

NIKOLÉNYI ALIZ DR., DOBI ÁGNES DR., SÁNTHA DÓRA DR.

Előrelépések a korai emlődaganatok gyógyszeres kezelésében

Az emlőrák továbbra is a leggyakoribb daganatos megbetegedés a nők körében világszerte. Az esetek több mint 90%-ában a betegséget korai stádiumban diagnosztizálják, amelynek prognózisa az elmúlt 50 évben jelentősen javult. Az első endokrin és kemoterápiás klinikai vizsgálatok után a szisztémás terápia intenzifikálása a klinikai kimenetel figyelemre méltó javulását eredményezte. Az elmúlt években, a modern célzott kezelésekkal, kombinációkkal és optimális időzítéssel elért terápiaeszkáláció mellett a túlkezelés elkerülése és a terápia megalapozott deeszkalációja került a klinikai kutatások fókuszába, biztosítva ezzel az egyedi beteg- és betegségjellemzők alapján megválasztott, személyre szabott onkológiai kezelést.

Bevezetés

A korai emlőrák kimutatható távoli áttétek nélkül potenciálisan gyógyítható betegség. Az emlődaganatos betegek kezelésében az elmúlt évtizedekben drámai fejlődés következett be és a szigorú sebészi megközelítés helyét a multidiszciplináris szemlélet vette át. A klinikai kutatások igazolták, hogy az emlőrák egy komplex, heterogén betegség, amely a daganatok széles spektrumát öleli fel, eltérő morfológiai, biológiai és klinikai fenotípusokkal. A molekuláris technika és a bioinformatika fejlődése nagymértékben hozzájárult az emlőrák biológiai hátterének megismeréséhez és megértéséhez. Az emlődaganatok személyre szabott kezeléséhez hozzájáruló három legfontosabb mérföldkő volt az ösztrogén- és progesteronreceptorok azonosítása immunhisztokémiával, az *in situ* hibridizációs technikák megjelenése a HER2-amplifikáció kimutatására, valamint Perou és Sorlie munkája, amely az emlődaganatot 5 molekuláris altípusba sorolta (luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-) enriched, basal-like, normal-like) (1). Mindezek a felfedezések hozzá-

jártak ahhoz, hogy a tumorterhelésen alapuló terápiválasztást felváltotta a biológiai központú megközelítés. Jelenleg a klinikai gyakorlat jellemzően öt altípusból álló ún. helyettesítő osztályozást alkalmaz a szövettani és molekuláris jellemzők alapján (luminal A-like, luminal B-like HER2-negatív, luminal B-like HER2-pozitív, HER2-pozitív non-luminal, triple-negative), amely a terápiválasztás bázisát jelenti (2).

Endokrinterápia

Az individuális terápia alapjait már a 19. század végén lefektették, amikor is Sir George Thomas Beatson felfedezte, hogy a petefészkek sebészi eltávolítása után az emlődaganat-áttétek regrediálnak (3). Nagy előrelépést jelentett az 1960-as években az antiösztrogének, valamint az ösztrogénreceptor (ER) felfedezése (4). A tamoxifen, amely egy szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM), a gyógyszeres antiösztrogén-terápia alappillére az 1970-es évek óta. Az áttétes esetekben elért sikerek ösztönözték az National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projectet (NSABP) prospektív adjuváns klinikai vizsgálat

indítására ER-pozitív korai emlőrákban, 1981-ben (5). Ez a mérföldkőnek számító vizsgálat igazolta, hogy 5 éves adjuváns tamoxifenterápia a mortalitást 20%-kal csökkenti (6). A hatékonyságot később megerősítette egy The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) elnevezésű metaanalízis, amely az emlőrákos halálozás 31%-os csökkenését bizonyította ER-pozitív betegek esetében (7). Az 1970-es években jelent meg az első aromatazgatoló (AI), az aminoglutetimid (8), majd a szteroid típusú aromatazgatoló, a formestan (9), ezután pedig az új generációs aromatazgatolók, az anastrozol, a letrozol és az exemestan, amelyek a napjainkban is használt készítmények. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy 5 év aromatazgatoló-kezelés valamivel hatékonyabb, mint az 5 év tamoxifenterápia, és a „switch” stratégia (2-3 év tamoxifent követő AI az 5. évig) effektivitása ekvivalens az 5 év AI-kezeléssel az emlőrák-halálozás szempontjából, amelynek elsősorban az egyes készítményekhez kapcsolódó hosszú távú kockázatok szempontjából van jelentősége (10–12). Mivel az alacsony kockázatú betegpopulációban az aromatazgatoló előnye csekély a tamoxifenéhez képest, a terápiválasztást ilyen esetekben elsősorban a két készítmény eltérő mellékhatásprofilja vezérli.

A hormonreceptor-pozitív esetek hajlamosak a késői kiújulásra, a relapszusok több mint fele öt éven túl jelentkeznek, és akár 15 évvel az endokrinterápia abbahagyása után is megjelenhetnek (13). Ebből kifolyólag számos különböző stratégiát elemeztek az endokrinterápia meghosszabbítására: 10 év tamoxifen-, 10 év aromatazgatoló-, 2-5 év tamoxifenterápiát követő 2-5 év aromatazgatoló-kezelés. Két randomizált vizsgálat vetet-

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged

te össze az 5 és 10 éves tamoxifen-terápiát, amelyekben kicsi, de szignifikáns javulás igazolódott (2,8%-os abszolút javulás) az emlőrák mortalitásában 10 éves terápia mellett, és ahogy az várható volt, magasabb volt az endometriumrák és a tromboembóliás szövődmények aránya a hosszabb terápiával (14–15). 5 év tamoxifenkezelést követő további 5 év aromatazgatógató (MA.17, NSABP-B33) szintén javítani tudja a betegségmentes túlélést (16–18). A GIM4 klinikai vizsgálatban 2-3 év tamoxifen után kaptak a betegek randomizáltan 2-3 év vagy 5 év letrozolt. A meghosszabbított hormonterápiával szignifikáns betegségmentes túlélési és teljes túlélési előny igazolódott 11,7 éves utánkövetésnél (19). A hasonló felépítésű DATA-vizsgálatban 10,1 éves utánkövetéssel a teljes betegpopulációban ugyan nem igazolódott túlélési előny, azonban egyrészt az ösztrogén- és progreszteronreceptorok ko-expressziója prediktívnek bizonyult a kinyújtott hormonkezelésre, másrészt magas rizikójú betegeknél (T>2 cm, nyirokcsomó-pozitív) is nagyobb előny várható a hormonkezelés kiterjesztésétől (20). Az NSABP-B42-vizsgálat eredményei szerint az 5 év AI- vagy 5 év szekvenciális TAM-AI-kezelést követő további 5 év aromatazgatógató a betegségmentes túlélést, az emlőrákmentes intervallumot és a távoliáttét-mentes túlélést szignifikánsan javítja, bár a teljes túlélésben nem mutatkozott különbség (21). Ezzel szemben 5 év endokrinterápiát (szekvenciális TAM-AI vagy 5 év TAM vagy 5 év AI) követő további 2-2,5 év vagy 5 év letrozol/anastrozol kezeléssel a vizsgálatokban (IDEAL, ABCSG-16) nem volt olyan alcsoport, ahol a hosszabb endokrinterápiából profitáltak volna a betegek (22, 23).

Az eredmények tükrében fontos hangsúlyozni, hogy a kiterjesztett endokrinterápia nem tekinthető standardnak minden hormonreceptor-pozitív emlődaganatos beteg adjuváns ellátásában, a kezelés időtartamának meghatározásakor gondosan mérlegelni kell a várható előnyt és a lehetséges kockázatokat, a betegjellemzőket, a társbetegségeket, a betegpreferenciáit és az életminőség kérdését. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alap-

ján úgy tűnik, hogy a 7-8 éves adjuváns endokrinterápia, amely magában foglal legalább 5 éves aromatazinhibitor-kezelést, lehet a kinyújtott adjuváns endokrinkezelés optimális időtartama magasabb kockázatú posztmenopauzás betegeknél. A betegség késői kiújulási kockázatáról és a kiterjesztett endokrinterápia hasznáról a Breast Cancer Index genomikai teszt és a Clinical Treatment Score post-5 years (CTS5) prognosztikai teszt szolgáltatathat további információt (24–26).

Premenopauzás betegek standard endokrinterápiája a tamoxifen. A SOFT-vizsgálat 8 éves adatai alapján a tamoxifenhez adott ovárium-suppresszióval 24%-kal alacsonyabb volt a kiújulás, a második invazív emlőrák és a halálozás kockázata, mint tamoxifen-monoterápiával, és ez a betegségmentes túlélésben 4,2% abszolút előnyt eredményezett (27). A SOFT- és a TEXT-vizsgálatok kombinált elemzése bizonyította, hogy az AI + ovárium-suppresszióval konzisztensen jobb betegségmentes (+4,6%) és távoli kiújulásmentes arány (+1,8%) érhető el, mint TAM + ovárium-suppresszióval, és a legnagyobb előny a HER2-negatív, magas klinikopatológiai rizikóval rendelkező betegek csoportjában várható. A teljes túlélés mindkét endokrinterápia mellett kiváló, elsősorban magas kockázatú betegek esetén hoz klinikailag jelentős előnyt az AI-kombináció (28). Az EBCTCG-metaanalízis szintén igazolta az AI-kombináció szuperioritását a kiújulások vonatkozásában: a kiújulás relatív kockázata 21%-kal, a távoli kiújulás 17%-kal csökken (29).

Kemoterápia

A II. világháború után *Goodman és Gilman* felismerése, hogy a mustárnitrogén potenciális daganatellenes hatással rendelkezik, elindította a kemoterápiás gyógyszerek fejlesztését (30, 31).

1948-ban *Farber és munkatársai* leírták a folsav-antagonistákat (32), majd publikálták az uracilra vonatkozó daganatellenes megfigyeléseket (33), amelyek a CMF kombináció (ciklofoszfamid-metotrexát-5-fluorouracil) kipróbálásához vezettek. A kombinációt először áttétes esetekben használták eredmé-

nyesen, majd kipróbálták korai emlőrákok műtéte után a daganatkiújulás kockázatának csökkentésére. A CMF kombináció adásával *Bonadonna és munkatársai* lefektették a korai emlőrákok adjuváns célú kemoterápiájának alapjait (34). A korszakindító vizsgálatban a CMF adásával a relapszus kockázata 29%-kal, a halálozás kockázata 21%-kal csökkent (35).

Bár a *Bonadonna* vezette milánói munkacsoport ismertette először az antraciklin (doxorubicin) alkalmazását metasztatikus emlőrákban (36), az első antraciklin-tartalmú, adjuváns célú kezelés, a doxorubicin-ciklofoszfamid (AC) hatékonyságát *Fisher és munkatársai* közzölték az NSABP-B15 klinikai vizsgálatban. A standard 6 hónapos CMF-kezelést hasonlították össze a 2 hónapig alkalmazott AC-vel. Ugyan hatékonyságban nem igazolódott különbség, de az AC-kezelés mellett a mellékhatások aránya alacsonyabb volt, és kevesebb alkalommal keresték fel a betegek az egészségügyi szakembereket, ezért a CMF mellett az AC lett a további kemoterápiás gyógyszerek kutatásának referenciája (37).

A hatásosság további fokozására antraciklin-tartalmú kombinációkat kezdtek vizsgálni. A referenciaként adott CMF kombinációból kicserélték a metotrexátot doxorubicinre. A GEICAM spanyol munkacsoport által bemutatott vizsgálatban a FAC (5-fluorouracil-doxorubicin-ciklofoszfamid) rezsim a CMF-hez képest szignifikánsan hatásosabb volt a betegségmentes és a teljes túlélés vonatkozásában is ($p=0,041$ és $0,034$). A terápiás hatékonyság különösen jobb volt a nyirokcsomó-negatív betegek között. Bár a FAC toxicitási profilja kedvezőtlenebb a CMF-éhez képest, klinikailag elfogadható és menedzselhető volt (38).

Az EBCTCG 14 000 beteg bevonásával készített egy metaanalízist, ahol az antraciklin szerény, de szignifikáns előnyt mutatott a CMF kombinációval szemben 11%, illetve 16%-os rekurrencia- és mortalitáscsökkentéssel. Az antraciklin abszolút túlélési előnye 3% volt 5 évnél, és 4% 10 évnél. A vizsgálat kritikájaként értékelendő, hogy a be-

vont vizsgálatok elrendezése (4 vs. 6 ciklus) aszimmetrikus volt, így az antraciklin előnye alulbecsült (39).

A doxorubicin mellett nézték a kevésbé kardiotoxikus epirubicin eredményességét is. A French Adjuvant Study Group 05-ös vizsgálatban igazolták, hogy az epirubicin dózisa emelhető a kardiovaszkuláris mellékhatások számának növekedése nélkül. Magas kockázatú – legalább 3 pozitív nyirokcsomó, grade 2 és hormonreceptor-negatív – betegeknél FEC50 vagy FEC100 (fluorouracil-epirubicin-ciklofoszfamid) kombinációt adtak, ahol a két rezsim között a különbség az epirubicin dózisában volt: 50, illetve 100 mg/m². Az 5 éves utánkövetési eredmények szignifikánsan jobb eredményt mutattak a DFS és az OS vonatkozásában is a magasabb dózis alkalmazása mellett: 54,8% vs. 66,3%, illetve 65,3% vs. 77,4% (40).

Az antraciklinek terápiás használata után új hatóanyagok tesztelése zajlott. Az 1970-es években indult a taxánok fejlesztése, amelyek először itt is áttétes emlőrákban bizonyították hatásosságukat (41). Ezt hamarosan követte az adjuváns célú kipróbálás. *Henderson* 2003-ban közölt vizsgálatában a standard AC kombináció után adott 4 ciklus paclitaxel szignifikánsan javította a betegségmentes és a teljes túlélést. A kockázatsökkenés 17% volt a rekurrencia, és 18% a halálozás tekintetében (42). Az eredményeket megerősítette *Mamounas* szintén nagy esetszámú, több mint 3000 beteget bevonó tanulmánya. Bár ebben a vizsgálatban a teljes túlélésre nem volt szignifikáns előny, a paclitaxel hozzáadása az AC-hez 17%-kal csökkentette a kiújulás kockázatát. Az OS-re vonatkozó szignifikancia hiányát magyarázhatta az idősebb átlagéletkorú betegek részvétele, az alacsonyabb kockázatú betegségek bevonása, illetve a 75%-os kemoterápia-komplettálási arány (43).

A hasonló hatásmechanizmusú docetaxel is kipróbálták adjuváns szettingben. A BCIRG-001 vizsgálatban közel 1500 nyirokcsomó-pozitív esetben mutatott szignifikánsan jobb eredményeket a TAC (docetaxel-doxorubicin-ciklofoszfamid) kombináció a FAC-hoz

(5-fluorouracil-doxorubicin-ciklofoszfamid) viszonyítva. A relapszus kockázatát 28%-kal csökkentette az 5-fluorouracil cseréje docetaxelre. A docetaxel használata mellett magasabb arányban fordult elő neutropenia, de a közben használatba kerülő kolóniastimuláló faktorok használatával a mellékhatások menedzselhetőek voltak (44).

Az antraciklin- és a taxán-kemoterápia szekvenciális vagy konkuráló alkalmazása közötti hatékonyságbeli különbség elemzése számos vizsgálat tárgyát képezi hosszú évek óta. Vannak adatok, amelyek szerint a szekvenciális alkalmazásuk ugyanolyan hatékony, mint a kombinációjuk, kevesebb mellékhatással (45). Az EBCTCB-metaanalízis korábban publikált eredményei a szekvenciális alkalmazást támogatják, míg a nemrégiben bemutatott adatok szerint a legnagyobb, 8,7%-os javulás a 10 éves kiújulási kockázatban konkuráló adagolással igazolódott, amely ismételt felhívja a figyelmet az antraciklin kumulatív dózisának jelentőségére (46).

A kumulatív dózis mellett a dózissűrítés is javítja a betegség kimenetelét. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy nyirokcsomó-pozitív, magas kockázatú betegeknél a gyakrabban alkalmazott – 2 hetente történő adás, a szokványos 3 heti adagoláshoz képest – javítja a hatósságot. A 2091 beteg bevonásával lefolytatott GIM-vizsgálatban a dózissűrített (dose-dense) adagolás mellett az antraciklin-taxán szekvenciális adásával (FEC-paclitaxel vagy EC-paclitaxel) szignifikánsan megnőtt az 5 éves betegségmentes és a teljes túlélés a gyakoribb adagolás mellett (DFS: 81% vs. 76%, OS: 94% vs. 89%) (47). Magas kockázatú, négy vagy több pozitív nyirokcsomóát-tét esetén a kemoterápiák (epirubicin-ciklofoszfamid-paclitaxel) rövidebb idő alatt leadott nagyobb dózisa (dózissűrített és intenzifikált adás) szignifikánsan javítja a relapszus kockázatát (28%) és a mortalitást (24%) gyakoribb hematológiai és nem hematológiai mellékhatások árán (48). Ezeket az eredményeket 37 298 beteg adataiból nyert metaanalízis is megerősítette (49).

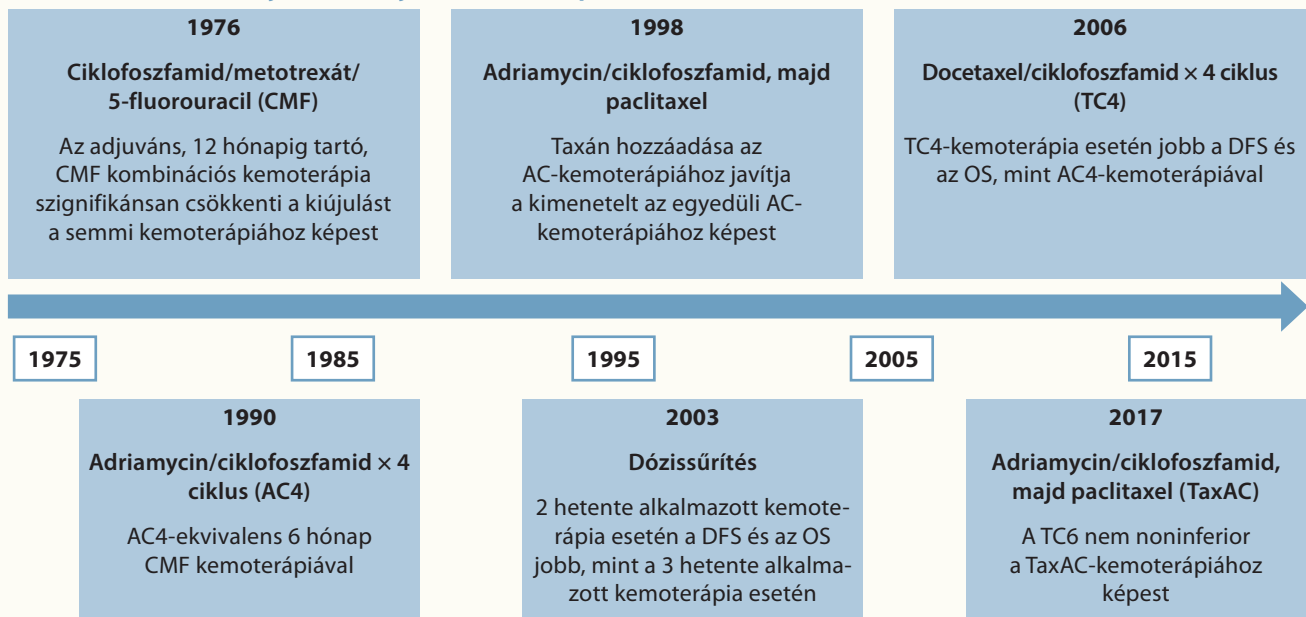
Az antraciklin-kezelések hosszú távú potenciális kardiotoxicitása miatt az

antraciklinmentes kombinációs kezeléseket is vizsgálták. Több mint 1000, magas kockázatú, nyirokcsomó-pozitív betegeknél vizsgálták a docetaxel-ciklofoszfamid kombinációt. Az USO 9735 trialben a 4 ciklus docetaxel-ciklofoszfamidot hasonlították össze a standard 4 ciklus doxorubicin-ciklofoszfamiddal. A vizsgálatban idősebb betegek is részt vehettek, és az alcoportelemzés alapján az idősebb korosztály is jól tolerálta a kombinációt. A vizsgálat 7 éves utánkövetésének eredményei alapján 4 ciklus docetaxel-ciklofoszfamid adása után szignifikánsan jobb eredmények születtek a DFS (81% TC vs. 75% AC; $p=0,033$) és az OS elemzése során is (87% TC vs. 82% AC; $p=0,032$). A szuperioritás nem különbözött a fiatalabb és az idősebb korosztályban. A toxicitási profil viszont eltérő volt: az AC mellett inkább hányinger, hányás és egyetlen kardiális szövődmény, a TC mellett izom- és ízületi fájdalom, ödéma és neutropenia jelentkezett (50). A US ABC-vizsgálatban nem igazolódott statisztikailag szignifikáns noninferioritás 6 ciklus TC-kezeléssel, összevetve a szekvenciális antraciklin-taxán-kemoterápiával, bár a teljes túlélésben nem volt különbség (51).

A 4-6 ciklus TC-kezelés alacsony rizikójú betegségek és antraciklin-kontraindikáció esetén választható alternatíva a jelenlegi irányelvek szerint.

A korai emlőrákoknál a kemoterápiás kezeléseket kezdetben a műtét után alkalmazták a mikrometasztikus góccok elpusztítására. Helyileg előrehaladott, illetve gyulladással járó emlőrák esetén viszont először kaptak kemoterápiát a betegek, hogy jó válaszadás esetén a resekció kivitelezhető legyen. A primer szisztémás (neoadjuváns) kezelés a tumor műthetővé tételén kívül növeli az emlőmegtartó műtétek lehetőségét és számát, illetve *in vivo* információt ad a daganat biológiai viselkedéséről, kemoterápiás érzékenységről. Betegségmentes és teljes túlélés vonatkozásában a hatékonysága megegyezik az adjuváns kezelésekével (52). Tripla negatív emlőrák esetén preferált a neoadjuváns szisztémás kezelés. A standard kezelést jelentő antraciklinek és a taxánok mel-

1. ábra: A modern neoadjuváns és adjuváns kemoterápiás sémák kialakulása emlőrákban



Rövidítés: TaxAC : antraciklint és taxánt egyaránt tartalmazó kemoterápiás kombinációk

lett 2014 óta több vizsgálat is megerősítette, hogy platina hozzáadásával javítható a patológiai komplett válaszadás aránya mellett a betegségmentes túlélés is (53–55). Fontos hangsúlyozni, hogy ha a neoadjuváns kezelés hatására komplett remisszió következik be, úgy annak prognosztikai értéke is van (56). Patológiai komplett regresszió esetén az adjuváns kezelések intenzitása csökkenthető, míg reziduális daganat jelenléte esetén lehetővé válik a terápia eszkalációja a posztneoadjuváns szettingben, amellyel a betegség prognózisa javítható. Ezt a megközelítést elsősorban a HER2-pozitív és tripla negatív emlődaganatok esetén alkalmazzuk, ahol erős a korreláció a neoadjuváns kezeléssel elért komplett regresszió és a betegség kimenete között (57).

A korai emlőrások adjuváns kemoterápiáinak hatásosságát elemző, 100 000 beteg adatait feldolgozó metaanalízisek szerint összességében a tíz évre számított emlőrások mortalitása kemoterápia adásával körülbelül egyharmadával csökkenthető.

A metaanalízisekből öt fő következtetést lehetett levonni. Először, a 6 ciklus CMF és a 4 ciklus AC nagyjából egyenértékű volt: a 2 éves kiújulási arányok a felére csökkentek, a kiújulás a következő 8 év során egyharmadával, az emlőrák halálzási aránya 20-25%-kal csökkent.

Másodszor, a ciklusonként szignifikáns mértékben csökkentett kemoterápiás dózis a hatásosság csökkenésével járt.

Harmadszor, a standard 4 AC kombinációhoz harmadik komponensként hozzáadott további kemoterápia (CAF vagy CEF) vagy a 4 AC után szekvenciálisan alkalmazott taxán további 15-20%-os mortalitáscsökkenést eredményezett.

Negyedszer, valamennyi kemoterápiás összehasonlításban a 10 éves összhalálozás csökkent. És végül minden taxán- vagy antraciklin-bázisú kezelésnél a korai vagy bármilyen kiújulás- vagy halálzáscsökkenés független a beteg életkorától, a nyirokcsomóstátustól, a tumor nagyságától, illetve differenciáltságától (58) (1. ábra).

Céltott terápia

Az emlőrák biológiájának megismerése és megértése révén az elmúlt 25 évben jelentős fejlődésnek lehettünk szemtanúi az emlőrák céltott kezelésében. A céltott terápia képesek blokkolni az emlődaganat növekedését és a túlélését elősegítő specifikus útvonalakat, és javítani a túlélést.

Monoklonális antitestek

1987-ben forradalmi áttörést hozott Dennis Slamon felismerése, miszerint az emlődaganatok kb. 20%-ában a HER2/neu onkogén, amely az epidermális nö-

vekedési faktorok családjának egyik tagját (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) kódolja, amplifikált, és ez kifejezetten rossz prognózzal társul (59). Az első humanizált monoklonális antitest, a HER2-receptor-ellenes trastuzumab (Herceptin) felfedezése drámaian megváltoztatta a HER2-pozitív emlődaganatos betegek sorsát. A trastuzumab, kötődve a HER2-receptor extracelluláris doménjéhez, megakadályozza a ligandfüggetlen HER2-mediált jelátvitelt. Az első sikeres céltott kezelésről metasztatikus HER2-pozitív emlődaganatban 1998-ban jelent meg közlemény, ahol a trastuzumab citotoxikus kemoterápiával kombinálva szignifikánsan megnövelte a kiújulásig eltelt időt (60). Ezután számos randomizált prospektív klinikai vizsgálat indult, amely értékelte az adjuváns trastuzumab szerepét kemoterápiához adva. A vizsgálatok konzisztensen bizonyították, hogy a trastuzumab hozzáadása a kemoterápiához 50%-kal csökkenti a kiújulás, és 30%-kal a halálzási kockázatát. Az antraciklint is tartalmazó kezelési sémák nem hoztak szignifikáns előnyt az antraciklinmentes kezelésekhöz viszonyítva, viszont növelték a kardiális mellékhatás kialakulásának kockázatát (61–63). Az áttétes és korai HER2-pozitív emlőrák kezelésében elért sikerek után több neoadjuváns vizsgálat indult, amelyben

a kemoterápiát már trastuzumabbal kombinálták. A trastuzumab hozzáadása a kemoterápiához preoperatív fázisban szignifikánsan növelte a patológiai komplett remisszió arányát, és javította az eseménymentes túlélést (64–66). A pertuzumab – amely szintén egy monoklonális antitest – a HER2-receptor extracelluláris domén II-höz kötődve gátolja a ligandfüggő HER2-HER3 dimerizációt, és ezzel kiegészíti a trastuzumab hatásmechanizmusát (67). Az APHINITY klinikai vizsgálat az adjuváns kettős HER2-gátlás (trastuzumab + pertuzumab) előnyét bizonyította invazív betegségmentes túlélés vonatkozásában, nyirokcsomó-pozitív esetekben (68), míg neoadjuváns szettingben a patológiai komplett remisszió arány további javulása igazolódott a NeoSphere trialban hormonreceptor-státusztól függetlenül (69). Ezek alapján a nemzetközi ajánlás 2 cm-nél nagyobb vagy nyirokcsomó-pozitív, HER2-pozitív emlőrák esetén a neoadjuváns kezelés kettős HER2-gátlással kombinált kemoterápiával, míg 2 cm-nél kisebb, nyirokcsomó negatív esetekben primer műtét javasolható, és műtét után a szövettani eredmény és a kiújulási rizikó függvényében adjuváns kezelés (70). Alacsony kockázatú esetekben az antraciklinmentes, S. Tolaney nevéhez fűződő APT (adjuvant paclitaxel and trastuzumab) séma kiváló betegségmentes túlélési eredményt hozott 10 éves utánkövetéssel (71). A HER2-ellenes kezelés standard időtarta-

ma továbbra is 1 év, kalkulálva a neoadjuváns fázisban alkalmazott terápiával is.

Tirozin-kináz-gátlók (TKI)

Az elmúlt évtizedben kísérletek indultak más típusú HER2-ellenes gyógyszerek tesztelésével is. A lapatinib, amely egy kettős, reverzibilis tirozin-kináz-gátló, szelektíven gátolja a HER2-t és az epidermális növekedési faktor receptort (EGFR). Neoadjuváns kezelés esetén, trastuzumabbal és kemoterápiával kombinálva növeli a patológiai komplett remisszió arányát, azonban a mellékhatásprofilja és az inkonzisztens hosszú távú túlélési adatok miatt nem épült be az ajánlásokba (72–75). Kinyújtott adjuváns kezelés neratinibbel – amely egy második generációs, irreverzibilis pan-HER-inhibitor – adjuváns trastuzumabterápia után, tripla pozitív esetekben javítja az invazív betegségmentes túlélést az ExteNet-vizsgálat alapján (76). Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgálatban a betegek nem kaptak sem pertuzumabot, sem trastuzumab-emtansint, így a valós előny a jelenlegi neoadjuváns és adjuváns kezeléseket után valószínűleg csekélyebb.

Antitest-gyógyszer konjugátumok

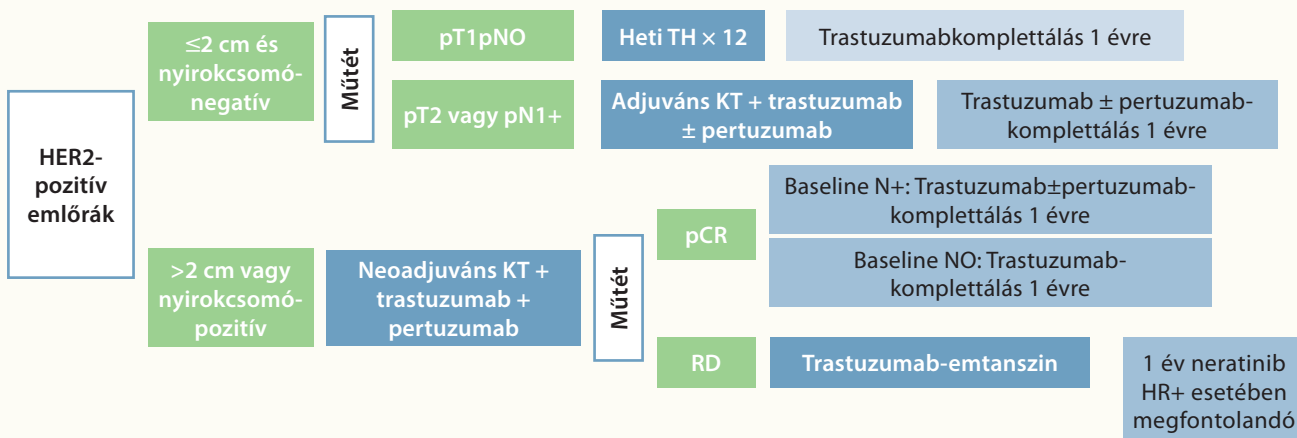
Bár a trastuzumabbal elért túlélési eredmények lenyűgözték a világot, a betegek egy részére terápiarezisztencia jellemző, és korai relapszus megjelené-

sével kell számolnunk, ezért új típusú gyógyszerek fejlesztése vált szükségesé. Jelentős előrelépést jelentett a HER2-ellenes kezelések terén az antitest-gyógyszer konjugátumok (antibody drug conjugates, ADC) megjelenése. Az első publikáció 2007-ben jelent meg trastuzumab-emtansinnal (T-DM1), amely egy HER2-ellenes monoklonális antitest, és a kis molekulatömegű, citotoxikus maytanzinoid-származék (DM1) kombinációja (77). A gyógyszer fejlesztése során a gyógyszerkonjugátumot úgy fejlesztették, hogy a DM1 tumorspecifitása növekedett a HER2-pozitív daganatsejtekre, mindeközben a szisztémás mellékhatásai a DM1-nek csökkentek, és a daganatellenes immunválasz nőtt (77, 78). Bár az előrehaladott HER2-pozitív emlőrák terápiás szekvenciájába már 10 éve beépült a T-DM1, korai esetekre vonatkozó adatok csupán néhány éve láttak napvilágot a KATHERINE-vizsgálat eredményeinek bemutatásával. Neoadjuváns kezelés után, reziduális betegség jelenléte esetén az adjuváns trastuzumab-emtansin alkalmazása, összevetve az adjuváns trastuzumabterápiával, szignifikánsan csökkenti a kiújulás és a halálozás kockázatát (79) (2. ábra).

CDK4/6-gátlók

A ciklin D1 overexpressziója az emlődaganatok 67%-ában fordul elő, amely növeli a ciklindependens 4 és 6 kinázok

2. ábra: HER2-pozitív korai emlőrák szisztémás kezelési ajánlása az ESMO guideline alapján (70)



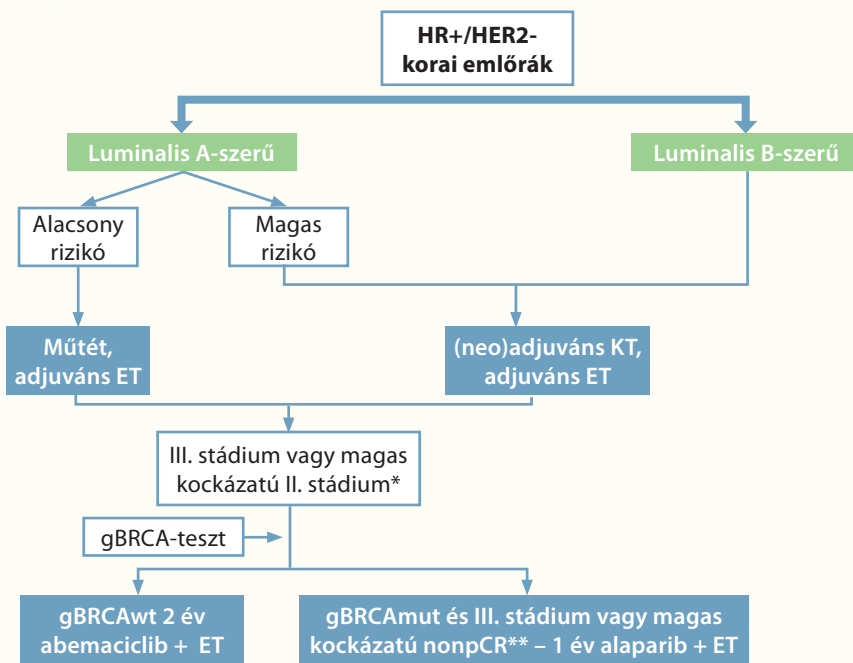
Rövidítés: European Society for Medical Oncology; HER2: human epidermal growth factor receptor; H: trastuzumab; KT: kemoterápia; pCR: patológiai komplett regresszió; RD: reziduális betegség; T: paclitaxel

(CDK4/6) működését, így a sejtosztódást fokozza, és ezáltal kiváló célpont a daganatellenes kezelésben (80). A CDK4/6-gátlók endokrinterápiával kombinációban alkalmazva, hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív metasztatikus esetekben átütő eredményt hoztak, amely megalapozta a készítmények adjuváns tesztelését. A monarchE adjuváns vizsgálatban az abemaciclib hatékonyságát elemezték a standard endokrinterápia mellett magas kockázatú, nyirokcsomó-pozitív betegcsoportban. Bár teljes túlélési előny egyelőre nem igazolódott, az invazív betegségmentes és távoli kiújulásmentes túlélésben már korábban is látott szignifikáns előny egyre jelentősebb a hosszabb utánkötésekkel (81). Az adjuváns ribociclibet vizsgáló klinikai trial (NATALEE) első eredményei szintén biztatóak, a klinikailag jelentős iDFS-előny támogatja a kombinációs kezelés alkalmazását II. és III. stádiumú HR-pozitív, HER2-negatív emlőrákban (82). Ezekkel az eredményekkel ellentétben az adjuváns palbociclib nem javította a túlélést a PALLAS- és a PENELOPE-B-vizsgálat alapján (83, 84) (3. ábra).

Immunellenőrzőpont-gátlók

A gazdaszervezet immunrendszere fontos szerepet tölt be a daganatkezelésben és a -progresszióban egyaránt (85). A XXI. században lenyűgöző sikereket értek el szolid daganatok esetében a gazdaszervezet immunrendszerének felhasználásával. Minden olyan daganatellenes stratégiát, amely a veleszületett vagy szerzett immunválaszt fokozza, immunterápiának nevezünk. Az emlődaganatokat alapvetően nem tartjuk immunogén daganatoknak az alacsony mutációs terhelés miatt, azonban a tripla negatív emlőrákokra jellemző magasabb programozottsejthalál-ligand 1 (PD-L1-) expresszió és tumorinfiltráló lymphocita (TIL) arány, valamint a tumormutációs terhelés (TMB) potenciális lehetőséget biztosít az immunterápia működésének (86). Ezek az ismeretek alapozták meg az immunellenőrzőpont-gátlók tesztelését tripla negatív emlődaganatokban. Az első vizsgálatok progra-

3. ábra: Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív korai emlőrák szisztémás kezelési ajánlása az ESMO guideline alapján (70)



Rövidítés: ESMO: European Society for Medical Oncology; ET: endokrinterápia; gBRCA: germinális BRCA; HR: hormonreceptor; HER2: human epidermális növekedési faktor receptor 2; KT: kemoterápia; mut: mutáns; pCR: patológiai komplett regresszió; WT: vad típus

*N1 stádium mellett primer tumor >5 cm, és/vagy grade 3 és/vagy Ki-67 ≥20%.

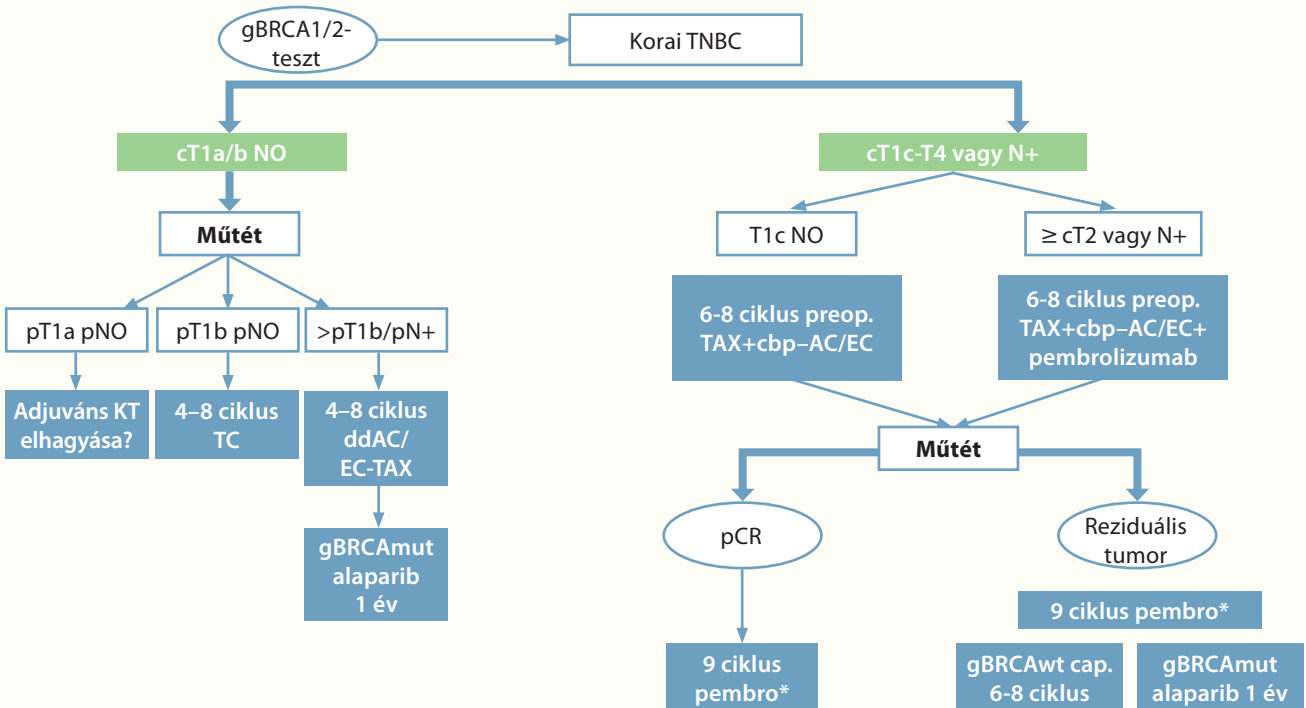
**HR-pozitív, HER2-negatív esetekben, neoadjuváns kezelés után, reziduális daganat jelenléte esetén, ha a CPS-EG score ≥3.

mozottsejthalál-fehérje 1 (PD-1-) és PD-L1-ellenes monoklonális antitestekkel monoterápia formájában szerény eredményeket hoztak (87). Kemoterápiával kombinálva a hatékonyságuk fokozódik, mivel a kemoterápia növeli a PD-L1- és a neoantigén-expressziót, csökkenti az immunszuppresszív sejtek számát, és proinflammatorikus citokinek felszabadulásához vezet a daganatban. Az áttétes esetekben elért kedvező hatás lendületet adott a készítmények korai fázisban történő teszteléséhez. Már az első adatokból látható volt a pCR-arány figyelemre méltó növekedése, amelyet a későbbi, III. fázisú klinikai vizsgálatok is igazoltak (88). A KEYNOTE-522-vizsgálatban alkalmazott neoadjuváns kemoterápia + pembrolizumab, majd műtétet követő adjuváns pembrolizumab, PD-L1-expressziótól függetlenül szignifikánsan növeli a patológiai komplett remissziós arány mellett az eseménymentes túlélést is (89). Az IMpassion031-vizsgálatban a preoperatív atezolizumab-kemoterápia, majd adjuváns atezolizumab kombiná-

cióval is látványos pCR-értéket kaptunk (90). Érdekes, hogy a II. fázisú GeparNuevo-vizsgálatban a kizárólag neoadjuváns fázisban adott durvalumab ugyan nem emelte a pCR-arányt, a túlélési eredményeket azonban szignifikánsan javította (91).

Luminális emlődaganatokban a neoadjuváns kemoterápiával elérhető patológiai komplett remissziós arány messze elmarad a nem luminális betegségeknél tapasztalttól, irodalmi adatok szerint 0-18% közé tehető, és erősebb korrelációt a túléléssel csupán a grade 3 esetekben látunk (57). Erre az altípusra általában az indolens viselkedés jellemző, alacsony TMB-vel és PD-L1-expresszióval, valamint a legalacsonyabb TIL-számmal (92), azonban a grade 3 tumorok agresszív biológiai és genomikai sajátosságai prediktálják az immunellenőrzőpont-gátlók hatékonyságát. A korai eredmények a pembrolizumab + kemoterápia, illetve a nivolumab + kemoterápia kombinációval biztatók a pCR-arány szignifikáns növekedése mellett (93).

4. ábra: Tripla negatív korai emlőrák szisztémás kezelési ajánlása az ESMO guideline alapján (70)



Rövidítés: AC: doxorubicin-ciklofoszfamid; c: klinikai; cbp: carboplatin; cap: capecitabin; EC: epirubicin-ciklofoszfamid; dd: dózisdenz; ESMO: European Society for Medical Oncology; gBRCA1/2: germinális BRCA1/2; KT: kemoterápia; mut: mutáns; N: nyirokcsomó; p: patológiai; pCR: patológiai komplett regresszió; T: tumor; TAX: paclitaxel; TC: docetaxel-ciklofoszfamid; TNBC: tripla negatív emlőrák; WT: vad típus
*Ha kapott neoadjuvánsan.

PARP-gátlók

Az örökletes emlőrák az összes emlőrának csupán 5-10%-át teszi ki, és a legtöbb esetben a breast cancer susceptibility genes (BRCA1/2) örökletes mutációja felelős a kialakulásáért (94). A BRCA1 és BRCA2 tumorszuppresszor gének, amelyek alapvető szerepet játszanak a kétszálú DNS-törés javításában a homológ rekombináció útján, és ezáltal a genom integritásának megőrzésében (95). A BRCA1/2-mutációt hordozó, homológ-rekombináció-deficiens (HRD) sejtek a BRCA1/2 funkcióvesztése ellenére életképesek maradnak, a Poly (ADP-ribóz) polimeráz (PARP) működésének köszönhetően. A sejthalál csak a BRCA1/2 és a PARP funkciójának egyidejű elvesztésekor fordul elő, ez a fogalom szintetikus letalitásként ismert. Ezt a kapcsolatot a PARP-gátlás és a BRCA-mutáció között 2005-ben figyelték meg először (96). Csaknem egy évtizeddel később az olaparib lett az első PARP-gátló, amelyet klinikai használatra engedélyeztek, majd a preklinikai modellekben kiváló PARP-csapidázási potenciállal rendelkező talazoparibot is törzskönyvezték áttétes

HER2-negatív, örökletes BRCA-mutációt hordozó esetekben. A metasztatikus betegségben tapasztalt klinikai előny ösztönözte a PARP-gátlók korai emlőrákban történő vizsgálatait. Az OlympiA-vizsgálat az agresszív jellemzőket mutató, magas kiújulási kockázatú, HER2-negatív, germinális BRCA1/2-mutációt hordozó betegcsoportra fókuszálva igazolt szignifikáns betegségmentes és teljes túlélési előnyt 1 év olaparib per os terápiával (97) (4. ábra).

Összefoglalás

A korai emlődaganatok gyógyszeres kezelése gyorsan fejlődik, számos új, innovatív terápiát hagytak jóvá az elmúlt néhány évben, amelyeknek köszönhetően a betegek gyógyulási esélyei még a magasabb kockázatú esetekben is nagymértékben javultak. Mindemellert az adjuváns és neoadjuváns kezelések is egyre komplexebbek lettek, amelyek hosszú távú toxicitásának és anyagi vonzatának mérlegelése elengedhetetlen a terápiás döntéseknél. Az emlőrákaltípusnak, a klinikopatológiai jellemzőknek és a terápiás válasznak

megfelelő individuális terápiaválasztást várhatóan a jövőben olyan biomarkerek fogják támogatni, amelyekkel a klinikai előny maximalizálható, míg a mellékhatások mellett a kezelési költség is csökkenthető.

IRODALOM

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747–752.
2. 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 2013; 24: 2206–2223.
3. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896; 148: 104–107.
4. Jensen EV. From Chemical Warfare to Breast Cancer Management. Nat Med 2004; 10: 1018–1021.
5. Ward HWC. Anti-Oestrogen Therapy for Breast Cancer: A Trial of Tamoxifen at Two Dose Levels. BMJ 1973; 1: 13–14.
6. Fisher B, Jeong J-H, Bryant J, et al. Treatment of Lymph-Node-Negative, Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Randomised Clinical Trials. Lancet 2004; 364: 858–868.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerkesztőségben, valamint az onkologia.olo.hu weboldalon.