

Változások az emlőrák hormonterápiájában

Moskovits Katalin

Napjainkban a posztmenopauzában lévő, receptorpozitív, előrehaladott stádiumú emlőrákos betegek hormonterápiájában a standard másodvonalszintű kezelést az új, harmadik generációs aromatázgátlók jelentik.

A kezelésben az első vonalban pillanatnyilag etalonként alkalmazott tamoxifen helye változhat, mivel az aromatázgátlók legalább olyan hatásosak vagy hatásosabbak, ugyanakkor kevesebb a mellékhatásuk. Ezekkel az okokkal magyarázható a megjelenésük az adjuváns kezelés részeként is, bár még nem ismertek a hosszabb távú mellékhatások. A következő években a klinikai vizsgálatok eredményei és az alkalmazás alapján elegendő ismeretet szerzünk a mindennapi gyakorlatunk megváltoztatásához. Ígéretes, új gyógyszerek az úgynevezett tiszta antiösztrogének.

Az utóbbi években a sebészi és az irradiációs ovariablatióval ellentétben az LHRH-analógok okozta reverzibilis, kémiai kasztráció került előtérbe.

Korra, menopauzális állapotra, nyirokcsomó-státusra és tumorméretre való tekintet nélkül minden receptorpozitív emlőrákos beteg kezelésének része kell, hogy legyen a hormonterápia, de tartózkodni kell az endokrinkezeléstől olyan betegek esetében, akiknek tumorában hormonreceptor egyáltalán nem mutatható ki.

CHANGES IN THE HORMONAL THERAPY OF BREAST CANCER PATIENTS

The hormonal therapy for breast cancer patients seems to be changing. At present the new, third generation aromatase inhibitors are the standard second line therapy for postmenopausal, receptor positive advanced breast cancer patients.

Currently, tamoxifen (TAM) stands as the "gold standard" first line therapy, with its role changing, due to the aromatase inhibitors which seems to be more effective than TAM and have less side-effects. For these reasons, aromatase inhibitors may be useful in the adjuvant setting, but long-term side-effects are not yet known. In the next few years, sufficient experience will be gained with these drugs which might help us to change practice. Pure antioestrogens are also promising new drugs.

Recently, the LHRH analogues were the preferred drug of choice in premenopausal women, in contrast to surgical or radiological ovarian ablation.

All receptor positive breast cancer patients should receive hormonal therapy, regardless of age, menopausal status, node status, tumour size, but we should avoid hormonal therapy for the endocrine nonresponsive patients.

emlőrák, hormonkezelés

breast cancer, hormone therapy

dr. Moskovits Katalin (levelezési cím/correspondence): Szent Imre Kórház, Klinikai Onkológia/Szt. Imre Hospital, Clinical Oncology; H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Érkezett: 2002. június 12. Elfogadva: 2002. augusztus 28.

Beatson 1896-ban emlőrákos betegeknél végzett sikeres ovariablatiója óta ismert és eredményesen alkalmazott kezelés a hormonterápia. A hormonreceptorok felfedezése bizonyította, hogy az endokrinterápia receptorpozitív tumorok esetén célszerű kezelés.

A 2001. évi St. Galleni Konszenzuskonferencia alapvető változást hozott az emlőtumorok hormonérzékenységének meghatározásában. Jelenleg, ha a sejtek 1%-ában immunhisztokémiával kimutatható ösztrogén- és/vagy progesteronreceptor, a daganat potenciálisan hormonérzékenynek tekinthető. A receptorokat

egyáltalán nem expresszálo tumorok esetén endokrinterápia adása nem javasolt (1). A hormonreceptorok prognosztikai faktorok, a kiújulás rizikójára utalnak – negativitásuk rosszabb prognózist jelent –, de egyben prediktív faktorok is, amelyek előre jelzik a hormonterápiára várható reakciót (2).

Az endokrinterápia jelenlegi egyetlen prediktív faktora a hormonreceptor-státusz, de több vizsgálati eredmény utal arra, hogy a HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2) overexpressziót-génamplifikációt mutató, receptorpozitív tumorok relatíve tamoxifenrezisztensek (3). A HER-2-pozitív tumorok egyéb hormonterápiára is kevésbé reagálnak. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a relatív hormonrezisztencia a különböző gyógyszerekkel szemben eltérő fokú, az aromatazgatatók hatékonyabbnak látszanak a tamoxifennél (4). Premenopauzában lévő betegek adjuváns oophorectomia+tamoxifen kezelése – az előzőekkel ellentétben – a HER-2-pozitív betegeknél bizonyult hatékonyabbnak (2).

Preklinikai és klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy mind a keringő, mind az emlőtumorban, illetve a környező szövetben lévő ösztrogén (metabolitjaival együtt) fontos szerepet játszik az emlőrák kialakulásában és növekedésében. Az ösztrogén premenopauzában főként az ovariumban, posztmenopauzában a perifériás szövetekben termelődik. Az ösztrogén bioszintézisében az utolsó lépésért az aromataz enzim felelős, az androgéneket ösztrogénné konvertálja. Premenopauzában lévő nőknél az aromataz enzim expressziójának fő helye az ovarium, a perifériás aromatazizáció útján képződő ösztrogén csak kis részét képezi a keringő ösztrogénnek. A női emlő fontos helye az aromataz enzim expressziójának. Posztmenopauzában lévő nőknél az androgénből végbemenő perifériás aromatazizáció a májban, az izomban, a bőrben, az emlőszövetben – beleértve a rosszindulatú tumort is – zajlik. Az ösztrogénkoncentráció egészséges posztmenopauzában lévő nők emlőjében 4–6-szor magasabb, mint a szérumban (5). Vizsgálatok bizonyították, hogy az aromataz enzim expressziója nagyobb az emlőrákban, mint a peritumorális zsírban, és magasabb a tumoros, mint a nem tumoros kvadránsban (6).

Az ösztrogén hatásának antagonizálása logikus beavatkozás az emlőrák kezelésére. Az elmúlt években több új, hatékony hormonterápiás szer került a klinikai gyakorlatba, így a harmadik generációs aromatazgatatók, -inaktivátorok, új szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM), ösztrogénreceptor down-regulátorok (SERD).

A különböző hormonterápiák más-más mechanizmussal hatnak, de közös céljuk a tumorsejtek megfosztása ösztrogénstimulációjuktól. A különböző gyógyszer-

csoportok között nincs teljes keresztrezisztencia, és úgy tűnik, az ösztrogén visszaszorítása az előzetes plazmaszinttől függetlenül működik. Még a keringő ösztrogén kezelés előtti alacsony szintje esetén is hatékony lehet

a további szuppresszió a tumor növekedésének gátlásában (7).

Az ösztrogén hatása megakadályozható az ösztrogénreceptor-ösztrogén kapcsolódás gátlásával vagy az ösztrogénszint csökkentésével.

Az ösztrogénreceptor-ösztrogén kapcsolódás gátlása

Antiösztrogének a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok és az ösztrogénreceptor down-regulátorok. A SERM-ek közül a legrégebben használatos szer a tamoxifen, az újabbak közül a toremifent az előrehaladott emlőrákok kezelésére nálunk is regisztrálták. A SERM-csoport tagjai még a raloxifen, droloxifen, idoxifen. A SERD-ek szteroidderivátumok, ezeket „tisztá” antiösztrogéneknek is nevezik. Az ösztrogénreceptorokat károsítják, ezzel megakadályozzák az ösztrogén-ösztrogénreceptor interakciót, így nem következik be az ösztrogén stimulálta génaktiváció. Klinikai alkalmazásban jelenleg a fulvestrant áll. A SERM-ek és a SERD-ek között nincsen keresztrezisztencia. Újabb vizsgálatok azt igazolják, hogy a tamoxifen is alulszabályozza a receptort (5).

Az ösztrogénszint csökkentése

Premenopauzában lévő betegeknél az ösztrogénszint csökkentése tradicionálisan ovariumablatióval érhető el. Az utóbbi években a sebészi beavatkozás vagy irradiáció helyett gyógyszeres szuppresszió lehetséges, folliculusstimuláló-, luteinizálóhormon-agonistákkal (LHRH-analógok). A goserelin reverzibilis alternatíva a premenopauzában lévő betegek emlőrákja kezelésénél.

Idősebb posztmenopauzás betegeknél annak ellenére lényegesen gyakoribb a receptorpozitív, mint -negatív emlőrák, hogy a keringő ösztrogén szintje nagyon alacsony. Posztmenopauzában az ösztrogénszint csökkentésének hatékony eszköze az aromatazgatás. Az aromatazgatatók egyik csoportjába a szteroid típusú, másikba pedig a nem szteroid típusú gátlószerek tartoznak. A szteroid típusú gátlók irreverzibilisen kötődnek az enzimhez és inaktíválják, így ezeket aromatazinaktivátoroknak, „öngyilkos” gátlóknak is nevezik. A nem szteroid típusú aromatazgatatók „versenyeznek” az androgénnel az enzimhez kötődésben, ahhoz reverzibilisen kötődnek. Az aromatazgatatók több mint 90%-os ösztrogénszuppressziót okoznak.

Premenopauzában az aromatazgatatók nem hatékonyak, részben a keringő androgének magas szintje, részben a hypothalamus-hypophysis feed-back-mechanizmus miatt (alacsonyabb szérumszint esetén e szabályozás révén emelkedik az ovarium aromatazizációs szintje). Jelenleg kísérleteznek olyan új aromatazgatatókkal, amelyek a premenopauzás ösztrogénképződést is gátolják talán (6).

Paradoxon, hogy az ösztrogén nagyobb adagja klinikai

A daganat potenciálisan hormonérzékeny, ha a sejtek 1%-ában hormonreceptor mutatható ki.

remissziót képes indukálni, a dózis nagysága és a reagálás aránya azonban jelenleg még nem teljesen tisztázott (5).

Hormonterápia

Emlőrákban az indikáció szerint adjuváns, neoadjuváns, palliatív és preventív hormonterápiát különböztünk meg.

Adjuváns hormonterápia

Az adjuváns szisztémás terápia a korai – I., II. stádiumú – emlőrák sebészi kezelése után alkalmazott terápia, amely csökkenti a daganat kiújulásának, az ellenoldali emlőrák kialakulásának és az emlőrák okozta halálozásnak a rizikóját. Adjuváns kezelésként kemo-, hormon- vagy kombinált kemo-hormon terápia jön szóba; ennek kiválasztásában segíthetnek a prognosztikai és a prediktív faktorok. A különböző konszenzuskonferenciák azonban nem teljesen azonosan határozzák meg a figyelembe veendő faktorokat, az alkalmazandó terápiát és a betegek azon csoportját, akiknek nem javasolt adjuváns kezelésként.

A National Institute of Health (NIH) 2000 Konszenzuskonferencián az életkort, a fajtát, a tumor nagyságát, hisztológiai típusát, az axillaris nyirokcsomó-státust, a patológiai grade-et (a tumor differenciáltságát jelenti), a hormonreceptor-státust és a mitotikus rátát vették figyelembe (1. táblázat). A terápiás javaslat szerint adjuváns hormonterápiát kell adni minden, hormonreceptort expresszáló emlőrák kezelésére, függetlenül az életkortól, a nyirokcsomók érintettségétől,

1. TÁBLÁZAT

A NIH 2000 Konszenzuskonferencia által jelenleg elfogadott prognosztikai/prediktív faktorok emlőrákban

Beteggel összefüggő faktorok: életkor, fajta
 Betegséggel összefüggő faktorok: a tumor nagysága, a tumor hisztológiai típusa, az axillaris nyirokcsomó-status, a patológiai grade
 Biomarkerek: a hormonreceptor-status, a mitotikus ráta

2. TÁBLÁZAT

A St. Gallen 2001. Konszenzuskonferencia által meghatározott rizikócsoportok

	Nyirokcsomó-negatív Minimális/alcsony kockázat	Nyirokcsomó-negatív Közepes/magas kockázat	Nyirokcsomó- pozitív
Hormonreceptor- pozitív	pT ≤ 2 cm grade 1 ≥ 35 év mindegyik megléte szükséges	pT ≥ 2cm grade 2-3 < 35 év 1 megléte elegendő	Magas kockázat
Hormonreceptor- negatív	Magas kockázat		
<i>Nyirokcsomó-negatív esetekben a nyirok- és/vagy érinvázio magasabb rizikót jelent; pT – patológiai tumorméret; grade: a tumor differenciáltsága (Gr1: jól differenciált, Gr3: differenciálatlan)</i>			

a tumor nagyságától. Posztmenopauzában lévő betegek 1 cm-nél kisebb, jól differenciált tumora esetén a túlélés azonos az emlőrákban nem szenvedőkével, így nagyon gondosan kell mérlegelni a tamoxifen kockázat/előny arányát, és ezt a beteggel is meg kell beszélni. Kemoterápia az emlőrák korai stádiumában lévő legtöbb betegnek javasolt, de az 1 cm-nél kisebb, nyirokcsomó-negatív, jól differenciált, receptorpozitív tumoros betegek megkímélhetők a kemoterápiától. Az 1-2 cm közötti receptorpozitív, közepesen differenciált tumoroknál általában tamoxifen javasolt. A kemoterápiás kezelés kiválasztásában rendkívül fontos tényező a beteg preferenciája (8).

A St. Gallen 2001 Konszenzuskonferencián a nyirokcsomó-negatív esetekben egyszerűsítették a korábban alkalmazott rizikócsoportokat és egy minimális/alcsony, valamint egy közepes/magas rizikójú csoportot határoztak meg. Itt a tumor mérete, grade-je és az életkor a kulcsfaktor, de vascularis vagy lymphaticus invázió esetén magasabb rizikójúnak kell a daganatos beteget tekinteni (2. táblázat).

A St. Gallen-i terápiás javaslat szerint minden, endokrinterápiára nem érzékeny tumor esetén kemoterápia javasolt. A hormonérzékeny daganatokra vonatkozó javaslatot a 3. táblázat mutatja. Ezen a konferencián nyitott kérdés maradt a receptor-negatív, 1 cm-nél kisebb és a 70 év fölötti betegek kezelése vagy nem kezelése, tekintettel a haszon/kockázat közel azonos mértékére, valamint az idős betegek komorbid kondíciójára. További nyitott kérdés maradt, hogy az endokrinérzékeny közepes/nagy kockázatú, nyirokcsomó-negatív tumoroknál kizárólag hormon- vagy kombinált, kemo-hormon kezelés adandó-e (9).

A jelenlegi adjuváns hormonterápiás lehetőségek a tamoxifen és az ovariumablatio (LHRH-analóg és az aromatázgátlók, -inaktívátorok).

Tamoxifen

A legrégebben használt hormonterápiás szer, amely nem szteroid antiösztrogén; kevert antagonist és agonista hatású. Csak hormonreceptor-pozitív betegeknél hat, de sajnos, e betegpopuláció egynegyedénél hatástalan. Jelenleg még nem teljesen ismertek azok a tényezők, amelyek a tamoxifen primer hatástalanságát okozzák.

Az EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Col-

3. TÁBLÁZAT

A St. Gallen 2001. Konszenzuskonferencia terápiás javaslata

Hormonra érzéketlen tumorok, ER- és PR-negatív	Hormonra érzékeny tumorok ER- és/vagy PR-pozitív				
KT	Nyirokcsomó-status negatív			Nyirokcsomó-status pozitív	
	Mínimális/alacsony kockázat	Közepes/nagy kockázat		TAM+KT OA+TAM	TAM+KT TAM
	TAM nem kap kezelést	OA+TAM KT+TAM TAM OA	TAM TAM+KT		
		premenopauza	posztmenopauza	premenopauza	posztmenopauza

KT: kemoterápia, TAM: tamoxifen, OA: ovariumberkletés/LHRH-analóg; ER: ösztrogénreceptor, PR: progésztéronreceptor

Posztmenopauzában eddig a biztos „arany standard” adjuváns hormonkezelés a tamoxifen volt.

laborative Group) Oxford Overview 2000, 290, randomizált vizsgálatban részt vevő 200 000 emlőrákos, adjuváns kezelésben részesülő betegen nyert tapasztalatokat közölte. A 15 éves követésnél az öt évig tamoxifent kapó betegek 68,2%-ánál nem észlelték a betegség kiújulását, ezzel szemben a tamoxifent nem szedőknek csak 54,9%-ánál (10). Az öt évnél rövidebb ideig alkalmazott tamoxifenkezelés kevésbé volt eredményes. A halálozás abszolút rizikóját a tamoxifen a nyirokcsomó-pozitív esetekben 10,9%-kal, a nyirokcsomó-negatív esetekben 5,6%-kal csökkentette. Az ellenoldali emlőrák előfordulását 28%-kal csökkentette. A tamoxifen pozitív hatását a 15 éves követésnél még kifejezettebbnek találták, mint a 10 éves követésnél. A tamoxifen a hormonreceptor-negatív esetekben nem javította a betegségmentes túlélést, valamint nem csökkentette az ellenoldali emlőrák kialakulásának kockázatát (9).

Premenopauzában a tamoxifen nyirokcsomó-pozitív vagy közepes/nagy kockázatú, nyirokcsomó-negatív betegeknél kemoterápiával kombinálva javasolt, alacsony kockázat esetén az ellenoldali prevenció miatt javasolt (3).

Posztmenopauzában eddig a biztos „arany standard” adjuváns hormonkezelés a tamoxifen volt; ez néhány éven belül változhat, ha az aromatázgátlókkal végzett kezelések hosszú távú eredményei igazolják az előzetes adatokat (10).

A tamoxifen dózisa 20 mg/nap, az optimális kezelési idő öt év. Jelenleg még folynak a vizsgálatok az ennél hosszabb adagolási idővel, de egyelőre az adatok nem támasztják alá ennek hasznát, így ez csak klinikai vizsgálat keretében javasolt (10).

Posztmenopauzában a tamoxifen adása előnyös, mivel csökkenti az összkoleszterin- és LDL-koleszterinszintet, ennek következtében csökken a coronariabetegek kockázata, valamint gátolja a csont demineralizációját, ezáltal véd az osteoporosis ellen (3).

Tamoxifen nem vagy csak nagyon nagy körültekintéssel, az előny/hátrány gondos mérlegelésével javasolható, ha a betegnek nagy a kockázata mélyvénás thrombosis, embolia pulmonum vagy endometriumcarcinoma szempontjából.

Ovariumablatio/LHRH-analógok

Az Oxford Overview 2000 szerint az 50 év alatti, receptorpozitív, korai emlőrákban szenvedő nők esetén az ovariumablatio, illetve az LHRH-analógok adása hatékony kezelés mind a kiújulás, mind az ösztülélés szempontjából, ez a hatás 15 év után is fennáll (10).

Az utóbbi években a sebészi, illetve irradiációs ablatióval szemben a reverzibilis, gyógyszeres ovariumszuppresszió került előtérbe.

Több nagy, randomizált vizsgálatban hasonlították össze premenopauzában lévő betegeknél az LHRH-analógok és a kemoterápia hatékonyságát.

A TABLE vizsgálatban nyirokcsomó-pozitív, hormonreceptor-pozitív betegeket kezeltek CMF (cyclophosphamid, methotrexat, fluorouracyl) kemoterápiával, illetve LHRH-analóggal. A kétéves analízisnél azonosnak találták a túlélést. A mellékhatásokkal kapcsolatban azt észlelték, hogy míg a hormonkezelést kapó csoportban gyakrabban jelentkeztek klimaxos panaszok, a kemoterápiás csoportban az alopecia és a hányinger bizonyult gyakoribbnak (11).

A ZEBRA vizsgálatban hat ciklus klasszikus CMF-kezelést hasonlítottak össze kétéves goserelinkezeléssel 1640, nyirokcsomó-áttétes betegnél. A receptorpozitív betegeknél a relapsus és a túlélés azonos volt, míg a receptornegatív esetekben a kemoterápia adott jobb eredményeket (3).

Az Amerikai Emlőrák Csoport a három éven át folytatott LHRH-analóg + öt évig tartó tamoxifenkezelést hasonlította össze hat ciklus klasszikus (Bonadonna-féle) CMF-kezeléssel 1045, receptorpozitív betegnél. Negyvenkét hónapos követésnél nem találtak különbséget az ösztülélésben, a kiújulás szempontjából a kombinált hormonkezelés bizonyult jobbnak.

Az olasz vizsgálatban hat ciklus klasszikus CMF

4. TÁBLÁZAT

A jelenleg leggyakrabban használt hormonterápiás szerek adagolása és mellékhatásai

Gyógyszerek	Adagolás	Mellékhatások
Antiösztrogének – SERM-ek: tamoxifen (Zitazonium), toremifen (Fareston)	20 mg per os naponta 60*mg per os naponta	hőhullám, gastrointestinalis tünetek, ritkábban thromboembolia, cataracta, hüvelyi vérzés, endometrium hyperplasia-carcinoma
– SERD: fulvestrant (Faslodex)**	250 mg im. havonta	ugyanaz, de kevésbé okoz endometriumelváltozást
Aromatázgátlók/inaktivátorok – gátlók: anastrozol (Arimidex), letrozol (Femara)	1 mg per os naponta 2,5 mg per os naponta	hőhullám, bőrelváltozások, gastrointestinalis tünetek, ritkábban hajhullás, hüvelyszárazság
– inaktivátor: exemestan (Aromasin)	25 mg per os naponta	
Progesztagének: – megestrol-acetát (Megace) – medroxi-progeszteron-acetát (Provera, Farlutal)	160 mg per os naponta 400–1200 mg per os naponta	folyadékretenció, thrombosis hajlam, áttörésszerű vérzés, hányinger, nagy adagoknál Cushingoid-szindróma
LHRH-analóg: – goserelin (Zoladex depo)	3,6 mg sc. havonta	klimaxos tünetek
* Nagyobb adagok is használatosak ** Magyarországon még nem törzskönyveztetett szer SERM: szelektív ösztrogénreceptor-modulátor; SERD: szelektív ösztrogénreceptor down-regulátor; LHRH-analógok: luteinizálóhormon-analóg (gyógy-szeres ovariumszuppresszió)		

versus ovariumablatio + öt év tamoxifen adása esetén a 76 hónapos követésnél a betegségmentes túlélést és az össztúlélést azonosnak találták.

Az Intergroup 0101 vizsgálatban a kombinált kemoterápiát hasonlították össze a kemoterápiával. 1503, premenopauzában lévő, nyirokcsomó-áttétes, receptorpozitív beteget kezeltek hat ciklus CAF (cyclophosphan, doxorubicin, fluorouracyl) kemoterápiával az egyik karon; a másikon ugyanezt a kemoterápiát és emellett goserelint kaptak a betegek; a harmadik karon ugyanezt a kemoterápiát és goserelint, valamint tamoxifent. Hétéves követésnél a relapsusmentes túlélést a harmadik csoportban találták a legjobbnak – 73%-osnak –, a második karon ez az arány 64%-os, az elsőn 58%-os volt. A túlélési arány 80, 78, illetve 77%-nak bizonyult. A hormonterápia hozzáadásának előnyét legkifejezettebbnek a 40 év alatti korcsoportban észlelték. A második emlőrák kialakulásában a hármas kombinációval 50%-os csökkenést értek el a csak kemoterápiát kapókhoz képest (7).

A kemoterápia önmagában is ovariumablatiót okoz a betegek egy részénél, így az LHRH-analógok hozzáadása a kemoterápiához csak azoknál a betegeknél jelent előnyt, akiknél a kemoterápia nem okoz amenorrhéát (3).

Érdekes eredmények várhatóak a premenopauzában lévő betegeknél az ovariumablatio/LHRH-analóg + aromatázgátló kezeléstől.

Az LHRH-analógok adásának optimális hossza még nem tisztázott. Jelenleg folynak a vizsgálatok kettő-, három- és öt éves kezeléssel.

Az LHRH-analógok okozta fő panaszok és tünetek azonosak a természetes klimax tüneteivel.

Aromatázgátlók, -inaktivátorok

A klinikai gyakorlatban három harmadik generációs aromatázgátló, -inaktivátor használatos a posztmenopauzában lévő, receptorpozitív betegek kezelésére: két nem szteroid gátló – az anastrozol és a letrozol –, valamint a szteroid exemestan.

Az ATAC vizsgálatban 29 ország több mint 9000, posztmenopauzában lévő, receptorpozitív vagy ismeretlen receptorstátusú, korai emlőrákos beteget kezeltek három karon: anastrozollal (ANA), tamoxifennel, illetve anastrozollal és tamoxifennel. A betegek 84%-a receptorpozitív, fele nyirokcsomó-pozitív, átlagéletkoruk 64 év volt. A 42 hónap múlva végzett értékelésnél a receptorpozitív betegeknél a kiújulás és az ellenoldali emlőrák előfordulása szempontjából az anastrozol bizonyult hatékonyabbnak, a rövid távú mellékhatásprofil is kedvezőbb volt, mint a másik két csoportban. A túlélési előny a nagyon alacsony halálozás miatt még nem értékelhető. A legkevésbé hatékonynak a kombinált kezelést találták; ez azzal magyarázható, hogy az anastrozol az ösztrogént visszaszorítja, de a tamoxifen ezzel ellentétesen hat és mint ösztrogénagonista viselkedik. Az adjuváns anastrozol adagolási idejét az ATAC vizsgálat alapján öt évre javasolják, de a hosszú távú mellékhatások még nem kellően ismertek (12).

Több vizsgálat folyik az aromatázgátlókkal a posztmenopauzában lévő betegek adjuváns kezelésében; részben a tamoxifennel hasonlítják össze haté-

konyságát, részben a szekvenciális kezelés eredményességét vizsgálják (6).

Adjuváns alkalmazásuk koncepcióját alátámasztják, hogy előrehaladott emlőrákok második vonalbeli kezelésében bizonyítottan jobbak, mint a progeszteronok, minimális mellékhatásokkal kell csak számolni, nincs keresztrezisztencia a tamoxifennel, első vonalbeli kezelésként alkalmazva hatékonyabbak a tamoxifennél. Az előrehaladott emlőrákok kezelésében mutatózó előny a korai emlőrákok kezelésében túlélési előnyt eredményezhet. Az exemestan előnyös a vérzsirok szempontjából is (7).

Az aromatázgátlók alkalmazása adjuváns kezelésként reális választás a posztmenopauzában lévő, receptorpozitív betegeknél, akiknél nagy a

thromboemboliás betegség kockázata, nagyon szenvednek a klimaxos panaszoktól, vagy intoleránsak a tamoxifennel szemben. Ugyanakkor osteoporosisban vagy osteopeniában szenvedőknél rendkívül óvatossá kell lenni (6).

A következő négy-öt évben várható egyértelmű válasz arra, hogy a harmadik generációs aromatázgátlók átveszik-e a tamoxifen helyét a posztmenopauzában lévő, receptorpozitív betegeknél adjuváns kezelésében (10).

Neoadjuváns kezelés

Neoadjuváns kezeléssel beszélünk lokálisan inoperábilis vagy emlőmegtartó műtetre nem alkalmas esetekben alkalmazott műtét előtti, a tumor megkisebbitését, illetve operábilissá tételét célzó terápia esetén. Neoadjuváns kezelésként általában kemo- vagy kemohormon terápia történik, de egyre több randomizált vizsgálatot végeznek hormonterápiával.

324, receptorpozitív, lokálisan inoperábilis, vagy emlőmegtartó műtetre nem alkalmas beteget randomizáltak letrozol-, illetve tamoxifenkezelésre. Négy hónapos kezelés után a letrozollal kezeltéknél 55%-os – komplett + részleges – klinikai remissziót tapasztaltak, a tamoxifennel kezeltéknél pedig ez az arány 36%-os volt. A HER-2-pozitív betegeknél a letrozol kifejezetten előnyösebbnek bizonyult.

Hasonló vizsgálatok folynak anastrozol és exemestan adásával, az eredmények hamarosan várhatóak (5).

Palliatív hormonterápia

Előrehaladott, metasztatikus emlőrák esetén a hormonterápia hatékonysága ismeretlen receptorstátusú betegeknél 30-35%, receptorpozitív betegeknél 50-60%.

Az endokrinterápiára való reagálást a receptorstátus (ösztrogén és/vagy progeszteron), az életkor, a betegségmentes időszak, az áttétes helyek száma, az előzetes endokrinterápiára való reagálás határozza meg.

Hormonreceptor-negatív vagy tüneteket okozó visceralis áttét esetén kemoterápia adása indokolt.

Receptorpozitív betegeknél csont-, lágyszövet- vagy tünetet nem okozó visceralis áttét esetén hormonterápia javasolt. Amennyiben az első vonalbeli kezelésre reagál a daganat, majd progrediál, második vonalbeli, ha erre is reagál, de később progrediál, harmadik vonalbeli kezelés javasolható. Ha bármely esetben nem reagál a tumor a hormonkezelésre, kemoterápia ajánlandó. Tekintettel arra, hogy az áttétes emlőrák jelenleg nem kuratív betegség, figyelembe kell venni a kezelés okozta toxicitást, a kezeléssel járó kényelmetlenséget, és mindig előtérbe kell helyezni a beteg életminőségét és preferenciáját.

Metasztatikus emlőrákok kezelésére hormonterápiás lehetőségek a tamoxifen és egyéb SERM-ek (például toremifen), az ovariumablatio/LHRH-analógok, az aromatázgátlók, -inaktivátorok, a progesztagének, az ösztrogének, az androgének, a glükokortikoidok, a SERD-ek.

Kezelés premenopauza esetén

Premenopauzában, amennyiben a tumor hormonérzékeny és nincs onkológiai sürgősség, elsődleges kezelésként tamoxifen vagy ovariumablatio (LHRH-analóg) magában vagy tamoxifennel együtt javasolt. Második vonalbeli kezelésként a tamoxifenkezelés után ovariumablatio jön szóba, illetve ovariumablatio után tamoxifenkezelés. Az ovariumablatio és tamoxifenkezelés után progesztagének, ezt követően androgének adása javasolt.

Négy randomizált vizsgálatban összesen 506 premenopauzában lévő, előrehaladott emlőrákos beteget kezeltek a vizsgálat egyik ágán LHRH-agonistával, másik ágán ugyanezt tamoxifennel kombinálva. A 6,8 éves követésnél mind az összreagálásban, mind a progressziómentes túlélésben, mind az össztúlélésben szignifikáns előnyt találtak a kombinált kezelési karon. Az eredmények alapján a kombinált kezelés javasolt mint új standard hormonterápia a premenopauzában lévő előrehaladott, áttétes betegek kezelésére (13).

Az ovariumablatio/LHRH-analóg + aromatázgátló kezelés jelenleg kutatás alatt áll (10).

Premenopauzában lévő emlőrákjának kezelésében jelenleg a kemoterápia az elsődleges, mivel fiatalabb betegeknél gyakoribb a receptornegatív, rosszabb prognózisú betegség.

Kezelés posztmenopauza esetén

Posztmenopauzában lévő áttétes emlőrákja esetén az első választású hormonkezelés évtizedek óta a tamoxifen.

Több vizsgálat hasonlította össze a tamoxifent az új aromatázgátlókkal elsődleges kezelésként. Két, nagy, multicentrikus vizsgálatban több mint 1000 beteget kezeltek tamoxifennel vagy anastrozollal. Az anastrozol klinikai haszna minden paraméterben megegyezik a tamoxifennel, a progresszióig eltelt idő receptorpozitív betegek esetében az anastrozólnál jobb volt, valamint

Az aromatázgátlók posztmenopauzában második vonalbeli kezelésként bizonyítottan jobbak, mint a progeszteronok.

kevesebb thromboemboliát és vaginális vérzést észleltek az anastrozollal kezelték körében (5).

A letrozol versus tamoxifen első választású kezelés összehasonlító vizsgálatába 907 beteget vontak be. A progresszióig eltelt idő, az összreagálás, a kezelés klinikai haszna szignifikánsan jobb volt letrozolkezelés esetén. A 24 hónapos követésnél a túlélést a letrozolcsoportban 64%-nak, a tamoxifenkezelésnél 58%-nak találták.

Az exemestan versus tamoxifen vizsgálatánál a reagálási arány határozottan jobb volt (44% versus 14%) az aromatáz-inaktívatornál, a progresszióig eltelt idő 8,9 hónap versus 5,2 hónap.

A fenti eredményeket figyelembe véve egyre inkább elfogadott első vonalbeli hormonterápia az aromatázgátló kezelés (10).

Az aromatázgátlók egyértelműen kiszorították a progesztagéneket a másodvonalból. Jelenleg tamoxifen után az aromatázgátló a standard kezelés (6). A nem szteroid aromatázgátlók hatástalanná válása esetén a szteroid exemestan még hatékony lehet.

A progesztagén harmadik vonalbeli kezelésként használatosak.

A fulvestrantot két multicentrikus vizsgálatban hasonlították össze második vonalbeli kezelésként az anastrozollal, olyan betegeknek, akik előzetesen tamoxifent kaptak. A kezelés eredményessége a fulvestrantnál jobb volt és mellékhatás szempontjából is jól tolerálták a betegek. Várhatóan fontos szerepet

fog kapni a következő években a posztmenopauzában lévő betegek kezelésében (14).

Kemoprevenció

Az Oxford Overview adatai szerint az egyéves tamoxifenkezelés 13%-kal, a kétéves 26%-kal, az öt-éves 47%-kal csökkenti az ellenoldali emlőrák kialakulásának kockázatát.

Több tamoxifen versus placebo vizsgálatot végeztek egészséges nőknél, az emlőrák megelőzésére, amelyek egy része bizonyította, más része nem bizonyította a preventív hatást.

Azok a nők lehetnek leginkább a preventív tamoxifenre jelöltek, akiknél a biopszia premalignus vagy nem invazív carcinomát igazolt, epidemiológiai és placebo kontrollvizsgálatok igazolják a nagy kockázatot. A BRCA1- vagy BRCA2-mutációt hordozóknak 80% az esélye, hogy életük során emlőrák alakul ki náluk. A BRCA1-tumoroknak csak 20%-a ösztrogénpozitív, míg a BRCA2-hordozóknál ez 80%, így ez utóbbi csoportnál lehet a tamoxifen reális stratégia a prevencióra (15). Egészséges nőknél a tamoxifen napi rutinszerű használata kemoprevencióra nem javasolt, csak kontrollált vizsgálat keretében.

A többi hormonterápiás szerrel is folynak preventív célú vizsgálatok.

IRODALOM

1. Prichard KI, Goodwin P. Building global consensus medscape conference coverage: 7th international conference on adjuvant therapy in primary breast cancer. 2001. febr 21-24., St. Gallen
2. Prichard KI. Controversies in adjuvant systemic therapy: predictive markers in the selection of optimal systemic therapy. *Orlando: ASCO 2002. May 18-21.*
3. Lohrisch C, Piccart M. Standard medical treatment for early breast cancer. *Eur Jour Cancer 2001;37(Suppl7):S45-58.*
4. Lipton A, Ali SM, et al. Elevated serum HER-2 level predicts decreased response to hormonal therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol 2002;20(6):1467-72.*
5. Goss PE, Yow O. An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology 2001;8:2.*
6. Burnstein HJ. Aromatase inhibitors vs tamoxifen: A changing of the guard? *Medscape Hematology-Oncology. Journal 2002;5(1).*
7. Balducci L, Goss PE, Jones SE, Lonning PE, Marchetti P, Mortimer JE. Optimal hormone therapy for breast cancer: Maximising efficacy and tolerability. *Symposium San Antonio, Dec 12, 2001.*
8. NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *Washington DC, November 1-3, 2000.*
9. Piccart MJ, Goldhirsch A, Gelber RD. Controversies in Adjuvant Systemic Therapy of Breast Cancer. *Orlando: Introduction 38 th ASCO May 18-21, 2002.*
10. Hortobágyi G, Goss PE, Mamounas TP, Muss HB, Pritchard KI. Optimal therapy for primary and metastatic breast cancer: Emerging standards and new approaches. *Symposium San Antonio, Dec 13, 2001.*
11. Burnstein HJ. Hormonal treatment for breast cancer. *37th ASCO, San Francisco, May 13, 2001.*
12. Burnstein HJ. Aromatase inhibitors for breast cancer: A new gold standard? *Symposium San Antonio, Dec 10, 2001.*
13. Klijn JGM, Blamey RW, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol 2001;19(2):343-53.*
14. Howell A, Osborne CK, Robertson JFR, et al. ICI182,780 (Faslodex) versus anastrozole (Arimidex) for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women-prospective combined analysis of two multicenter trials. *Eur Jour Cancer 2001;37(6):151.*
15. Ganz PA. Tamoxifen: A drug for all seasons of breast cancer. *38th ASCO, May 18-21, 2002, Orlando.*

Palliatív Műhelyt szervez a Magyar Hospice Alapítvány
 „A KORSZERŰ TÜNETI TERÁPIA KÉRDÉSEI A RÁKBETEGEK ELLÁTÁSÁBAN”
 címmel a téma iránt érdeklődő orvostanhallgatók, rezidensek, családorvosok és szakorvosok részére.

Helyszíne: Magyar Hospice Alapítvány, 1032 Budapest, Kenyeres u. 18–22.

Az összejövetelek időpontja: 2002. második félv, minden hónap második csütörtök, 15–19 óra.

A Műhelyt vezetik: dr. Kismarton Judit, dr. Muszbek Katalin, dr. Ruzsa Ágnes.

2002. szeptember 12. Bevezetés a palliatív terápiába – dr. Ruzsa Ágnes; 2002. október 10. A daganatos betegek

fájdalomcsillapítása – dr. Kismarton Judit; 2002. november 14. Opioid analgetikumok a daganatos fájdalom

csillapításában – dr. Ruzsa Ágnes; 2002. december 12. A morfinrezisztens fájdalom – dr. Kismarton Judit

Az előadásokat eszmegbeszélés követi. A részvétel mindenki számára ingyenes.

Jelentkezés és további információ: Simon Márta, Magyar Hospice Alapítvány, www.hospicehaz.hu/kepzes

Telefon: 436-0151, 388-7369. E-mail: marta.simon@hospicehaz.hu