátlással vagy később hormonpótlással, a 30 éves kor után kihordott terhesség vagy annak teljes hiánya, a fokozott kalóriabevitel, csökkent kalórialeadás, a túlsúly (elsősorban menopauzáisan) szerepel mint rizikótényező (2, 6).

Újabban a mammográfiával látható fokozott emlődenzitás bizonyult emlőrák-kockázati tényezőnek (7). Ha az emlőből nyugtalanító, úgynevezett proliferatív jóindulatú elváltozást – kifejezett hámyperplasiát atípia nélkül, sclerotizáló adenosist, atípusos ductalis vagy lobularis hyperplasiát, *in situ* lobularis carcinomát – távolítottak el, vagy az illető családjában halmozottan, esetleg fiatal korban fordult elő emlőrák, az egyén veszélyeztetettnek tekinthető. Az emlőrák megjelenésének veszélye a fent említett kockázati tényezők összesítésével becsülhető.

Ha okként genetikai háttér merül fel, a vizsgálat a beteggel történt gondos megbeszélés után, felkészült intézetben végezhető (3, 8). Életmódra vonatkozó tanács bárkinek adható. Gyógyszeres, prevenció céljából végzett ablatív sebészi beavatkozás, vagy speciális szűrés – például emlő-MR-rel – csak jelentős kockázat esetén jön szóba. A gyógyszeres megelőzés mint primer prevenció (kemoprevenció) a rák kialakulását

előzi meg. A tapasztalat szerint a tamoxifen alkalmazása öt éven át mintegy felére csökkenti a fokozott rizikójú nők megbetegedését emlőrákban, és hatása a hormonfüggő tumorok kivédésére korlátozódik. Még hatásosabbnak ígérkezik a megelőzésre az aromatazgatatók csoportja, de tesztelésük még folyamatban van (3, 8). A korai diagnózis, a jó minőségű, Magyarországon is nemzeti szinten alkalmazott mammográfiás emlő-

szűrés mintegy 40%-kal csökkenti az emlőrák okozta mortalitást (9, 10).

Korai emlőrák: gyógyszeres és sugárkezelés

A mammográfiás szűrés eredményeképpen az emlőrákokat korábbi stádiumban ismerjük fel, mint a szűrés bevezetése előtti időkben. Ez a tény alapvetően átalakította az ellátás gyakorlatát (10, 11). A diagnosztika, ezen belül a patológiai diagnosztika a régebben megszokott több centiméteres daganatokkal szemben néhány milliméteres tumorokat értékel, a korábbi időszakhoz képest lényegesen részletesebben. Az így nyert adatok sokkal inkább különbséget tesznek a piciny tumorok prognózisát illetően, és segítenek az optimális terápia megválasztásában. Az emlőszűrés hozadékaként a korai stádiumban való felismerés miatt kevesebb onkológiai utókezelés szükséges, mint a tünetek alapján detektált, előrehaladottabb stádiumú esetekben (10, 11). Ugyanakkor nem mondhatjuk el, hogy minden, szűréssel kiemelt esetben elkerülhető az onkológiai utókezelés.

A korai emlőrák elsődleges kezelése többnyire sebészi: ma az emlőrák miatti műtétek több mint 80%-a emlőmegtartó műtét, szinte minden esetben valamilyen nyirokcsomóműtéttel. Különösen korai stádiumban ad pontosabb információt az őrszemnyirokcsomó jelölés utáni eltávolítása, és a hagyományosnál részletesebb patológiai feldolgozása; ez a beavatkozás nem jár késői mellékhatással. Előrehaladottabb esetben axillaris blokkdissectiót végeznek (12). Emlőmegtartó műtétet követően ma még általánosan alkalmazunk sugárkezelést, míg mastectomia után nem kötelező (13–16).

A posztoperatív sugárkezelés a műtéti területen hátramaradt tumorsejtek elpusztítását célozza. A műtét után dönthetünk az esetleg szükséges gyógyszeres kezelésről. Ez a rizikótényezők összessége alapján feltehető, a szisztémás keringésbe került daganatsejtek vagy mikrometasztázisok eradikálását szolgáló posztoperatív vagy adjuváns terápia. E kezeléseket tehát a kiújulás (és természetesen a kezelés) kockázatát mérlegelve kell megtervezni.

Sokáig képezte vita tárgyát a lokális hatású sugárkezelés és a szisztémás hatású gyógyszeres kezelések optimális sorrendje. Mivel a fokozott toxicitás miatt a kemoterápia nem adható a sugárkezeléssel párhuzamosan, ma általánosan elfogadott, hogy a kemoterápia befejezése után kezdhető a sugárkezelés; a hormonterápia esetében hasonló összefüggés nem bizonyított, így akár együtt is alkalmazhatók (17, 18). A korszerű adjuváns kezelések következtében az emlőrák miatti halálozás a felére csökkent, hatásuk megjelenik a betegség előfordulásának emelkedése ellenére csökkenő emlőrák-mortalitásban (1, 13–16).

A sebészi és az onkológiai ellátás speciális technikákat, módszereket kíván, elkerülhetetlen a jó kommunikáció a képalkotó diagnosztika, a patológus, a sebész és az onkológus, onkoradiológus között. Ők alkotják az emlőbetegségekkel foglalkozó munkacsoport fő

A korszerű adjuváns kezelések következtében az emlőrák miatti halálozás a felére csökkent, hatásuk megjelenik a betegség gyakoribbá válása ellenére mérséklődő emlőrák-mortalitásban.

1. TÁBLÁZAT

Prognosztikus és prediktív faktorok emlőrákban

	Hagyományos	Új
<i>Prognosztikus faktorok</i>	tumornagyság, nyirokcsomóstátus, hisztológiai típus, grade, érinvázio jelenléte, életkor	HER2-státus, a diagnózis módja, mammográfiás kép, urokináz típusú plazminogénaktivátor (UPA), plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1), génexpressziós mintázat (például 21-gén kit)
<i>A lokális kontroll mutatói</i>	reszekciós szél, életkor, tumornagyság, nyirokcsomóstátus, szövettani típus, grade, érinvázio, extenzív intraductalis komponens (EIC) jelenléte, perineuralis terjedés, szisztémás kezelés alkalmazása	génexpressziós mintázat
<i>Prediktív faktorok</i>	ösztrogén/progeszteron receptor- (ER/PR) státus, HER2-státus	Ki-67 (proliferációs marker), epidermalis növekedési tényező (EGF-) receptor, topoizomeráz-II, génexpressziós mintázat (például 21-gén kit)

magját (19). Munkájukat külső tagként számon tartott szakemberek is segítik. Az együttműködés ideális esetben az úgynevezett emlőcentrumban valósul meg (19).

Prognosztikus és prediktív tényezők

Prognosztikus faktornak azokat a tényezőket nevezük, amelyek a daganatos betegség várható lefolyására utalnak (17, 18). Ezek tükrözik a daganattípus biológiai viselkedését, és a daganatos progresszió folyamatában elfoglalt helyét. Vannak hagyományos és viszonylag újabban bevezetett prognosztikus faktorok (1. táblázat). Alkalmazásukkal, a korábbi nagy mennyiségű klinikai tapasztalatra támaszkodva, jól becsülhető a korai emlőrák kiújulásának és a daganatspecifikus, vagyis az emlőrák okozta halálzásnak a valószínűsége. A prognosztikus faktorok segítségével eldönthető, hogy érdemes-e alkalmazni az önmagában is kockázatot jelentő és költséges, de sok esetben életet mentő adjuváns kezelést. Az emlőszűréssel kiemelt betegek többségénél kiváló a prognózis. Náluk a túlkezelés jelent veszélyt (11). A lokális kontroll mutatói segítenek a helyi relapsus kockázatának becslésében. Ennek alapján mérlegelhető a besugárzás indikációja (elsősorban mastectomia után) és a besugárzás dózisa.

A gyógyszeres kezelés megválasztása nem nélkülözheti az úgynevezett prediktív tényezők alkalmazását (20, 21). Ezek olyan, a daganatot jellemző sajátosságok, amelyek utalhatnak az adott daganat kialakulásáért felelős etiológiai tényezőre, és – ami a gyakorlatban ma még fontosabb – előre jelzik a daganat terápiás érzékenységét, vagyis azt, hogy milyen onkológiai kezeléstől várható eredmény (1. táblázat).

A hagyományos prognosztikus és prediktív faktorok a mindennapi gyakorlat számára egyelőre nélkülözhetetlenek, de mellettük egyre nagyobb jelentőséget kapnak a genomika, proteomika módszerét alkalmazó eljárások: ezek – a hagyományos prognosztikus, prediktív

tényezők mellett – egyéb paraméterek kimutatásával sokkal pontosabb, érzékenyebb és specifikusabb információt szolgáltatnak (20–24). Ezeknek az eljárásoknak a legnagyobb jelentősége éppen a mammográfiás szűrés mellett oly gyakori korai stádiumú esetek pontosabb analízisében, a túlkezelés, illetve a nem megfelelő kezelés megakadályozásában áll (23, 24).

A gyógyszeres kezelés megválasztását segítő prediktív faktorok közül a daganat HER2- és ER/PR státusa a legfontosabb (20–26). A hormonreceptor-státus ismerete és alkalmazása ma már a mindennapi onkológiai gyakorlat „sine qua non”-ja. Az ER, PR hormonreceptorok kifejeződése hormondependenciát és a hormonhatást gátló hormonterápia sikerét valószínűsíti. Hormonterápiát csakis e receptorok kellő mértékű jelenléte esetén érdemes és szabad végezni (20–22). Az emlőrákok ¼-ében fokozottan kifejeződő HER2 sejtfelszíni molekula, ez terápiás célpontként is szolgálhat (26). A HER2-ellenanyaggal (trastuzumab) végzett kezelés (25) sikerének feltétele, kulcsa a biztos HER2-amplifikáció/-overexpresszió, ennek hiányában a trastuzumabkezelés felesleges. A HER2-pozitív tumorok esetében gyakoribb vagy gyorsabban kialakul a hormonrezisztencia. A citosztatikumok esetében jobban használ az antraciklin és még jobban a taxánok. Jelentősége van a megfelelően magas dózisnak, dózisenzenzításnak és dózisdenzításnak: ezek előnyt jelentenek HER2-pozitivitás esetén, míg HER2-negativitáskor kisebb a súlyuk (25).

A génexpressziós mintázat alapján az emlőrák három fő típusát különböztetjük meg: a luminalis A, B és C típusok a normális emlő szövetéhez hasonlítanak, hormonreceptor-pozitívak, a daganatos betegség prognózisa relatíve jó.

A basalis típus a legkedvezőtlenebb; meglehetősen homogén csoportot alkot, terápiásan a legnehezebb

Az
emlőszűréssel
kiemelt betegek
többségénél
kiváló
a prognózis.
Náluk a túl-
kezelés jelent
veszélyt.

1. ÁBRA

Adjuváns kemoterápiás kezelési lehetőségek korai emlőrák esetén

Kemoterápia nincsen				
Első generációs kemoterápia	CMF, C(E _{50 mg})F, AC×4		15-20%	} 50%
Második generációs kemoterápia 35%	CAF, FAC, C(E _{100 mg})F, CA×4→P×4		15-20%	
Harmadik generációs kemoterápia	DAC, FEC×3→D×3, ddCA×4→P×4, dd(A×4→P×4→C×4)		15-20%	
			mortalitáscsökkenés	

C: cyclophosphamid, M: metotrexat, F: 5-fluorouracil, P: paclitaxel, D: docetaxel; A: doxorubicin; E: epirubicin; dd: dózissűrített alkalmazás
 A rövidítések kombinációja a polikemoterápiás kombináció összetételét jelzi, a számok pedig a kezelések számát
 → szekvenciális alkalmazás

megközelíteni: egyelőre csakis DNS-támadáspontú kemoterápiával. Jellemző a csoportra az egyidejű hormonreceptor-, HER2- és HER1-negativitás.

A HER2 típus nagyon érdekes: bár a csoportot különféle daganatok alkotják, közös jellemvonásuk a HER2-pozitivitás. Lehetnek ER/PR pozitívak és negatívak. Az utóbbiak kórjósolata kedvezőtlenebb. Kezelésükben nagy lehetőség – a konvencionális kemo- és hormonterápiák mellett – a trastuzumab (Herceptin) alkalmazása (25).

Az adjuváns kezelés indikációja függ a daganatsajátosságoktól, de ugyanígy a kemoterápia, hormonterápia lehetséges hasznától, a mellékhatásoktól, és a beteg preferenciáitól is. Az „Adjuvant!” [az interneten is elérhető (www.adjuvantonline.com)] szoftver a SEER és a San AntoniÓ-i rákregiszter, továbbá az Oxford áttekintés adatait felhasználva készült. Korai emlőrákos egyedi esetekben használható a relapsusrizikó, a túlélés, valamint a szisztémás kezelések mindezekre vonatkozó hatásának becslésére (27). Ez a több ezer betegen validált számítógépes program a 35 évnél idősebb, korai invazív emlőrákban szenvedő betegek adjuváns gyógyszeres kezelésében nyújt segítséget, orvosnak és betegnek egyaránt. Különösen hasznos a program alkalmazása, ha a szakmai ajánlások között elentmondást fedezünk fel (17, 18).

Gyógyszeres terápiák

Az adjuváns szisztémás kezelés a prognosztikus és prediktív tényezők alapján tervezhető. Mivel az emlőszűrés során mintegy 20-25%-ban előforduló *in situ* rákok esetében disszemináció gyakorlatilag nem fordulhat elő (17, 18), ezekben az esetekben szisztémás

kezelést legfeljebb a lokális kontroll elősegítése érdekében (emlőmegtartó műtét esetén) és a bizonyítottan nagy emlőrákrizikó csökkentése, egy második emlőrák megelőzése céljából adhatunk (3). Ha indokolt a szisztémás terápia – csakis hormonreceptor-pozitív betegeknél – 20 mg tamoxifen adható, öt éven át.

Az adjuváns kemoterápiával és hormonterápiával kapcsolatos, több tízezer betegen nyert, hosszú távú, 15 éves utánkövetéssel szerzett tapasztalatokat az Oxford áttekintésben értékelték (28). A kemoterápia a kiújulás kockázatát mintegy 23%-kal, a halálozás kockázatát 17%-kal csökkenti (ezek az adatok az 1980-as években általánosan alkalmazott első generációs kombinált kemoterápiára, a CMF kemoterápiára érvényesek). A szokványos, átlagosan öt hónapnál hosszabb ideig alkalmazott kemoterápia nem javítja a hatékonyságot. A kemoterápia haszna nagyobb az 50 évnél fiatalabbak esetében, hatékonysága csökken a kor emelkedésével. Az antraciklinalapú, és lehetőleg három szer kombinációjából álló (CAF, CEF) kemoterápia jelentősen hatékonyabb: a hagyományos kemoterápiához képest további 11%-kal mérsékli a relapsusrizikót, 16%-kal pedig a mortalitási rizikót. Ugyanakkor az antraciklinalapú kemoterápia mellett jelentősen több a cardialis mellékhatás és halálozás, és gyakoribb a malignus hematológiai betegség (28).

Az utóbbi évek tapasztalata szerint az adjuváns kemoterápia hatékonysága tovább növelhető az új citosztatikumokkal – bizonyított hatásúak a taxánok (paclitaxel, docetaxel) –, új adagolási módokkal [például: a dózissűrített (a szokványosnál gyakrabban ismételt és a szekvenciális különféle citosztatikumok nem kombinációban, hanem egymás utáni adásával végzett) kemoterápia] (29) (1. ábra). Ezek alkalmazását az elmúlt években megjelent szupportív terápiák – hemopoeti-

2. TÁBLÁZAT

*Hormonterápiás szerek korai és előrehaladott, illetve áttétes emlőrákban**

Név	Hatóanyag	Hatás- mechaniz- mus	Adjuváns terápia korai emlőrákban			Palliatív terápia metasztatikus/ előrehaladott emlőrákban		
			Premeno- pauza	Menopauza	Kombináció	Premeno- pauza	Menopauza	Kombináció
Tamoxifen, Zitazonium	tamoxifen	anti- ösztrogén	+	+	LHRH-analóg + premeno- pauzában lehetséges	+	+	LHRH-analóg premeno- pauzában lehetséges
Arimidex	anastrozol	aromatáz- gátló	-	+	-	+ (kombi- náció!)	+	LHRH-analóg premeno- pauzában kötelező
Femara	letrozol	aromatáz- gátló	-	+	-	+ (kombi- náció!)	+	LHRH-analóg premeno- pauzában kötelező
Aromasin	exemestan	aromatáz- inhibitor	-	+	-	+ (kombi- náció!)	+	LHRH-analóg premeno- pauzában kötelező
Zoladex	goserelin	LHRH- gátlás	+	-	tamoxifen	+	-	bármelyik hormon- terápiás szer
Faslodex	fulvestrant	„tisza” anti- ösztrogén	-	+	-	-	+	-
Provera	medroxi-pro- geszteron- acetát	gesztagén	+	+	-	+	+	-
Megace	megestrol- acetát	gesztagén	+	+	-	+	+	-

*Az összeállítás bizonyítékon alapuló szakmai állásfoglalást tükröz (17, 18), és nem felel meg minden esetben a magyarországi törzskönyvezési állapothoz.

kus citokinek, kis molekulatömegű heparin – teszük lehetővé. A biológiai támadáspontú kezelések közül az első fényes győzelmet a HER2-pozitív tumorok esetében alkalmazható trastuzumab aratta: a leghatékonyabb kemoterápiákkal együtt adva újabb 50%-kal csökkentette a kiújulás előfordulását. Igen biztató vizsgálatok folynak egyéb szerekkel, ezek közül előrehaladott emlőrákban igen hatékonyak bizonyult a kóros eretztséget gátló bevacizumab (Avastin).

A tamoxifen szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM): hatását az ösztrogénreceptorhoz kötődve, az ösztradiol kompetitív gátlásával fejt ki. A hormonreceptor-pozitív korai emlőrák öt éves tamoxifenkezelésével a kiújulási rizikó 41%-kal, a halálzási rizikó 34%-kal csökken (28) (2. táblázat). Csaknem felére redukálódik a későbbi ellenoldali, elsősorban receptor-pozitív emlőrák gyakorisága, és a sugárterápiától függetlenül javul a helyi kontroll. A tamoxifen védőhatása az öt éves kezelési időszak utánra is átnyúlik, és a relatív védőhatás nem függ az életkortól, a menopauzális állapottól, a kemoterápia alkalmazásától, a nyirokcsomóstátustól. A szokványos napi 20 mg-os dózis emel-

se nem javít hatékonyságán. Nincs hatása a hormonreceptor-negatív betegeken. A tamoxifenterápia mellett gyakoribb a thromboemboliás és a cerebrovascularis, kevesebb viszont a cardialis esemény; gyakoribb a nőgyógyászati panasz (endometriumeltérés); nem fokozza az osteoporosis progresszióját.

A premenopauzában lévő betegek adjuváns terápiaja végezhető-kiegészíthető a petefészkek sebészi vagy gyógyszeres szuppressziójával. Igazán hormonérzékeny tumor esetében a kombinált kezelés felér a kemoterápia hatásával, vagy meghaladja azt. A luteinizáló hormont felszabadító hormon- (LHRH-) analógok az FSH- (folliculusstimuláló hormon) és az LH- (luteinizáló hormon) elválasztás reverzibilis felfüggesztése révén csökkentik másodlagosan a nemi hormonok szekrécióját (2. táblázat). Intenzív kutatás tárgya, hogy kik azok a premenopauzában lévő betegek, akiknél a kemoterápia teljesen elhagyható, helyettesíthető hormonterápiával, illetve premenopauzában az ovariumszuppresszió – tamoxifen helyett – kombinálható-e aromataz-gátlóval.

Az elmúlt évek – több tízezer beteg részvételével

3. TÁBLÁZAT

A leggyakrabban alkalmazott citosztatikumok előrehaladott, illetve áttétes emlőrákban. Többségüknél kombinációs alkalmazás és monoterápia egyaránt lehetséges. A felsorolás sorrendje tükrözi az alkalmazás sorrendjét is. A választásnál tekintetbe kell venni a megelőző (és adjuváns) kemoterápiákat is

Hatóanyag	Támadáspont, hatásmechanizmus	Alkalmazási mód	Monoterápiában
Paclitaxel	mikrotubulus-gátlás	infúzió	+
Docetaxel	mikrotubulus-gátlás	infúzió	+
Doxorubicin	topoizomeráz-II-gátlás, interkalálás	infúzió	+
Epirubicin	topoizomeráz-II-gátlás, interkalálás	infúzió	+
Cisplatin	DNS-interkaláló	infúzió	-
Carboplatin	DNS-interkaláló	infúzió	-
5-fluorouracil	timidilát-szintáz-gátlás	infúzió	-
Capecitabin	timidilát-szintáz-gátlás	per os	+
Gemcitabin	antimetabolit	infúzió	-
Vinorelbin	mikrotubulus-gátlás	infúzió	+
Cyclophosphamid	alkilálás	infúzió, per os	-
Mitoxantron	topoizomeráz-II-gátlás, interkalálás	infúzió	-
Mitomycin C	alkilálás	infúzió	-

végzett – klinikai vizsgálatának (32–35) hatására a menopauzában lévő betegek adjuváns hormonterápiája átalakult: az ösztrogének szintézisét gátló modern aromatázgátlók megtörték a tamoxifen egyeduralmát (30, 31) (2. táblázat). Bebizonyosodott, hogy az aromatázgátlókat a tamoxifen helyett vagy azzal szekvenciálisan alkalmazva további 13–65%-kal csökkenthető a kiújulás veszélye. Emellett az ellenoldali emlőrák és lokális relapsusellenes védőhatásuk a tamoxifennél is kifejezettebb (30, 31). A túlélésben egyelőre – részben a rövid utánkövetés miatt – nem bizonyítható javulás. Ugyanakkor az aromatázgátlók mellékhatásprofilja is más: kevesebb a thromboemboliás szövődmény, a nőgyógyászati probléma, míg gyakrabban jelentkezik csont- és ízületi fájdalom, osteoporosis, csonttörés, fatális cardialis mellékhatás és hypercholesterinaemia. A menopauzában lévő betegek adjuváns hormonterápiájában a korábban standard tamoxifen helyett/mellett minden esetben mérlegelni kell az aromatázinhibitorok (AI) alkalmazását (31). Az aromatázgátlók premenopauzában hatástalanok. Előrehaladott, illetve metasztázisképződéssel járó esetben ovariumszipresszióval, vagyis menopauzás hormonális milió mellett alkalmazhatók, adjuváns alkalmazásukkal egyelőre nincs tapasztalat (2. táblázat).

Sugárterápia

A besugárzás jelentősen csökkenti a helyi kiújulás veszélyét (15). Emlőmegtartó műtét után a tumorágyban hátramaradt daganatos góccok besugárzás híján csírái lehetnek a későbbi recidívának: sugárterápia hatására ennek kockázata harmadára csökken. Ma az emlőmegtartó műtét után végzett teljes emlő- és kiegészítő tumorágy-besugárzás a standard ellátás része (13–15). Új

lehetőség, klinikai tanulmányok tárgya a teljes emlő besugárzása helyett végzett egyedüli tumorágy-besugárzás és a műtét alatt végzett sugárkezelés (36). Mastectomia után a lokális-regionális relapsus nagy veszélye esetén szükséges a besugárzás (15). A helyi recidívák között ritkább a nyirokrégiókban jelentkező kiújulás – és többnyire a szisztémás relapsus része –, és gyakoribb a mellkasfali recidíva (13–15). Az operált emlő – mastectomia után a mellkasfal – és szükség esetén a regionális hónalj, supraclavicularis, illetve a mamma interna melletti nyirokcsomók besugárzása nemcsak a lokális kontrollt szolgálja.

Számos vizsgálat, és legújabban a randomizált sugárterápiás vizsgálatok metaanalízise, az Oxford metaanalízis (15) is bizonyította, hogy a sugárterápia az emlődaganatos halálozás csökkenéséhez is hozzájárul. A sugárkezelés halálozást mérséklő hatását a lokoregionálisan megbújó, másodlagos szisztémás szóródást okozó daganatgócok kiirtásával fejtí ki. A hatás kimutatásához kellően hosszú utánkövetési idő szükséges. A hosszú utánkövetéssel nyert adatok analízise azt is igazolta, hogy a nem kellően elővigyázatos sugárkezelés „mellékhatásként” növeli a szívinfarktus és következményes halálozás, továbbá a késői tüdőrák veszélyét. A mai sugárterápiás gyakorlatban a technikai feltételek tökéletesedésével, a sugárbiológiai ismeretek és szemlélet megváltozásával lehetővé vált a radiogén károsodás kockázatának jelentős csökkentése, kontrollálása.

Előrehaladott emlőrák

Az áttétes emlőrák a jelenleg rendelkezésre álló eszközökkel nem gyógyítható. A sikeres palliatív terápia meghosszabbítja a beteg életét, és javíthatja az életminőséget, de nem befolyásolja a végkimenetelt. A ke-

zelést a következő tényezők befolyásolják: a primer tumor jellemzői, a daganatmentes periódus tartama, a tünetek súlyossága, az érintett szervrendszer(ek), a beteg korábbi kezelése és az azokra adott válasz, a beteg állapota, kora, élethelyzete, a kezelés mellékhatásai, és nem utolsósorban a beteg kívánsága.

A palliatív kemoterápia gyorsabban fejt ki a hatását, mint a hormonterápia, és amennyiben hatásos, időtartama (a ciklusok száma) arányos a kemoterápiát követő remisszió idejével; ennek ellenére általában nem tanácsos a toxikus kemoterápiákat fél évnél hosszabban folytatni.

A hormonterápia lassan fejt ki a hatását, a terápiás válasz megítéléséhez két-három hónap szükséges. Ezért az újonnan bevezetett hormonterápiát ennél hamarabb csak (onkológiai) sürgősség esetén tanácsos felfüggeszteni. Jó válasz esetén a kezelést a relapsusig kell fenntartani. Olykor extrém hosszú, akár évekig tartó remisszió következik be, amely egyben előre jelzi a következő hormonterápiás beavatkozás sikerét is. A hormonterápia indukálta remisszió időtartama felér a kemoterápia ilyen irányú hatásával.

A kemoterápia során alkalmazható különféle citosztatikumok (3. táblázat) megválasztása a nagyszámú klinikai tapasztalat – egyes szerek, kombinációk esetében előny igazolható a túléléssel kapcsolatban –, illetve a beteg általános állapota, társbetegségei, preferenciái alapján javasolható. A kemoterápia lehetősége természetesen függ a megelőzően alkalmazott kezelések mibenlététől. A mono-kemoterápia kevésbé megterhelő, de a kedvező terápiás válasz esélye elmarad a kombinált kemoterápia után észlelttől.

Az elsőként alkalmazott hormonterápia a receptor-státus alapján válogatott betegek 70%-ánál eredményez kedvező terápiás választ. Újabb progresszió jelentkezésekor érdemes újabb hormonterápiás-kemoterápiás modalitással próbálkozni, azonban csökken a kedvező terápiás válasz esélye, és a remisszió tartama is rövidebb. A palliatív hormonális manipulációk sorrendjét nem szükséges nagyon szigorú szabályokhoz kötni. Leghatékonyabbnak az aromatázgátlók bizonyultak, azt követően lehet antiösztrogént – szelektív ösztrogénreceptor-modulátort, majd „tisztá” antiösztrogént –, végül gesztagént adni (2. táblázat). A terápiás választást segíti, illetve korlátozza a megelőző, elégséges ideig folytatott adjuváns hormonterápia mibenléte, a beteg kora és esetleges társbetegségei, illetve természetesen a tervezett hormonális manipuláció rizikója (például thromboemboliás szövődmény stb.).

A kemoterápia-hormonterápia hatásáról érdemes két-három ciklusonként meggyőződni (laborvizsgálá-

tok, képalkotó vizsgálatok, fizikális vizsgálat, illetve panaszok). A kezelést ugyanis csak addig érdemes folytatni, ameddig nem alakul ki rezisztencia. Amennyiben hormonérzékeny daganatról van szó, de kemoterápiát alkalmaztunk, annak jó hatását érdemes hormonterápiával fenntartani. A kemoterápiát és a hormonterápiát – a valószínűleg hátrányos interakció miatt – nem érdemes egy időben alkalmazni.

A biológiai támadáspontú célzott terápiák új korszakot jelentenek az onkológiában: kísérletesen bizonyított jelentőségű molekuláris célpontok ellen tudatosan kifejlesztett szerekről van szó. A hagyományos onkológiai kezelések határfokát elhanyagolható mellékhatás árán potenciálják, és késleltetik a rezisztencia kialakulását (37). A trastuzumab HER2-pozitív tumorok esetében 8–12 hónapos remissziót indukálhat. A bevacizumab kemoterápiával kombinálva jelentős, túlélésben is megnyilvánuló előnyt ad.

Gondozás

A „gyógyult” korai emlőrákos beteg a műtét körüli el látást követően onkológiai gondozást igényel: a cél az esetleges relapsus és az onkológiai kezelések mellékhatásának felismerése, kezelése. Tudományos vizsgálatok tisztázták, hogy az úgynevezett intenzív (műszeres) utánkövetségnek nincsen haszna: a relapsus többnyire két vizit között jelentkezik, tünetekkel, a tünetek egy időben jelentkeznek a képalkotó vizsgálattal egyértelműen kimutatható eltéréssel, és a tünetek jelentkezése előtt megkezdett kezelés nem jelent előnyt a körlefolysis, illetve a túlélés szempontjából (38, 39). Ez alól csupán a lokoregionális recidíva kivétel: azt érdemes kutatni, mihamarabb felismerni, és radikálisan kezelni, hiszen ez esetben hosszú túlélés, esetleg gyógyulás remélhető. Ezért a félévente elvégzett onkológiai szakvizsgálat mellett rendszeres komplex emlővizsgálat és nőgyógyászati rákszűrés javasolt. A beteg figyelmessége, esetleges tünetekre való kioktatása hasznos lehet (38, 39).

A metasztázist adó betegségben szenvedők esetében klasszikus gondozásról nem beszélhetünk, hiszen ők folyamatos követést és többnyire kezelést igényelnek. Legalább háromhavonta lássa őket onkológus!

A gyógyszeres kezelés megválasztását segítő prediktív faktorok közül a hormonreceptor-státus ismerete ma már a mindennapi onkológiai gyakorlat nélkülözhetetlen része.

IRODALOM

1. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
2. Cuzick J. Epidemiology of breast cancer – selected highlights. *Breast* 2003;12:405-11.
3. Kahán Zs, Thurzó L. Áttörés az emlőrák prevenciója terén. *Orv Hetil* 2003;144:597-603.
4. Kahán Z, Gardi J, Nyári T, Földesi I, Hajnal-Papp R, Ormándi K. Elevated levels of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding globulin (IGFBP)-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Int J Onco* 2006;29:193-200.
5. Oláh E. Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszíndrómák). *Orv Hetil* 1999;140:451-66.
6. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89:1672-85.
7. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, Jong R, Fishell E, Yaffe M, et al. The

- association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer* 2002;87:876-82.
8. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
 9. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.
 10. Boncz I, Sebestyén A, Dobrossy L, Pentek Z, Kovacs A, Csaba D, et al. A szervezett emlőszűrés program 2002-2003. évi részvételi arányai és a program hatása a diagnosztikus és szűrési célú mamográfiák számára. *Orv Hetil* 2005;146:1963-70.
 11. Tabar L, Dean PB. Mammography and breast cancer: the new era. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82(3):319-26.
 12. Lázár Gy, Ormándi K, Hajnal Papp R, Zöllei I, Szentpáli K, Paszt A, et al. Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése. *Orv Hetil* 2002;143:77-81.
 13. Polgár C, Fodor J, Németh Gy. A korai emlőrák sugárkezelése: Több mint lokoregionális daganatkontroll. *Magy Onkol* 2001;45(4):361-71.
 14. Fodor J, Polgar C, Major T, Nemeth G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumour size. *Strahlenther Onkol* 2003;179(3):197-202.
 15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2006;366:2087-106.
 16. Whelan TJ. Use of conventional radiation therapy as part of breast-conserving treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:1718-25.
 17. Carlson RW, McCormick B. Update: NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*;3(Suppl1):S7-S11.
 18. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Panel members: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
 19. Kahán Zs, Lázár Gy, Lázár M, Ormándi K, Pálka I, Thurzó L. Emlőcentrum – virtuális klinika az emlőbetegek multidiszciplináris ellátására. *Orv Hetil* 2006;147:401-6.
 20. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973-9.
 21. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-81.
 22. Kahán Zs. Ösztrogénreceptor-pozitivitás=hormondependencia? Az ösztrogénreceptor-meghatározás és hormonfüggőség aktuális kérdései. *Orv Hetil* 1996;137:235-8.
 23. Gelber RD, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Tailoring adjuvant treatments for the individual breast cancer patient. *Breast* 2003;12:558-68.
 24. Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use? *Breast* 2005;14:617-23.
 25. Dank M. Humán rekombináns anti-HER2 monoklonális ellenanyag – új célzott terápia emlőrákban. *Orv Hetil* 2001;142(46):2563-8.
 26. Kahán Zs. A HER2 status jelentősége emlőrákban. *Lege Artis Medicinæ* 1999;11:138-44.
 27. Peele PB, Siminoff LA, Xu Y, Ravdin PM. Decreased use of adjuvant breast cancer therapy in a randomized controlled trial of a decision aid with individualized risk information. *Med Decis Making* 2005;25(3):301-7.
 28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
 29. Kahán Z, Uhercsák G, Hajnal-Papp R, Boda K, Thurzó L. Dose-dense sequential adriamycin-paclitaxel-cyclophosphamide chemotherapy is well tolerated and safe. *Oncology* 2005;68(4-6):446-53.
 30. Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003;68:559-67.
 31. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.
 32. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
 33. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
 34. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
 35. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-57.
 36. Polgar C, Fodor J, Major T, Takácsi-Nagy Z, Kasler M, Hammer J, et al. Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery current status, controversies, and future projects. *Strahlenther Onkol* 2002;178(11):597-606.
 37. Kahán Zs, Thurzó L. Hormonrezisztencia emlőrákban – a befolyásolás lehetőségei. *Orv Hetil* 2005;146:731-7.
 38. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG 3rd, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-2.
 39. Emens LE, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Seminars in Oncology* 2003;30:338-48.



ŐSZI ULTRAHANG-DIAGNOSZTIKAI TANFOLYAM BUDAPESTEN

Az Országos Gyógyintézeti Központ Radiológiai Osztálya és a Magyar Radiológusok Társasága Ultrahang Szekciója egyhetes ultrahang-diagnosztikai tanfolyamot szervez.

Időpont: 2006. november 13–18. (hétfő–szombat).

Helyszín: Országos Gyógyintézeti Központ, 1135 Budapest, Szabolcs u. 35.

Témák: Az ultrahang fizikai és technikai alapjai, hasi és kismedencei, urológiai, lágyszövet-, gyermek-, kardiológiai, intervenciós, vascularis ultrahangvizsgálatok.

Kreditpont: 50.

Jelentkezés: riedlerika@hotmail.com. További információ az MRT honlapján: www.socrad.hu.