

## ZKUŠENOSTI S HORMONÁLNÍ LÉČBOU U POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

### EXPERIENCE WITH THE HORMONE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER

MEDKOVÁ V., VAŇÁSEK J., FILIP S.

KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FN HRADEC KRÁLOVĚ

**Souhrn:** V práci jsou shrnuty zkušenosti s léčbou inoperabilního nebo metastatického karcinomu prsu u 148 pacientek, z nich bylo 54 ve stádiu IIIA, 45 ve stádiu IIIB a 49 ve stádiu IV. Léčba pokročilého karcinomu prsu je závažným problémem v důsledku velkého počtu nemocných přicházejících v pozdních stádiích onemocnění a v důsledku diseminace i malých primárních nádorů. Přestože léčba je u většiny nemocných prováděna pouze s paliativním cílem, lze u značné části pacientek dosáhnout víceletého přežití. Zůstává však řada otázek ve volbě optimálního postupu systémové léčby. V našem souboru měly nemocné s pozitivní odpovědí na hormonální léčbu statisticky významně delší přežití ve srovnání se skupinou bez této odpovědi. Dalšími pozitivními prognostickými faktory v souboru byla lokalizace metastáz v měkkých tkáních a skeletu, relaps onemocnění za více než dva roky od diagnózy a přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách. Hormonální léčbu považujeme za významnou metodu v léčbě pokročilých stádií karcinomu prsu.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, hormonální terapie, prognostické faktory

**Summary:** This article summarizes our experience with the treatment of inoperable or metastatic breast cancer in 148 patients: 54 of them were in stage IIIA, 45 in stage IIIB and 49 in stage IV. The treatment of advanced breast cancer is a serious problem because many patients come in the advanced stage and because of dissemination of small primary tumours. Although the treatment is mostly performed only with a palliative aim, it is possible to achieve long-term survival in a considerable number of patients. However there are many unclear questions remaining in the choice of the optimal systemic treatment (hormonal or cytostatic). In our set of patients, patients with a positive response to hormonal treatment survived significantly longer in comparison with patients without this response. Other prognostic factors in our set were the site of metastases in soft tissue or in the skeleton, relapse in more than two years from the time of diagnosis and the presence of hormonal receptors in the cancer cells. We consider hormonal treatment to be the most important modality in the treatment of advanced breast cancer.

**Key words:** breast cancer, hormonal treatment, prognostic factors.

#### Úvod

Karcinom prsu patří mezi nejzávažnější nádorová onemocnění ohrožující život žen ve vyspělých zemích. Odhaduje se, že v roce 2000 bude na světě přibližně 1 milion nově zjištěných případů a asi 400 000 úmrtí na toto onemocnění. Výskyt nádorů prsu již po řadu let stoupá. V západní Evropě je incidence 99/100 000 žen a představuje nejčastější příčinu úmrtí u pacientek s malignitami (3).

Chirurgická léčba, hormonální terapie, ozáření a chemoterapie představují hlavní léčebné modalit. Hormonální léčbu karcinomu prsu poprvé použil Beaton v r. 1896, který provedl u ženy s diseminovaným nádorem ooforektomií a pozoroval regresi kožních metastáz. DeCourmelles popsal radiační kastraci jako léčebný postup již v r. 1905 (7). Později byly zavedeny další metody jako adrenalectomie nebo hypofyzektomie. U premenopauzálních nemocných bez ohledu na přítomnost receptorů byla pozorována odpověď ve 30–40 % případů, mortalita spojená s těmito operačními výkony však dosahuje 1–5 % (10). Z tohoto důvodu byly chirurgické metody s výjimkou kastrace nahrazeny v osmdesátých letech hormonální medikamentózní léčbou.

V minulosti byla používána řada estrogenních preparátů, které vedly k odpovědi ve 20–40 %. Na druhé straně přibližně 30 % nemocných mělo toxické projevy jako nauzeu, zvracení, děložní krvácení, tromboembolické příhody a srdeční selhání (10). Ke zlepšení výsledku hormonální léčby vedlo zavedení metod

pro stanovení hormonálních receptorů v nádorových buňkách a tím lepší výběr nemocných (1) a objevení méně toxických léků. V současnosti existuje řada účinných hormonálních preparátů, které jsou používány ve všech stádiích onemocnění. Jde o antiestrogeny, gestageny, inhibitory aromatáz, LHRH analoga a další méně obvyklé léky.

Endokrinní terapie dnes představuje hlavní léčebnou modalitu pokročilého nebo diseminovaného karcinomu prsu. Zlepšuje přežití nemocných, je dobře tolerována a má jednoduchou a nezatěžující aplikaci (3). Při léčbě nemocných v pokročilých stádiích choroby je třeba volit mezi různými alternativami hormonální nebo cytostatické léčby. V práci shrnujeme zkušenosti našeho pracoviště s hormonální léčbou u pokročilých případech karcinomu prsu.

#### Metodika

Hodnocený soubor zahrnuje 148 žen s diseminovaným nebo inoperabilním karcinomem prsu. Průměrný věk byl 61 let, premenopauzálních 43, postmenopauzálních 105. Byly léčeny komplexním postupem v němž byla kombinována léčba systémová a lokální s cílem dosáhnout prodloužení přežití a lokální kontroly onemocnění. U všech byla použita léčba hormonální, u 40 % nemocných i léčba cytostatická, u všech byla použita radioterapie. Jako hormonální lék první volby byl použit tamoxifen, u premenopauzálních předcházela kastrace. Při vzniku rezistence na tamoxifen jsme do roku 1995 používali

inhibitory steroidní syntézy, v současné době používáme gestageny.

Do roku 1992 jsme jako chemoterapii I. řady používali kombinaci cyklofosfamid, metotrexát a fluorouracil (CMF) dle Bonnadonny (2). Od roku 1993 zahajujeme léčbu kombinací fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid (FAC) (8). Jako léčbu II. řady nebo paliativní chemoterapii jsme podávali řadu schémat, nejčastěji doxorubicin 20mg/m<sup>2</sup>/týden.

Ozáření bylo použito u všech nemocných. Předoperačně nebo samostatně jsme aplikovali dávku 60 Gy na primární nádor a 50 Gy na spádovou oblast s jednotlivou ložiskovou dávkou 1,8Gy při 5ti frakcích týdně. Pooperačně jsme aplikovali 50 Gy jednotlivou ložiskovou dávkou 1,8 Gy při 5 frakcích týdně na jizvu a spádovou oblast kobaltovým ozařovačem. Křivky přežití byly provedeny metodou podle Kaplan-Meiera. Soubor byl statisticky zpracován programem SOLO.

### Výsledky

Graf č. 1 ukazuje význam odpovědi na hormonální léčbu pro délku přežití. Na hormonální terapii odpovědělo 66% a neodpovědělo 34% pacientek s měřitelnou chorobou. Medián přežití při klinické odpovědi na hormonální terapii je 328 týdnů, zatímco u nemocných neodpovídajících je 107 týdnů. Rozdíl obou křivek je statisticky vysoce signifikantní  $p = 0,0001$ . V našem souboru měly nemocné s pozitivní odpovědí na hormonální léčbu statisticky významně delší přežití ve srovnání se skupinou bez této odpovědi ( $p = 0,001$ ).

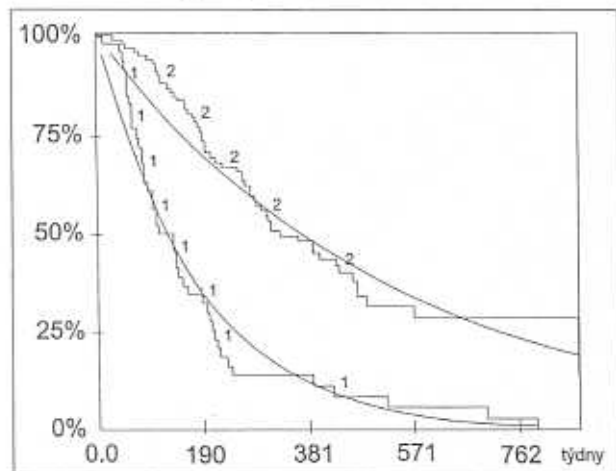
Nezjistili jsme statistický rozdíl mezi pacientkami u kterých byla použita chemoterapie oproti těm, kde jsme cytostatickou léčbu nepoužili.

Graf č. 2 ukazuje rozdíl mezi přežitím nemocných u nichž vznikl relaps do 2 let a u těch, kde vznikl po více než 2 letech. Sledovány byly pacientky u nichž primární léčba dosáhla lokální kontroly onemocnění. Pokud relaps vznikl do dvou let, byl medián přežití přibližně 114 týdnů, zatímco při relapsu za více než 2 roky byl medián přežití přibližně 357 týdnů, přičemž křivky přežití uvedených skupin se statisticky významně liší ( $p = 0,0001$ ).

Graf č. 3 ukazuje rozdíl v prognóze nemocných s ohledem na lokalizaci postižení při rozsevu choroby. Významně déle žijí nemocné s postižením skeletu, měkkých tkání, pleurálním výpotkem nebo metastázami do kůže, než nemocné u nichž metastázy postihují mozek, plicní parenchym a játra. Rozdíl mezi oběma křivkami přežití je na úrovni statistické významnosti  $p = 0,0009$ .

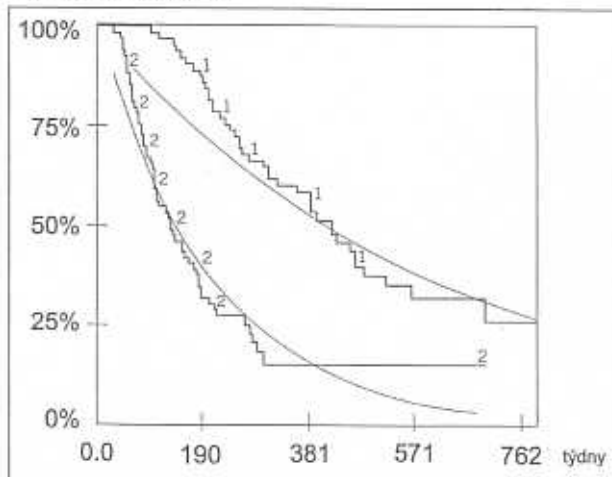
Graf č. 1:

Význam odpovědi na hormonální léčbu pro délku přežití  
Křivka č. 1: Pacientky bez odpovědi na hormonální léčbu  
Křivka č. 2: Pacientky s odpovědí na hormonální léčbu



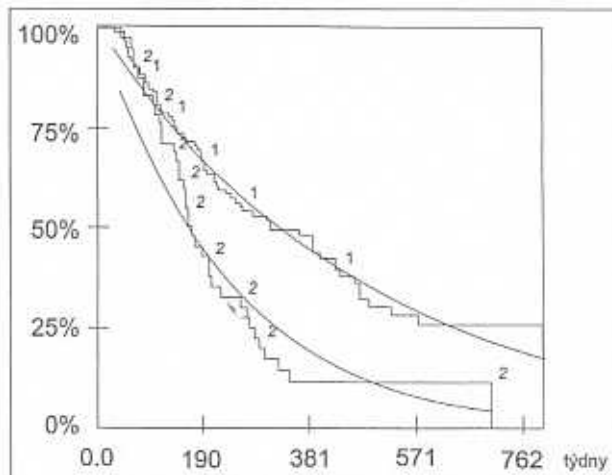
Graf č. 2:

Rozdíl mezi přežitím nemocných, u nichž vznikl relaps do 2 let, a u těch, kde vznikl po více než 2 letech  
Křivka č. 1: Relaps po 2 letech  
Křivka č. 2: Relaps do 2 let



Graf č. 3:

Rozdíl v prognóze nemocných s ohledem na lokalizaci postižení při rozsevu choroby  
Křivka č. 1: Postižení skeletu, měkkých tkání, kůže, pleurální výpotek  
Křivka č. 2: Organové metastázy



### Diskuse

Pacientky s lokálně pokročilým karcinomem prsu v době diagnózy tvoří více než 10 % všech nemocných a asi u 40 % s časnou chorobou vzniká později diseminace. Přibližně 50 % pacientek tedy vyžaduje léčbu pokročilého onemocnění. Prakticky žádné nemocné s diseminací nejsou vyléčeny, avšak každý onkolog zná řadu těchto nemocných s mnohaletým přežitím. Medián délky jejich života přesahuje 2 roky (3).

Přístup k terapii pokročilých nádorů prsu se stále mění. Cílem léčby je zabezpečit dlouhodobě dobrou kvalitu života (7) a pokud možno i jeho prodloužení.

U lokálně pokročilých nádorů kombinace chirurgické léčby a radioterapie může dosáhnout lokální kontroly onemocnění, ale jen málo ovlivňuje délku přežití. Adjuvantní a neoadjuvantní systémová léčba se proto staly běžnou součástí terapie pokročilého karcinomu prsu. Význam hormonální léčby pro prodloužení přežití u postmenopauzálních nemocných je jednoznačně prokázán. Lékem první volby je v současnosti tamoxifen (3).

Zatím jsou k dispozici pouze omezené informace o významu konvenční cytostatické léčby ve stádiu III. Publikované studie s použitím historických kontrol však svědčí pro zlepšení pře-

žití při jejím použití (9). V současné době je stále častěji používána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací progenitorových buněk krvetvorby. Intenzivní cytostatická léčba je vhodná především u nemocných před menopauzou, s vysokým počtem postižených axilárních uzlin, případně negativními estrogenovými receptory. Definitivní stanovení úlohy této léčby však dosud nebylo provedeno. Po ukončení intenzivní chemoterapie je obvykle dlouhodobě podáván tamoxifen (5).

**Diseminované karcinomy** jsou na rozdíl od lokálně pokročilých inkurabilní. Cílem léčby je v tomto případě dosažení dobrého paliativního efektu s minimální toxicitou (7). Volba vhodného léčebného postupu závisí na charakteru postižení. Pacientky s postižením skeletu mají lepší prognózu než ty, kde jsou postiženy viscerální orgány (7,11).

Velkou roli hraje i doba od vzniku relapsu (6). V našem souboru měly oba tyto prognostické faktory vysoce signifikantní vliv.

Hormonální léčba je u většiny pacientek neefektivnější respektive nejméně toxickou metodou. V našem souboru měla pozitivní odpověď na hormonální terapii vysoce signifikantní vliv na přežití. Většinu našeho souboru ve shodě s literaturou tvořily ženy po menopauze, u nichž je pravděpodobnost odpovědi vyšší než u premenopauzálních (3).

Hormonální medikamentózní léčbu jsme zahajovali tamoxifenem. Mnoho klinických studií prokázalo jeho efektivitu, která se pohybuje mezi 16-52% u neselektovaných nemocných. Větší pravděpodobnost odpovědi mají nemocné s pozitivními hormonálními receptory (7). Na druhé straně jsou odpovědi na léčbu tamoxifenem pozorovány i u 10% nemocných s negativním vyšetřením na hormonální receptory. Existuje řada vysvětlení působení tamoxifenu u této skupiny nemocných (7). K pokusu o léčbu antiestrogeny i při negativě hormonálních receptorů v nádoru jsou indikovány nemocné s dlouhým obdobím od primární léčby a bez metastáz ve viscerálních orgánech

(4,6). U nemocných před menopauzou je jako první hormonální léčba vhodná kastrace. Samotný tamoxifen je také účinný, avšak jeho efektivita je pravděpodobně po likvidaci funkce vaječníků vyšší (6). V současnosti je možné kromě chirurgické nebo radiační kastrace používat medikamentózní supresi LHRH agonisty (7).

Nemocné s časnou progresí po primární léčbě, s negativními hormonálními receptory a mnohočetným viscerálním postižením většinou odpovídají na hormonální terapii špatně a je u nich účinnější cytostatická léčba. Konvenční chemoterapie nepřináší významné prodloužení přežití, lze však dosáhnout zlepšení kvality života. Lepší kvalitu života docílují ve většině studií schémata založená na podávání nízkých dávek cytostatik v krátkých, obvykle týdenních nebo čtrnáctidenních intervalech (7).

U vybraných nemocných však jsou perspektivní vysokodávkované režimy chemoterapie s podporou hematopoetickými růstovými faktory nebo progenitorovými buňkami krvetvorby. U malého počtu takto léčených se předpokládá i možnost vzniku dlouhodobé kompletní remise. Definitivní zhodnocení účinnosti vysokodávkované chemoterapie však dosud není provedeno (12).

### Závěr

V léčbě lokálně pokročilých a diseminovaných nádorů prsu existuje stále řada nejasností a rozporů. Přesto se klinik musí v konkrétní situaci rozhodnout o nevhodnějším postupu. Naše zkušenosti potvrzují význam hormonální terapie i cenu prognostických faktorů pro stanovení pravděpodobnosti příznivého efektu této terapie. Je to lokalizace metastáz v měkkých tkáních a skeletu, relaps onemocnění za více než dva roky od diagnózy a přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách. Na druhé straně však lze identifikovat skupinu nemocných s malou pravděpodobností odpovědi na hormonální léčbu, kde je třeba volit léčbu cytostatiky.

### Literatura

1. Bezwdza W. R., Esser J. D., Dansey R. et al.: The value of estrogen and progesterone receptor determination in advanced breast cancer. *Cancer*, 68, 1991, 867.
2. Bonadonna G., Valagussa, P., Rossi A.: Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 5, 1985, 95-115.
3. Forbes J. F.: The control of breast cancer: The role of tamoxifen. *Semin. Oncol.*, 24, 1997, 5-19.
4. Goldhirsch A.: Breast cancer. In: Cavalli F., Hansen H. H., Kaye S. B.: *Textbook of medical oncology*. Martin Dunitz Ltd., London, 1997, 74.
5. Haas R., Schmid H., Hahn U. et al.: Tandem high-dose therapy with ifosfamide, epirubicin, carboplatin and peripheral blood stem cells support is an effective adjuvant treatment for high-risk primary breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 33, 1997, 372-378.
6. Harris J., Morrow M., Norton L.: Malignant tumors of the breast. In: DeVita Jr. V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. ed. *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 1997, 1602.
7. Honig S. F.: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Hellman S., ed. *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 674.
8. Hortobagay G. N., Ames F. C., Buzdar A. U. et al.: Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer*, 62, 1988, 2507-2516.
9. Hortobagay G. N., Singletary S. E., McNeese M. D.: Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Hellman S., ed. *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 593.
10. Muss H. B.: Endocrine therapy for advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res. Treat.*, 21, 1992, 15.
11. Perez J. E., Machiavelli M., Leone B. A. et al.: Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. *Am. J. Clin. Oncol.*, 13, 1990, 294.
12. Zajewski J., Nelson A., Abrams J.: Much ado about not... Enough data: high-dose chemotherapy with autologous stem cells rescue for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 90, 1998, 200-209.