

KARCINOM PRSU – AKTUÁLNÍ PROBLÉM

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., MUDr. Zuzana Dostálová, Ph.D., MUDr. Jana Navrátilová

Gynekologicko-porodnická klinika MU a FN Brno

Karcinom prsu je nejčastější zhoubný nádor žen se stále rostoucí incidencí, výraznou heterogenitou a multifaktoriální etiologií. Karcinom mammy patří do skupiny hormonálně dependentních nádorů s významnou rolí estrogenů. Zhruba 10 % zhoubných nádorů prsu se vyskytuje familiárně a na jejich vzniku se podílí genetická predispozice. Vznik tohoto nádoru může být ovlivněn výživou a životním stylem ženy. V současné době nejefektivnější metodou včasné detekce nádorů prsu je mamografie. Další spíše doplňkovou metodou je ultrasonografie. Při podezření na maligní lézi je nutné histopatologické vyšetření vzorku tkáně (core-cut, tru-cut biopsy). Léčebná strategie je určována dle klinického stadia nemoci a dle prognostických faktorů. V léčbě karcinomu prsu se používá jak léčba lokoregionální, tj. chirurgický výkon, radioterapie, tak i léčba systémová, tj. chemoterapie a hormonoterapie. Dispenzarizace patří do sféry terciární prevence. Jedná se o sledování nemocných s vyléčeným nádorovým onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nemoci, což je u tohoto onemocnění velmi důležité, neboť karcinom prsu je schopen recidivovat i po dlouholetém období.

Klíčová slova: karcinom prsu, estrogeny, mamografie, screeningová mamografie, hormonální léčba.

BREAST CANCER – AN ACTUAL PROBLEM

Breast cancer is the most frequent tumor in women with constantly increasing prevalence, significant heterogeneity and multifactorial etiology. About 10% of cancer has a family occurrence and genetic predisposition. The occurrence of the tumor may be influenced by nutritional and life style. Currently the most effective detection of breast cancer is mammography. The treatment strategy is determined by a clinical stage of the disease and by prognostic factors. Local and regional treatment, i. e. surgical procedure, radiotherapy and systemic treatment, i. e. chemotherapy and hormonal therapy are used in the treatment of breast cancer. Further follow-up belongs to the sphere of tertiary prevention. The follow-up of cured patient with breast cancer has a goal to discover a disease recurrence. It is very important because breast cancer could recur even after a long period.

Key words: breast cancer, estrogens, mammography, screening mammography, hormonal therapy.

Interní. Med. 2008; 10 (2): 84–89

Úvod

Zhoubné novotvary jsou v naší republice evidovány od konce 50. let minulého století. V roce 1976 byl založen onkologický registr, ve kterém jsou sledována hlášená onemocnění novotvarů. V roce 2004 bylo hlášeno 68 641 nových zhoubných novotvarů. U žen tvoří zhoubné novotvary prsu a ženských pohlavních orgánů (pomineme-li nádory kůže) 37 % všech zhoubných novotvarů (graf 1).

Karcinom prsu je nejčastější zhoubný nádor, který ženu postihuje. Jeho incidence v průběhu posledních desetiletí roste téměř lineárně. V roce 2004 dosáhla hodnoty 107,5/100 000 žen a proti roku 1970 se víc než zdvojnásobila (graf 2).

Následující sdělení přináší stručné základní přehledy o problematice tohoto zhoubného onemocnění a mohou posloužit jako užitečná informace pro kolegy z jiných lékařských oborů.

Karcinom prsu si mezi jinými zhoubnými nemocemi zaslouží výraznější pozornost ze dvou důvodů. Je nejčastějším zhoubným nádorem žen se stále rostoucí incidencí. V současné době průměrně u jedné z devíti žen bude v průběhu jejího života diagnostikován karcinom prsu a jedna žena ze třiceti na tuto chorobu zemře. Proto karcinom prsu zařazujeme mezi tzv. civilizační choroby. Druhý důvod spočívá v jeho výrazné heterogenitě a multifaktoriální etiologii, což vede k nevyzpytatelnému biologickému chování. Karcinom prsu je totiž na rozdíl od jiných nádorů schopen recidivovat i po dlouholetém období remise.

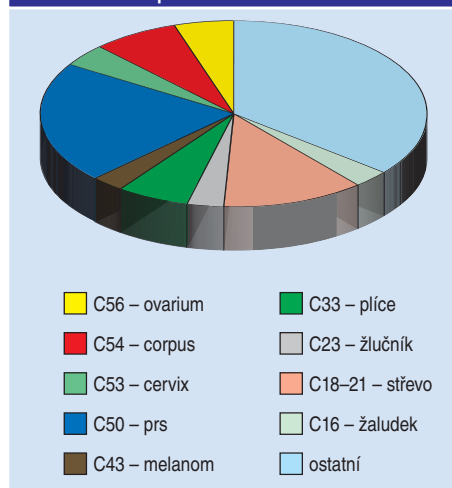
Etiologie, rizikové faktory

Výskyt karcinomu prsu je extrémně vzácný u žen do 20 let jejich života a neobvyklý u žen do 30 let. Jeho incidence výrazně roste s věkem a výrazných hodnot dosahuje již před 50. rokem života žen. Karcinom mammy patří do skupiny hormonálně dependentních nádorů, kam dále náleží například karcinom prostaty a těla děložního. Existuje mnoho důkazů, které ukazují na významnou roli estrogenů v etiologii karcinomu prsu. Například nízký věk ženy v době menarche či naopak pozdní menopauza jsou spojeny se stoupajícím rizikem vzniku karcinomu prsu (tabulka 1).

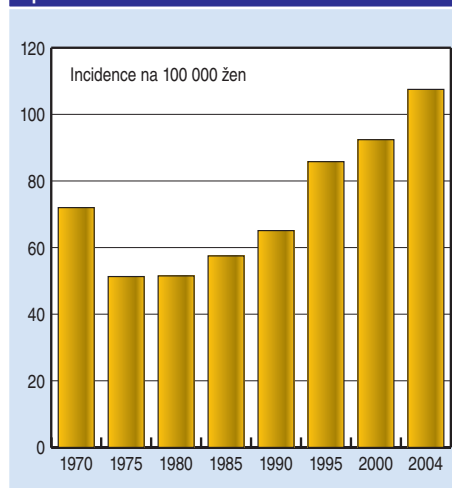
Tabulka 1. Hodnoty relativního rizika vzniku C50 v závislosti na věku ženy v době menarche a menopauzy

Rizikový faktor	Index relativního rizika
menarche	
> 18 let	0,3
12–17 let	1,0
< 12 let	2,0
menopauza	
< 35 let	0,33
35–44 let	0,6
45–54 let	1,0
> 54 let	1,3

Graf 1. Struktura hlášených zhoubných novotvarů u žen v České republice v roce 2004



Graf 2. Incidence karcinomu prsu v České republice v posledních třech desetiletích



V postmenopauzálním období života ženy se hlavním zdrojem estrogenů stává tuková tkáň, a právě tyto obézní ženy mají vyšší hladiny endogenního estrogenu a rovněž vyšší riziko vzniku karcinomu mammy. Dalšími rizikovými faktory jsou nuliparita a pozdní věk ženy v době jejího prvního porodu. Index relativního rizika v souvislosti s těmito faktory je ukázán v tabulce 2. Ženy, u nichž proběhl první porod až po 35. roce jejich života, mají dokonce vyšší riziko vzniku nemoci než ženy, které vůbec nerodily.

Zhruba 10 % zhoubných nádorů prsu se vyskytuje familiárně a na jejich vzniku se podílí genetická predispozice. Jedná se především o mutace genů BRCA 1 (17. chromozom) a BRCA 2 (13. chromozom), které jsou spojeny i s jinými nádorovými onemocněními (karcinom ovaria, kolorekta). Dědičnost je autozomálně dominantní s různou mírou penetrace. U takto postižených žen se nemoc většinou objeví v mladším věku. Zvýšení rizika vzniku karcinomu působí i ozáření mléčné žlázy v období jejího vývoje, dále přítomnost benigních onemocnění mléčné žlázy, která jsou charakterizována epitelovou hyperplázií s přítomnými buněčnými atypii. Významnou roli na incidenci karcinomu prsu má výživa a životní styl ženy. Vysoký energetický příjem s nízkou pohybovou aktivitou vedoucí k obezitě (především v postmenopauze), nízký příjem zeleniny a nadužívání alkoholu zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu.

Klinické příznaky nemoci

Klinické příznaky karcinomu prsu můžeme rozdělit na celkové a lokální, obecně však můžeme říci, že jakýkoli klinický nálezy vždy znamená pozdní diagnózu.

Celkové příznaky karcinomu prsu bývají nespecifické, můžeme sem zařadit subfebrilie, únavnost, bolest hrudní nebo krční páteře a další.

Nejčastějším lokálním projevem karcinomu prsu je nebolestivé zduření nebo rezistence s nepravidelnými okraji kdekoli v prsu. Dále to mohou být změny na bradavkách, jako jsou jejich deformity nebo vpáčení, krvácení nebo sekrece z mlékovodů. Dalším příznakem mohou být změny barvy kůže, např. zarudnutí, vtahování kůže vzhledem připomínající pomerančovou kůru, důlkovatení, otok kůže, mokváv-

ní, nehojící se vřed. Na nádorové onemocnění také upozorní rezistence v axile nebo v nadklíčku. Někdy se může pokročilá metastazující nemoc manifestovat příznaky vycházejícími z postižení vzdáleného orgánu (plic, játra, mozek, skelet), a tím upozorní na základní onemocnění.

Diagnóza

Při diagnostice karcinomu prsu, stejně jako u jakéhokoli jiného tumoru, je důležitá podrobná rodinná i osobní anamnéza.

Nejjednodušší metodou záchytu karcinomu prsu je samovyšetřování prsu, které si žena provádí každý měsíc druhý nebo třetí den po skončení menstruace. Pro ženy, které nemenstruují, je vhodný kterýkoliv snadno zapamatovatelný den.

Samovyšetřování prsů je jednoduchá a velmi propagovaná metoda detekce patologických formací v prsu, provedené epidemiologické studie však neprokázaly snížení mortality žen, které toto vyšetření prováděly. Průměrná velikost nádorů prsu u žen, které přichází k vyšetření s rezistencí, kterou si samy našly, je 2 cm. Samovyšetřování prsů není tedy metoda včasné diagnostiky. Klinické vyšetření prsů lékařem je na tom podobně.

V současné době neefektivnější metodou včasné detekce nádorů prsu je mamografie. Průměrná velikost nádorů prsu detekovaných mamografií je 9–10 mm a neměla by překročit 15 mm. Takto veliké nádory prsu by prakticky neměly mít metastázy, i když teoreticky angiogeneze nastává u nádorů prsu od 3 mm. I při absenci viditelné formace v prsu je mamografie schopna zachytit tzv. mikrokalifikace, které mohou být prvním příznakem nemoci. Proto je vhodnou metodou pro tzv. celoplošný screening karcinomu prsu.

Mamografii rozlišujeme na mamografii klinickou (diagnostickou) a mamografii screeningovou. První využíváme k diagnostice léze prsu u symptomatických žen po předchozím klinickém vyšetření prsu. Druhá je metodou sekundární prevence – včasného záchytu karcinomu prsu v jeho asymptomatickém stadiu.

Indikace klinické mamografie:

- důvodné podezření na patologickou formaci u ženy nad 30–35 let věku
- důvodné podezření na patologickou formaci u ženy do 30–35 let věku při nejednoznačném ultrazvukovém a klinickém nálezu
- klinicky jasný karcinom prsu před zahájením léčby pro vyloučení multifokalit a bilaterality procesu
- patologická sekrece (sankvinolentní, krvavá, serózní) z bradavky – zde je indikována duktografie
- vyšetření před plastickou operací prsů k vyloučení okultního karcinomu

- před zahájením a v průběhu hormonální substituční léčby v intervalech 1–2 roky
- sledování žen alespoň s jedním významným rizikovým faktorem.

Screeningová mamografie je součástí preventivních gynekologických prohlídek a v České republice by ji měla absolvovat každá asymptomatická žena ve věku 45–69 let, a to každé dva roky. Ve skupině žen mezi 40.–49. rokem existují různé názory na provádění mamografie, avšak i v této skupině žen byla prokázána snížená mortalita na toto onemocnění, které opravňuje rozšíření screeningové mamografie na ženy od 40 let.

U nosiček genů BRCA1 BRCA2 by měla být mamografie prováděna každoročně od 30 let života ženy.

Další metodou využívanou v diagnostice rezistencí prsu je ultrasonografie. Ultrazvuk prsů je doplňující metoda mamografie tam, kde snímek není dobře čitelný, využívá se u mladých žen mezi 30.–35. rokem života, u žen s výraznými fibrózními změnami prsu. Ultrasonografie prsu je tedy doplňková metoda, která přispívá ke snížení zbytečně prováděných biopsií pro benigní nálezy. Není vhodnou metodou pro screening, neboť spolehlivě rozlišuje rezistence až od velikosti 1 cm.

Jiné diagnostické zobrazovací metody nejsou pro rutinní diagnostiku vhodné (PET) nebo mají velmi nízkou senzitivitu i specifitu (termografie). Při podezření na maligní lézi v prsu je nutné histopatologické vyšetření vzorku tkáně. Nejčastěji se využívá punkce tkáně tlustou jehlou (core-cut, tru-cut), většinou biopsií „dělem“ (biopsy gun). Získán je váleček tkáně síly jehly (14 gauge), délky až 2 cm, ze kterého je možné provést již histopatologický rozbor tkáně a různá imunohistochemická vyšetření. Tato metoda pomáhá další redukci otevřených biopsií prsu pro benigní nádory a umožňuje časnou verifikaci karcinomu před onkologickou léčbou. Po histologické verifikaci nádoru zaměřujeme zobrazovací metody na průkaz případných vzdálených metastáz v jejich nejčastějších lokalizacích (rentgenový snímek plic, sonografické nebo CT vyšetření jater a dutiny břišní a scintigrafie skeletu). Stagingová vyšetření dále doplníme o odběr krve na vyšetření nádorových markerů (CA 15–3, CEA). Dle výsledků stagingu provedeme TNM klasifikaci.

Morfologie

Zjednodušená histopatologická klasifikace nádorů prsu:

Primární prsní karcinomy:

- I. Neinfiltrující – Ca in situ (prekancerózy)
 1. Lobulární ca in situ – LCIS
 2. Duktální ca in situ – DCIS

Tabulka 2. Hodnoty relativního rizika vzniku C50 v závislosti na věku ženy v době jejího prvního porodu a nuliparitě

První porod ve věku	Index relativního rizika
< 18 let	0,33
< 20 let	1,0
0	1,3
25–29 let	1,8
30–35 let	2,2
> 35 let	3,0
nuliparita	2,0

II. Infiltrující karcinom

A) Lobulární – výskyt v cca 20 %

1. Invazivní lobulární klasický
2. Tubulárně alveolární varianta invazivního lobulárního karcinomu

B) Duktální – výskyt v cca 80 %

Běžné varianty / vzácné varianty:

1. papilární karcinom / karcinoid
2. kribiformní karcinom / Pagetův karcinom bradavky – pouze kůže
3. tubulární karcinom / karcinom juvenilní, sekreční
4. komedo karcinom / karcinom secernující lipidy
5. medulární karcinom
6. čistý mucinózní karcinom
7. kombinovaný duktální a lobulární karcinom
8. atypický medulární karcinom

Komplexní varianty:

1. apokrinální karcinom
2. adenoidně cystický karcinom

C) Nezařaditelné

1. neklasifikovatelný karcinom

Do nepodrobitelného standardu histopatologického vyšetření tumoru patří: stanovení histologického typu, stupeň diferenciace nádoru (grading), stanovení pozitivit hormonálních receptorů (estrogenové a progesteronové), exprese onkogenu c-erbB-2/HER2-Neu, posouzení lymfatické a vaskulární invaze a stanovení jednoho z proliferčních markerů (MIB-1, Ki-67, PCNA).

Obecné zásady léčby

Léčebná strategie je určována dle klinického stadia nemoci a dle prognostických faktorů. Mezi obligátní prognostické faktory, které napovídají o možném vývoji karcinomu prsu, patří:

1. stav axilárních uzlin
2. velikost tumoru
3. histologický typ tumoru
4. stupeň diferenciace tumoru
5. hodnoty proliferčních indexů (mitotický index)
6. stav hormonálních receptorů
7. amplifikace nebo overexprese HER-2.

Bohužel, žádný z těchto faktorů (samotný nebo jejich kombinace) nemůže naprosto přesně vyčlenit skupiny pacientek, které budou léčeny buď lokoregionální léčbou či terapií systémovou; rovněž nemůže určit skupinu, která je předurčena k fatálnímu konci bez ohledu na jakoukoliv léčebnou intervenci. Během posledních desetiletí došlo k výraznému posunu v léčbě karcinomu mammy. Jedná se o několik na sobě nezávislých faktorů:

- změny v chápání biologického chování karcinomu prsu
- technicky dokonalejší přístroje detekují tumor již v jeho časných stádiích
- prohlubující se mezioborová spolupráce
- rostoucí důraz na systémovou léčbu
- větší spoluúčast pacientek na volbě léčebného postupu.

V léčbě tohoto zhoubného onemocnění se používají všechny léčebné modalit typické pro nádorová onemocnění, tj. chirurgický výkon, radioterapie (léčba lokoregionální), ale i chemoterapie a hormonoterapie (léčba systémová). V posledních letech byly do léčebných standardů karcinomu prsu zapracovány i metody cílené molekulární biologické léčby.

Podle stanoveného cíle se jedná o léčbu kurativní nebo paliativní, event. symptomatickou. Z hlediska časové souslednosti jednotlivých modalit jde o léčbu neoadjuvantní, adjuvantní nebo konkomitantní.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba karcinomu prsu je jednou ze základních lokoregionálních léčebných modalit. Jako primární léčba se používá až do stadia IIIA. Jako sekundární je chirurgický výkon užíván po primární léčbě hormonální, cytostatické či radiační u stadia III B a IV, pokud je dosaženo operability nádoru. Paliativní výkon se provádí u pokročilých nádorů, kdy hrozí silné krvácení či je přítomna ulcerace.

Se změnou názorů na povahu tohoto onemocnění se mění též náhled na rozsah chirurgických výkonů. Je nutné si uvědomit, že v dnešní době nelze na karcinom mammy pohlížet jako na onemocnění lokoregionální. Díky současným znalostem biologie nádorové populace víme, že jde o onemocnění systémové. Radikální operační mutilující výkony (mastektomie) byly až na výjimky (stavy, kdy je konzervativní výkon kontraindikován) nahrazeny konzervativními operačními technikami (parciální resekce, tumorektomie). Cílem konzervativních chirurgických výkonů je kromě histologické verifikace a odstranění tumoru s volnou resekční linií především přijatelný kosmetický efekt pro pacientku a minimalizování výskytu lokální recidivy nemoci. Rovněž v provádění axilární lymfadenektomie nastal výrazný posun k méně radikálním výkonům (detekce a odstranění „sentinelové“ uzliny). Sentinelová uzlina – uzlina „strážce“ je v regionálním lymfatickém systému první uzlinou, která drénuje příslušnou oblast, a proto se logicky předpokládá, že do této uzliny se budou nádorové buňky šířit nejdříve. Histologickým vyšetřením sentinelové uzliny tedy můžeme předpovědět stav zbývajících lymfatických uzlin v daném regio-

nu. Postupný nárůst chirurgických konzervativních postupů u karcinomu prsu je v souladu s Fisherovou koncepcí karcinomu prsu, která jej považuje za systémové onemocnění. Podle této koncepce je třeba preferovat systémovou léčbu a chirurgický výkon omezit na nejnutnější rozsah.

Radioterapie

Patří rovněž mezi lokoregionální léčebné modalit. V radioterapii karcinomu prsu se využívá vysokoenergetické záření, jehož zdrojem jsou lineární urychlovače nebo izotopové ozařovače. Můžeme ji dělit na zevní radioterapii a intersticiální (brachyterapii), kdy zářiče jsou implantovány po určitou dobu přímo do nádoru. Radioterapie se aplikuje pooperačně při konzervativních chirurgických výkonech (ozáření zbytku prsní žlázy po operaci), nebo na jizvu po ablaci prsu a na drenážní lymfatickou oblast axilly. Neoadjuvantní aktinoterapie k dosažení operability prsu se v současné době již téměř nepoužívá. Samostatně se radioterapie používá při kontraindikaci jiných metod. Metoda má své uplatnění i v paliativní či symptomatické léčbě metastatických ložisek. Cílem radioterapie je snížit rizika vzniku lokoregionálních recidiv, podílet se na zmenšení primárního nádoru event. tlumit obtíže, které vyplývají z přítomnosti metastáz (skelet aj.).

Chemoterapie

Jedná se o systémovou léčbu. Chemoterapie se dnes podává jako součást multimodální léčby v kombinaci s dalšími léčebnými metodami. Jako každá jiná léčebná metoda má i cytostatická terapie své vymezené indikace a její nevhodné nebo neracionální podání může přinést nemocnému více škody než užítu. Existují tři základní indikační skupiny chemoterapie v systémové léčbě karcinomu prsu: adjuvantní, neoadjuvantní a paliativní.

Většinou se užívají polychemoterapeutické režimy kombinující několik cytostatik, čímž se zvyšuje účinek léčby. Existuje celá řada cytostatik, u kterých byla prokázána účinnost v léčbě karcinomu prsu. Nejčastěji se používá kombinace cyklofosfamid, doxorubicinu a fluorouracilu. Dalšího zlepšení se dosáhlo zavedením nových látek – taxany (paklitaxel, docetaxel), gemcitabin a vinorelbin zhruba před deseti lety. Nyní, i když chemoterapie prakticky dosáhla své léčebné meze, přicházejí nová cytostatika – taxoid larotaxel a vinka alkaloid vinflunin. Jako myeloablativní chemoterapie se označují režimy vysokodávkované kombinované chemoterapie, která má mnohem vyšší protinádorovou účinnost, ale na druhé straně dochází prakticky ke zničení krve tvorné tkáně nemocné. Aplikace takových režimů je možná jen za předpokladu následné transplantace kostní dřeně.

Chemoterapie společně s hormonoterapií je metodou volby v léčbě metastazujícího karcinomu prsu, zde je dosahováno 50 až 80% objektivních léčebných odpovědí.

Adjuvantní chemoterapie

Nejčastější je aplikace chemoterapie po chirurgickém odstranění nádoru neboli adjuvantní chemoterapie. Jejím cílem je likvidovat zbytkovou populaci nádorových buněk, tj. klinicky nezjistitelné mikrometastázy. U lokalizovaných stadií můžeme na základě mezinárodního konsenzu za pomoci prognostických faktorů stratifikovat nemocné do skupin s různým stupněm rizika metastatického rozsevu. Pouze u nemocných náležících do prognostické skupiny nejmenšího rizika metastatické diseminace není v současnosti indikována systémová léčba. Cílem adjuvantní chemoterapie je prodloužení beznádorového intervalu a celkové doby přežití. Smyslem této léčby je dlouhodobý léčebný výsledek, a proto je možno léčebný záměr považovat za kurativní. Adjuvantní chemoterapie by měla být zahájena nejpozději do tří týdnů od chirurgického výkonu. Velmi důležité je zachování stejné dávkové intenzity léčby.

Neoadjuvantní chemoterapie

Podání cytostatik před chirurgickým výkonem se označuje jako neoadjuvantní chemoterapie. Tento způsob podání je aplikován u žen s pokročilým, ale technicky operabilním primárním nádorem, nebo u žen s velkým primárním nádorem omezené operability. V době zahájení tohoto typu léčby je pacientka bez známek diseminace choroby. Aplikací neoadjuvantní chemoterapie dochází ke zmenšení velikosti primárního nádoru, což zlepšuje operabilitu nádoru a umožní provedení zachovných, tj. konzervativních chirurgických výkonů. Rovněž se docílí snazšího průniku cytostatika k nádorovým buňkám v důsledku intaktního cévního zásobení. Prostřednictvím neoadjuvantní chemoterapie získáme informace o chemosenzitivitě nádoru. V současné době je tento postup preferován.

Paliativní chemoterapie

Nemocné s metastatickým karcinomem jsou inkurabilní a pro efektivní léčbu dnes neexistuje žádný standardní postup. Skupina nemocných s diseminací je doménou nově vyvíjených léků. Cílem paliativní chemoterapie, která se používá u IV. stadia karcinomu prsu, je i přes všechny pokroky pouze navození

parciálních remisí, usnadnění a prodloužení života s chorobou.

Hormonální léčba

15. 6. 1895 provedl Beatson u 33leté ženy s pokročilým karcinomem prsu bilaterální ooforektomii; za 8 měsíců od operace všechny známky lokálně pokročilého procesu vymizely. Uběhlo již více než 100 roků od doby, kdy byla za účelem léčby pokročilého karcinomu mammy provedena první ooforektomie, avšak teprve v posledních desetiletích byly objasněny procesy na úrovni molekulární biologie, které umožnily vysvětlit úspěšnost této operace.

Hormonální léčba byla první, která přinesla znatelný efekt v paliativní terapii karcinomu mammy. Spolu s chemoterapií je léčbou systémovou, má však, na rozdíl od chemoterapie, méně výrazné nežádoucí účinky a velmi dobrou toleranci léčby. Cílem hormonální terapie karcinomu mammy je ovlivnit proliferaci nádorových buněk extracelulárním podnětem. Účinek hormonů je vázán na přítomnost specifických buněčných receptorů. U karcinomu prsu se jedná o stanovení steroidních estrogenových (ER) a progesteronových (PgR) receptorů. Přítomnost estrogenových receptorů v tumoru, tzv. „pozitivní

ER status“ zlepšuje prognózu jak v délce celkového přežití, tak v době trvání tzv. „disease-free“ intervalu. Na jakoukoli hormonální terapii při neznámém stavu receptorů odpovídá zhruba 35 % nádorů mammy remisi o průměrném trvání 14 měsíců. Při receptorové pozitivitě se efektivita zvyšuje na 50–70 %.

Přehled metod hormonální terapie

A) Metody ablační

Léčebného hormonálního efektu je dosaženo chirurgickým odstraněním či ozáření endokrinní žlázy. V současné době se provádí bilaterální ooforektomie, kterou je možné vykonat metodou chirurgickou (v současné době převážně laparoskopicky) nebo radiační kastrací v dávce 12–16 Gy. Tato léčba je účinná u žen se zachovalou vlastní estrogenovou produkcí. U žen s pozitivními ER i PgR je dosaženo celkové léčebné odpovědi až v 78 % s remisí trvající 9–16 měsíců.

B) Metody aditivní

Princip metody spočívá v podání steroidních hormonů ve vyšších než substitučních dávkách, čímž dosahujeme paradoxní reakce, tj. blokování vazby hormonů na nukleární steroidní receptory. Přesný mechanismus účinku není dodnes znám. Do úvahy přicházejí estrogeny (byly vytlačeny antiestrogeny), androgeny (u pokročilých stadií nemoci zpomalují rozvoj kachexie), gestageny (metastázy do měkkých tkání, podpůrná léčba kachexie) a kortikoidy.

C) Metody inhibiční

Princip metody spočívá v blokování syntézy hormonů či metabolických účinků hormonů. Patří sem inhibitory aromatázy. Enzym aromatáza je nezbytný pro vznik „periferního“ estrogenu konverzí androstendionu na estron. V současnosti jsou v terapii používány inhibitory III. generace – anastrozol, letrozol (nesteroidní, reverzibilní blokátory aromatázy) a exemestan (steroidní, ireverzibilní blokátor aromatázy). Užívají se při selhání léčby antiestrogeny, ev. jejich kontraindikaci. Současně jsou již k dispozici výsledky klinických studií porovnávající efekt tamoxifenu a inhibitorů aromatázy III. generace u postmenopauzálních žen v 1. linii hormonální léčby. Z výsledků je možno vyvodit minimálně stejnou účinnost jako u tamoxifenu. K metodám inhibičním dále náleží analoga gonadoliberinů (účinek spočívá v blokování sekrece FSH a LH v hypofýze) a somatostatinu.

D) Metody kompetitivní

Princip této metody spočívá v kompetici o receptor s přirozeným hormonem. Hlavním představitelem metody jsou antiestrogeny – tamoxifen,

kteří v hormonální léčbě karcinomu prsu zaujímá vedoucí postavení již po několika desítkách let. Jedná se o nesteroidní antiestrogen se selektivní tkáňovou estrogení aktivitou. Jeho antiestrogenní působení na mléčnou žlázu vedlo k užití tamoxifenu pro léčbu karcinomu prsu, a to ve všech stádiích této nemoci. Účinek tamoxifenu spočívá ve vazbě na cytoplazmatický receptor buňky, čímž znemožní nitrobuňčnou vazbu estrogenů, dále v inhibici proteinkinázy C, ve zvýšené produkci negativních růstových faktorů, dále v útlumu pozitivních růstových faktorů a v indukci apoptózy. Tamoxifen je v současnosti stále nejčastěji předepisovaný lék v terapii karcinomu prsu a zůstává lékem první volby v hormonální terapii. Léčba je kontinuální, dlouhodobá (doporučená délka podávání je pět let), při dávce 20 mg pro die. Mezi novější antiestrogenní preparáty se dále řadí toremifen, idoxifen, drolixifen, zindoxifen a raloxifen, který byl zařazen mezi selektivní modulátory estrogenových receptorů, neboť prokázal antiestrogenní působení na uterus a mléčnou žlázu a zároveň estrogení působení na kosti a lipidový metabolismus. Raloxifen je od roku 1998 v USA používán v prevenci osteoporózy (u nás k léčbě).

Strategie hormonální terapie karcinomu prsu

Jedná se o léčbu systémovou, před jejímž zahájením je nutné znát stav hormonálních receptorů v tumoru. Na rozdíl od chemoterapie se nepoužívá současné kombinace více preparátů. Léčebný efekt hormonální léčby lze nejdříve hodnotit zhruba za 3 měsíce od zahájení terapie. Hormonoterapie má velmi široké uplatnění v léčbě karcinomu mammy, dominantní roli má pak u postmenopauzálních žen.

U žen menoaktivních s pokročilým nálezem je prvním krokem arteficiální kastrace chirurgická (laparoskopicky) nebo medikamentózní (analoga gonadoliberinů), dále pak antiestrogeny. U žen po menopauze, které mají ER pozitivní status, jsou stále lékem první linie antiestrogeny reprezentované tamoxifemem, v případě vysokého rizika recidivy se v první linii léčby používají inhibitory aromatázy, které jinak zaujímají dominantní místo v druhé linii hormonální léčby. Nejlepším prediktorem účinnosti druhé linie hormonální léčby je míra a doba trvání léčebné odpovědi na první linii hormonoterapie. Pro třetí a další linie léčby přicházejí do úvahy gestageny, které jsou vhodné při metastatickém postižení měkkých tkání, event. při rozvoji kachexie. Androgeny, používané při výskytu kostních metastáz, či vysoké dávky estrogenů jsou vzhledem k vysoké toxicitě užívány minimálně.

Cílená molekulární léčba

Její éra byla započata objevením hormonálních receptorů a cíleným podáváním tamoxifenu u hor-

monálně dependentních tumorů prsu. Bioregulační nehormonální léčba karcinomu prsu byla zahájena použitím trastuzumabu (Herceptin®), což je monoklonální protilátka proti extracelulární doméně HER-2 receptoru. Tento lék byl první schválenou cílenou monoklonální protilátkou v léčbě solidních tumorů. Trastuzumab blokuje vstup buněk do S fáze a zastavuje buněčný cyklus. Látka rovněž snižuje metastatický potenciál nádorových buněk. Trastuzumab se užívá k léčbě metastatického karcinomu prsu u těch žen, kde byla prokázána overexprese HER-2. Látka se používá v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem.

Rovněž užití bevacizumabu, což je rekombinantní monoklonální protilátka proti receptoru vasculárního endotelového faktoru, bylo prezentováno v klinických studiích jako velmi perspektivní. Dále probíhají studie, které hodnotí možnosti monoklonálních protilátek jako inhibitorů tyrosinkináz.

Dispenzarizace

Pacientky, které ukončily primární léčbu karcinomu prsu a jsou v remisi, je nutné pravidelně sledovat. Dispenzarizace patří do sféry terciární prevence, což znamená sledování nemocných s vyléčeným nádorovým onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nemoci. Karcinom prsu je schopen na rozdíl od jiných nádorů recidivovat i po dlouholetém období (10 a více roků) remise. Z těchto důvodů je velmi problematické stanovení definice „vyléčení pacientky“. U jiných zhoubných nádorů považujeme 5 let bez známek nemoci jako dostatečně dlouhou dobu, abychom mohli pacientku považovat za vyléčenou. U karcinomu prsu toto časové období musí být nejméně jednou tak dlouhé. Základní doporučení pro dispenzarizaci lze shrnout:

- Pravidelná klinická vyšetření včetně anamnézy se provádějí v průběhu prvních třech let od ukončení primární léčby v čtyřměsíčních intervalech. Dále v intervalech půlročních během dalších následujících tří let. Následně se pokračuje v ročních intervalech.
- Mammografie se provádí jednou ročně.
- Specifická vyšetření (rtg, sonografie, scintigrafie apod.) jsou indikována až po ukončení adjuvantní chemoterapie a na základě specifické indikace.

Obecně můžeme pozorovat trend zaměřený spíše na minimalizování dispenzarizace v její časové frekvenci a rozsahu prováděných vyšetření. Tento trend odráží postoj získaný na základě výsledků retrospektivních i prospektivních studií, které ukazují minimální či žádné výhody v délce přežívání pacientek, které byly intenzivně sledovány.

Závěr – perspektivy léčby

Léčba karcinomu prsu prochází velkými změnami. Zájem je soustředěn především na čtyři hlavní léčebné metody – hormonoterapii, imunoterapii, chemoterapii a na cílenou molekulární léčbu. V současné době je zkoumáno zhruba 50 nových látek, které vykazují účinnost v léčbě této nemoci.

Přínos nově vyvinuté cílené molekulární terapie spočívá v tom, že jsou selektivně napadány tumorózní buňky, zatímco zdravé buňky jsou ušetřeny. Právě tím jsou výrazně redukovány vedlejší nežádoucí účinky léčby. Rozvoj cílené molekulární léčby navazuje na zhruba dvě desetiletí intenzivní vědecké práce zabývající se výzkumem molekulárních mechanismů.

Adjuvantní terapie následující po chirurgickém výkonu výrazně zlepšuje prognózu u pacientek, jež mají zvýšené riziko recidivy nemoci. Zda měla adjuvantní léčba smysl a byla-li účinná, můžeme samozřejmě posoudit až za několik let po jejím ukončení. Výrazný přínos má předoperační léčba. Díky neoadjuvantní terapii se podstatně zvyšuje procento konzervativních chirurgických výkonů. Současné můžeme histopatologicky vyhodnotit exstirpovanou tkáň. Pokud je histologicky potvrzena kompletní léčebná odpověď (pCR), můžeme tento fakt brát jako

velmi dobrý prognostický faktor. Současné používané léčebné modalit (chirurgie, hormonoterapie, chemoterapie a radioterapie) jsou potom vhodné pro pacientky, u kterých byla prokázána kompletní pCR. Naopak pro pacientky s vysokým potenciálním rizikem recidivy je vhodné zpracovat do další léčebné rozvahy použití nových druhů terapie – cílené molekulární léčby. Tímto přístupem se léčba každé pacientky stane mnohem více individualizovanou a, doufejme, že i účinnější.

Současný výzkum se zaměřuje na alteraci molekulárních mechanismů nádorových buněk – jedná se především o inhibici receptorů růstových faktorů, zablokování angiogeneze nádorových buněk, modulaci apoptózy a potlačení mechanismů týkajících se zakládání vzdálených metastáz. V klinické praxi se již běžně používá trastuzumab, který se váže na lidský epidermální faktor 2 (HER 2), čímž inhibuje růst nádorových buněk. Látky způsobující potlačení angiogeneze jsou předmětem hodnocení v klinických studiích II. fáze. Přípravky ovlivňující apoptózu a současně synergicky působící s docetaxelem jsou předmětem zájmů klinických studií ve fázi I. Řada inhibitorů tyrozinkinázy, které jsou zkoumány, poukazuje na nadějný výsledek v léčbě pokročilého karcinomu prsu.

Jsme svědky toho, že incidence karcinomu prsu za posledních několik desetiletí lineárně roste. Kromě této negativní zprávy se však objevuje i pozitivní informace – hodnoty mortality stagnují. Stagnace mortality při rostoucí incidenci bylo dosaženo jednak intenzivním rozvojem léčebných metod a současně zavedením mammografického screeningu. Díky němu se výrazně zvýšil záchyt karcinomu prsu v jeho časných stádiích.

V léčbě karcinomu prsu došlo díky novým poznatkům na úrovni molekulární biologie k její výrazné individualizaci. Je jasné, že i přes vývoj nových cytostatik účinnost chemoterapie dosáhla svých možností. Nové léčebné postupy budou pacientkám „šity na míru“ a přesně směřovány na konkrétní cíle na mikromolekulární úrovni. Tímto způsobem bude možno dosáhnout výrazně lepších výsledků v terapii této již civilizační choroby.

Literatura u autora

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jchovanec@fnbrno.cz