

Hormonsko zdravljenje invazivnega raka dojk

Tanja Čufer

Kaj je hormonsko zdravljenje?

Hormonsko zdravljenje je najstarejše sistemsko zdravljenje raka. Leta 1896 je George Beatson v Lancetu objavil opažanja, da se zaradi odstranitve jajčnikov pri ženskah z rakom dojk zmanjša tumor v dojkah. Temu odkritju so v 20. stoletju sledila odkritja številnih novih hormonskih zdravil za zdravljenje raka.

Po pričakovanju je hormonsko zdravljenje učinkovito zlasti pri rakah, ki vzniknejo v tkivih, katerih rast in razvoj sta odvisna od hormonov; to sta zlasti rak dojke pri ženskah in rak prostate pri moških.

Za katere bolnice z rakom dojk je primerno hormonsko zdravljenje?

Hormonsko zdravljenje raka dojk je učinkovito pri vseh bolnicah s hormonsko odzivnim rakom. Hormonsko odzivni so tisti tumorji, ki imajo izražene hormonske receptorje (HR). To so beljakovine v celičnem jedru, prek katerih hormoni spodbujajo delitev in rast celic. Hormonske receptorje nosijo rakave celice okoli dveh tretjin bolnic z rakom dojk. Tumorji starejših, pomenopavznih bolnic so pogosteje hormonsko odzivni kot tumorji predmenopavznih bolnic.

Hormonsko zdravljenje je učinkovito pri razsejani bolezni in v dopolnilnem ali neoadjuvantnem, predoperativnem zdravljenju operabilnega raka dojk. Enako učinkovito je pri predmenopavznih in pomenopavznih bolnicah.

Kako ugotovimo hormonsko odzivnost raka dojk pri posamezni bolnici?

Hormonsko odzivnost ugotovimo tako, da določimo hormonske receptorje v tkivu raka dojk. Poznamo dve vrsti receptorjev, estrogene (ER) in progesteronske hormonske receptorje (PR). Njihovo prisotnost v tkivu lahko določamo biokemično v ekstraktu tumorskega tkiva, imunohistokemično na tkivnih rezinah ali pa imunocitokemično na celičnih vzorcih. Biokemično določanje je najstarejše, metoda je standardizirana in zanesljiva. Mejne vrednosti so 10 fmol/mg tkiva. Novejše je imunohistokemično določanje na tkivnih rezinah, ki je prav tako standardizirano in zanesljivo. Prednost tega določanja je v tem, da HR določamo na istih vzorcih,



na katerih se postavi morfološka diagnoza in določijo še druge biološke značilke tumorja. Ker odkrivamo vedno manjše tumorje, je pomembno določiti čim več lastnosti v enem samem vzorcu tkiva. Določa se delež celic s prisotnimi HR. Za hormonsko odzivne nesporno veljajo tumorji z več kot 10 % HR-pozitivnih celic. Vendar pa obstaja kar nekaj podatkov, da je hormonsko zdravljenje učinkovito in zato smiselno že pri bolnicah, ki imajo samo 1 % HR-pozitivnih celic. Seveda pa se učinkovitost zdravljenja večja sorazmerno z deležem HR-pozitivnih celic v tumorju. Hormonske receptorje lahko določimo tudi na celičnih vzorcih, dobljenih s tankoigelnó biopsijo.

Katere vrste hormonskega zdravljenja raka dojk so na voljo?

Danes so na voljo številna hormonska zdravila za raka dojk. Najpogosteje se še vedno uporabljajo antiestrogeni. Ti zasedejo ER in tako preprečijo vezavo estrogenov na te receptorje. Med njimi je najpomembnejši tamoksifen, na trgu pa je tudi zelo podobno zdravilo toremifen. Antiestrogeni so učinkoviti tako pri pomenopavznih kot predmenopavznih bolnicah. Poleg antiestrogenov, ki zasedejo receptorje, je v klinični uporabi tudi fazlodeks, ki zavira izraženo ER. Zdravilo naj bi bilo enako učinkovito kot tamoksifen, še pomembneje pa je, da je učinkovito tudi, ko tamoksifen odpove.

Najstarejše in danes znova zelo pomembno hormonsko zdravljenje je odstranitev oziroma zavora delovanja jajčnikov. Pri predmenopavznih bolnicah se večina ženskih spolnih hormonov tvori v jajčnikih; ko jih odstanimo, se vsebnost hormonov v telesu in njihov vpliv na rast hormonsko odzivnih rakov značilno zmanjša. Odstranitev jajčnikov je lahko nepovratna, kirurška ali z obsevanjem, lahko pa je povratna, z zdravili, ki prek hipotalamus-hipofizne osi zavrejo delovanje jajčnikov, LH-RH-agonisti, kot sta goserelin in triptorelin.

Pomembna zdravila za zdravljenje raka dojk so inhibitorji encima aromataze. Aromatazni inhibitorji (AI) zavrejo sintezo ženskih spolnih hormonov v perifernih tkivih, zlasti v podkožnem maščevju. Ker večina ženskih spolnih hormonov v pomenopavzi, ko jajčniki prenehajo delovati, nastaja v mehkih tkivih, so ta zdravila učinkovita samo pri

pomenopavznih bolnicah. Dolga leta smo uporabljali AI-aminoglutetimid, sedaj pa so na trgu učinkovitejši in varnejši AI nove generacije, kot so anastrozol, letrozol in ekzemestan.

Za hormonsko zdravljenje raka dojk se še vedno uporabljajo progestini. Nekoč uporabljane preparate medoksiprogesterona je danes nadomestil nekoliko učinkovitejši in varnejši megestrol acetat.

Hormonsko zdravljenje razsejane bolezni: kdaj in kako?

Hormonska zdravila so učinkovita za zdravljenje hormonsko odzivnega razsejanega raka dojk. Kot s citostatiki tudi s hormonskim zdravili razsejana bolezen ni ozdravljiva, je pa zazdravljiva. S hormonskim zdravljenjem dosežemo zmanjšanje ali celo popolno izginotje zasevkov in simptomov zaradi zasevkov pri 60–70 % bolnic. Remisije po hormonskem zdravljenju so daljše od tistih, ki jih dosežemo s citostatiki, in trajajo v povprečju leto dni, čeprav ni malo bolnic, pri katerih je bolezen ob hormonskem zdravljenju v remisiji tudi več let.

Pri razsejani bolezni izbiramo med hormonskim in citostatskim zdravljenjem. Odločitev je odvisna od lastnosti posamezne bolnice in njene bolezni. Če gre za obsežno bolezen v visceralnih organih ali kratek prosti interval od prvega zdravljenja, svetujemo najprej citostatsko zdravljenje, čeprav so pri bolnicah s hormonsko odzivno boleznijo ob hormonskem zdravljenju enake možnosti remisij. S citostatskim zdravljenjem prej dosežemo remisijo, kar je pri bolnicah s hitro napredujočo in obsežno boleznijo v življenjsko pomembnih organih nujno. Pri bolnicah z zasevki v pretežno mehkih tkivih in kosteh pa je najustreznejše hormonsko zdravljenje. Ker je razsejani rak dojk kronična bolezen, je vsaka bolnica prej ali slej deležna tako hormonskega kot citostatskega zdravljenja. Obstaja samo vprašanje najboljšega zaporedja, ki pa ga lahko vsaki posamezni bolnici dobro svetuje samo zdravnik z obsežnim znanjem in izkušnjami pri sistemskem zdravljenju raka.

Hormonsko zdravljenje izbora za predmenopavzne bolnice je zavora delovanja jajčnikov v kombinaciji z antiestrogenom, tamoksifenom. Zdravilo prvega izbora za pomenopavzne bolnice pa so danes AI nove generacije. Delež in trajanje remisij, doseženih s temi zdravili, je nekoliko ugodnejši od tamoksifena. Seveda pa v primeru, da najprej zdravimo z AI, ob napredovanju bolezni uporabimo tamoksifen ali obratno. Obe vrsti zdravil sta tudi ob zamenjavi enako učinkoviti. Dejstvo pa je, da se učinkovitost zdravil z zaporednimi zdravljenji manjša. Največji delež remisij se praviloma doseže z zdravili prvega izbora, citostatsko in hormonsko zdravljenje drugega, tretjega in nadaljnjih izborov pa so zaradi pridobljene rezistence celic manj učinkoviti.

Hormonskega zdravljenja nikoli ne priporočamo hkrati s citostatskim, ampak samo zaporedoma. Sočasno hormonsko zdravljenje celo zmanjša učinkovitost citostatskega. Prva opažanja pa kažejo, da to verjetno ne bo veljalo za biološka zdravila. Sočasna uporaba hormonskega in biološkega zdravljenja naj bi povečala učinkovitost hormonskega

zdravljenja. Seveda pa so to še nepotrjene predpostavke, zato se takšne kombinacije danes lahko uporabljajo samo v okviru kliničnih raziskav.

Dopolnilno hormonsko zdravljenje: kdaj in kako?

Dopolnilno hormonsko zdravljenje zmanjša tveganje ponovitve in razvoja bolezni pri vseh bolnicah s hormonsko odzivnim rakom. To je potrdilo opažanje več deset tisoč bolnic, vključenih v skupno analizo številnih raziskav raka dojk, ki jo je opravila in v Lancetu leta 1992 prvič objavila EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group). Ti izsledki so pokazali, da zdravljenje s tamoksifenom za tretjino zmanjša tveganje smrti zaradi raka dojk pri vseh bolnicah s hormonsko odzivnim rakom dojk, tako predmenopavznih kot pomenopavznih, ne oziraje se na to, ali so prejele tudi citostike. Na podlagi teh izsledkov in izsledkov posameznih raziskav danes dopolnilno hormonsko zdravljenje svetujemo vsem bolnicam s hormonsko odzivnimi tumorji, ne glede na starost in ne glede na to, ali ob tem prejemajo tudi dopolnilno citostatsko zdravljenje. Čeprav smo dolgo verjeli, da je hormonsko zdravljenje priporočljivo zlasti za pomenopavzne bolnice, pa smo danes na podlagi številnih opažanj vedno bolj prepričani, da je dopolnilno hormonsko zdravljenje življenjskega pomena zlasti za zelo mlade bolnice z rakom dojk.

Zdravilo izbora za dopolnilno hormonsko zdravljenje je še vedno tamoksifen, tako za predmenopavzne kot pomenopavzne bolnice. Vendar pa je vedno več spoznanj, da za predmenopavzne bolnice samo tamoksifen ni dovolj. Nekateri izsledki kažejo, da je pri teh bolnicah zdravljenje učinkovitejše, ko izgubijo menstruacijo. Zato tečejo raziskave, ki bodo verjetno potrdile, da je za te bolnice optimalno zdravljenje odstranitev ali zavora delovanja jajčnikov in tamoksifen. Zavoro delovanja jajčnikov kot sopojav pogosto dosežemo tudi s predhodno dopolnilno kemoterapijo.

Tudi v dopolnilnem zdravljenju pomenopavznih bolnic je bilo v zadnjih dveh letih več novih spoznanj, ki bodo v prihodnjih letih verjetno zamenjala tamoksifen z AI nove generacije. Ta zdravila so po prvih izsledkih sama ali v sosedstvu s tamoksifenom učinkovitejša od samega tamoksifena. Imajo tudi drugačne neželene učinke, manj je sprememb endometrija in globokih venskih tromboz, povzročajo pa več težav s kostmi. Za zamenjavo tamoksifena z AI nove generacije pri vseh bolnicah za zdaj nimamo dovolj podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti teh zdravil. Imamo pa dovolj podatkov, da jih lahko svetujemo bolnicam s kontraindikacijami za tamoksifen. O uporabi novih AI namesto tamoksifena lahko razmislimo tudi pri bolnicah z zelo izraženim receptorjem za rastni dejavnik HER2 v tumorju, kajti prisotnost tega receptorja pomeni slabšo občutljivost za tamoksifen.

Če bolnici svetujemo dopolnilno kemoterapijo in hormonsko zdravljenje, pričnemo hormonsko zdravljenje dva do tri tedne po končanem citostatskem zdravljenju, nikoli istočasno, poteka pa lahko hkrati z obsevanjem.

Hormonsko zdravljenje zaščiti bolnice tudi pred novim rakom na drugi dojki.

Predoperativno hormonsko zdravljenje: kdaj in kako?

Predoperativno hormonsko zdravljenje uporabljamo veliko redkeje kot predoperativno citostatsko zdravljenje. Medtem ko za citostatsko zdravljenje vemo, da bolnicam z lokalno napredovalimi raki izboljša preživetje, bolnicam z velikimi operabilnimi raki pa ob enakih možnostih preživetja daje večje možnosti za ohranitev dojke, je podatkov o učinkovitosti hormonskega predoperativnega zdravljenja malo. Zato je to zdravljenje danes rezervirano za starejše bolnice s hormonsko odvisnimi raki. Zlasti AI nove generacije se po najnovejših izsledkih kažejo za učinkovita predoperativna hormonska zdravila, ki bodo verjetno tako kot citostatiki izbranim bolnicam nudila večje možnosti za ohranitev dojke, ne da bi jim večmesečno predoperativno zdravljenje z zdravili zmanjšalo možnosti ozdravitve.

Kako dolgo naj bo hormonsko zdravljenje?

Hormonsko zdravljenje je v nasprotju s citostatskim neprekinjeno. Bolnice z razsejano boleznijo prejemajo neko hormonsko zdravilo, dokler je učinkovito. Ko prične bolezen napredovati, ga zamenjamo za drugo zdravilo. Le redko moramo hormonsko zdravljenje prekiniti zaradi neželenih učinkov.

Dopolnilno hormonsko zdravljenje mora trajati vsaj pet let. Vemo tudi, da dopolnilno zdravljenje s tamoksifonom, daljše od petih let, ne prinaša koristi, ne zaradi neučinkovitosti, ampak zaradi neželenih učinkov daljšega zdravljenja. Glede na pred kratkim objavljene izsledke raziskave pa kaže, da bi lahko bilo koristno daljše zdravljenje, če uporabljamo AI. Raziskave, ki bodo odgovorile na to vprašanje, so v teku.

Kakšni so neželeni učinki hormonskega zdravljenja?

Najpogostejši neželeni učinki so posledica prezgodnje menopavze oziroma še večjega znižanja ravni spolnih hormonov, kot je normalno v menopavzi. Med zgodnjimi neželenimi učinki so navali vročice in potenje, suha nožnična sluznica ter nagnjenje h globokim venskim trombozam. Zadnji neželeni učinek je lasten predvsem antiestrogenom. Med poznimi pa je večje nagnjenje k osteoporozi in aterosklerozi. Pozni učinki, kot je prezgodnja in močnejša osteoporoza ter z njo povezani zlomi kosti in bolečine, pomenijo veliko težavo zlasti za bolnice, pri katerih v zgodnji starosti pride do nepovratne zavore delovanja jajčnikov. Nekatera hormonska zdravila imajo še specifične neželene učinke. Antiestrogeni povzročajo spremembe maternične sluznice, npr. hiperplazijo sluznice z atipijami, ki lahko vodi v rak in situ ali celo invazivni rak maternične sluznice. Zato morajo vse ženske, ki prejemajo antiestrogene, opravljati redne ginekološke preglede. Takojšen ginekološki pregled z abrazijo in biopsijo endometrija pa je potreben v primeru kakršnekoli zunajmenstrualne krvavitve, krvavitve v menopavzi ali izcedka. Dolgotrajno jemanje antiestrogena tamoksifena je lahko povezano s spremembami na očesnem ozadju in motnjami vida. Progestini lahko povzročajo zastajanje vode in porast telesne teže, kar je pri kahektičnih bolnicah želen,

pri bolnicah s slabšim srčnim delovanjem ali predhodnimi okvarami srca pa neželen učinek. Njihova uporaba je povezana tudi z večjo nagnjenostjo h globokim venskim trombozam.

V čem se hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) loči od hormonskega zdravljenja?

Hormonsko nadomestno zdravljenje je zdravljenje pomenopavznih težav s preparati, ki vsebujejo ženske spolne hormone, samo estrogene ali pa estrogene in progesterone. Danes je jasno, da HNZ povečuje tveganje za raka dojke. Seveda je povečanje odvisno od sestave in odmerka hormonov v nadomestnem zdravilu in od časa jemanja preparata. Ženske, ki prejemajo HNZ, morajo opravljati redne mamografske preglede, poučiti pa jih moramo tudi o nujnosti samopregledovanja dojke med pregledi. Za bolnice, ki so že imele raka dojke, pa je HNZ kontraindicirano. To sedaj vemo, ker so izsledki velike mednarodne raziskave, objavljeni v reviji Lancet v začetku letošnjega leta, jasno pokazali, da se pri bolnicah z rakom dojke, ki jemljejo HNZ, bolezen pogosteje ponovi v obliki razsoja, znova v ohranjeni dojki ali pa se pojavi nov rak druge dojke.

Kakšna je prihodnost hormonskega zdravljenja raka dojke?

Hormonsko zdravljenje raka dojke je tako učinkovito, da bo prav gotovo še dolgo ostalo zdravljenje izbora za vse bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojke. Pričakujemo, da se bo njegova učinkovitost še povečala ob hkratni uporabi bioloških zdravil, ki delujejo na receptorje za rastne dejavnike. Med encimskimi potmi, ki jih sprožijo receptorji za rastne dejavnike in hormonski receptorji, obstaja povezava – oboji spodbujajo rast in razmnoževanje celice, preprečijo apoptozo in spodbujajo rast žilja. To pa so procesi, ki jih moramo preprečiti oziroma zavreti, če želimo ustaviti rast tumorja ali ga celo uničiti.

Prihodnost je tudi v iskanju novih hormonskih zdravil z manj neželenimi učinki oziroma zdravil, ki bi selektivno antagonistično delovala na tumorske celice, ohranila pa bi želen agonističen učinek na zdrava hormonsko odvisna tkiva, tako imenovanih selektivnih modulatorjev hormonskega odziva.

Hormonska zdravila, zlasti dobri stari tamoksifen, so zdravila, ki so rešila življenje tisočim bolnicam povsod po svetu. Kljub neželenim učinkom je njihova korist daleč večja od tveganja, ki ga prinašajo, zato se bodo hormonska zdravila za raka dojke v zgodovino medicine zapisala z zlatimi črkami.

Kje lahko zdravnik in bolnica dobita več podatkov o hormonskem zdravljenju raka dojke?

Podrobni podatki o hormonskem zdravljenju raka dojke so v vsakem od onkoloških učbenikov, med pomembnejše vsesporno spadata učbenik o načelih onkološkega zdravljenja (Principles and Practice of Oncology), urednikov De Vite, Hellmana in Rosenberga, ter učbenik

internistične onkologije (Textbook of Medical Oncology), urednikov F. Cavallija, H. Hansena in S. B. Kayea.

Hitremu pregledu trenutnega znanja in usmeritev pri hormonskem zdravljenju raka dojk dobro služijo smernice za diagnostiko in zdravljenje raka dojk, ki jih redno pripravljajo in posodabljaajo številna strokovna združenja in onkološki centri. Večina teh smernic je dostopna na spletnih straneh. Navajam naslove najpomembnejših: smernice ameriškega Nacionalnega inštituta za raka, NCI (www.cancer.gov); smernice evropskega združenja za internistično onkologijo, ESMO (www.esmo.org); smernice ameriške nacionalne mreže za rak. Smernice redno pripravlja tudi Onkološki inštitut Ljubljana, posodobljena verzija je tik pred izdajo in upamo, da bo dosegljiva tudi na spletnih straneh. Samo hormonskemu zdravljenju raka dojk so namenjene smernice evropskega senološkega združenja, EUSOMA; leta 2002 so bile objavljene v 38. številki revije European Journal of Cancer.

Tudi bolnice oziroma laična javnost ima danes na razpolago veliko dobrih in koristnih podatkov o boleznih in hormonskem zdravljenju v brošurah in na številnih spletnih straneh. Ena najbolj obiskanih z obsežnimi informacijami za bolnice je spletna stran ameriškega Nacionalnega inštituta za raka, NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/patient). Tudi Onkološki inštitut v Ljubljani ima spletno stran, na kateri lahko Slovenke v svojem jeziku dobijo informacije o bolezni, ki so jih pripravili domači strokovnjaki (www.onko-i.si/Slo/bolezni-dojk). Ta stran ima tudi elektronsko klepetalnico, prek katere lahko ženske povprašajo strokovnjake o vsem v zvezi z rakom dojk. Enake informacije so pravkar izšle tudi v obliki knjižice z naslovom Rak dojke, katere izdajatelj je, ob pomoči sponzorja, Onkološki inštitut. Oddelek za internistično onkologijo Onkološkega inštituta je ob pomoči sponzorja

izdal tudi knjižico Spoznati, sprejeti in živeti; Napreovali rak dojk. Tudi Društvo onkoloških bolnikov je izdalo knjižico Rak dojke, veliko podatkov pa je tudi v rednih številkah časopisa tega društva, v Oknu.

Vrste hormonskega zdravljenja

Antiestrogeni

Modulatorji ER: tamoksifen, toremifen
Zaviralci receptorjev: fazlodeks

Zavora delovanja jajčnikov

Kastracija: kirurška odstranitev jajčnikov
obsevanje jajčnikov
Kastracija z zdravili: goserelin, triptorelin

Zaviralci encima aromataze

Steroidni, inaktivator: eksemestan
Nesteroidni, inhibitor: anastrozol, letrozol

Progestini

Megestrol acetat

Hormonsko zdravljenje raka dojk

Predmenopavzne bolnice

Tamoksifen +/- zavora delovanja jajčnikov

Pomenopavzne bolnice

Zaviralci encima aromataze ali tamoksifen ali fazlodeks ali megestrol acetat

