

Chemoterapie a hormonální léčba karcinomu prsu

Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Článek nabízí přehled současných možností chemoterapie a hormonální léčby karcinomu prsu. Neoadjuvantní chemoterapie je indikována hlavně u nádorů s negativními hormonálními receptory. Doporučená je kombinace antracyklinů a taxanů. Přínos taxanů v adjuvantní léčbě je hlavně u pacientek s vyšším rizikem relapsu. Součástí adjuvantní hormonální léčby postmenopauzálních pacientek by měla být léčba inhibitory aromatázy, u premenopauzálních pacientek je standardem tamoxifen. Nejúčinnějšími cytostatiky v léčbě metastatického karcinomu prsu jsou antracyklíny a taxany. Při výběru cytostatik je nutné zvažovat jejich toxicitu a preference pacientky.

Klíčová slova: chemoterapie, hormonální léčba, karcinom prsu.

Chemotherapy and hormonal therapy for breast cancer

The paper presents an overview of the current options of chemotherapy and hormonal therapy for breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy is mainly indicated in tumours with negative hormone receptors. A combination of anthracyclines and taxanes is recommended. In particular, patients with a higher risk of relapse benefit from taxanes in adjuvant therapy. Treatment with aromatase inhibitors should be a part of adjuvant hormonal therapy in postmenopausal patients while, in premenopausal patients, the standard treatment is tamoxifen. The most effective cytostatic drugs in the treatment for metastatic breast cancer are anthracyclines and taxanes. When selecting cytostatic drugs, their toxicity and patient preferences need to be taken into consideration.

Key words: chemotherapy, hormonotherapy, breast cancer.

Onkologie 2009; 3(1): 12–17

V roce 2006 se v Briedenkopfu v Německu sešel mezinárodní panel odborníků, který v prosinci 2007 publikoval svá doporučení neoadjuvantní léčby v časopise *Annals of Oncology* (1). Panel definoval tři základní cíle neoadjuvantní léčby:

1. redukce mortality v důsledku redukce toxicity léčby,
2. zlepšení operačních možností,
3. získání časných informací o citlivosti nádoru na danou léčbu a jeho biologických vlastnostech.

Metaanalýza studií, které srovnávají neoadjuvantní chemoterapii s adjuvantní neprokázala rozdíl v parametru přežívání bez známek nemoci (DFS – disease free survival) a v parametru celkové přežívání (OS – overall survival). Pacientky, které dosáhnou kompletní patologické remise (pCR), mají signifikantně lepší OS než pacientky, které pCR nedosáhnou. Nejlepším prediktivním markerem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonál-

ních receptorů (2). Neoadjuvantní chemoterapií lze u těchto nádorů dosáhnout až 40% pCR. Několik klinických studií prokázalo horší odpověď neoadjuvantní chemoterapie u lobulárního invazivního karcinomu proti non-lobulárním invazivním karcinomům (3). Naopak lobulární karcinomy jsou citlivější na hormonální léčbu.

Hlavními kandidátkami na neoadjuvantní chemoterapii jsou pacientky, u kterých zachovná operace prsu není možná nebo přinese výsledek, který by nebyl z kosmetického hlediska optimální. Léčba by však měla být doporučena pouze pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokým Ki67, typ luminal B).

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu

(nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom).

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů po zahájení léčby. Cílem je minimalizace zbytečné toxicity u pacientek, které nemají dostatečnou léčebnou odpověď, tj. chemoterapií dosáhnou pouze stabilizace onemocnění (SD – stable disease) nebo nemoc progreduje (PD – progressive disease).

Chirurgická léčba karcinomu prsu po neoadjuvantní chemoterapii by se měla řídit stejnými doporučeními, jaká platí pro pacientky bez neoadjuvantní chemoterapie. Vyšetření sentinelové uzliny (SNB) po neoadjuvantní chemoterapii je akceptovatelný postup u pacientek, u kterých nebylo prokázáno poškození axilárních uzlin pomocí klinických vyšetření. Procento fa-

Tabulka 1. Definice rizikových skupin podle závěrů konference v St. Gallenu 2007

Prognostický faktor	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
N	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1–3 a všechna následující kritéria
pT	pT ≤ 2 cm	pT > 2 cm	–
Grade	G1	G2–3	–
ER, PgR	ER+ a/nebo PgR+	ER- aPgR-	ER+ a/nebo PgR+
HER2	HER2 -	HER2+	HER2-
Věk	≥ 35 let	věk < 35 let	–

lešně negativních SNB (12 %) je podle posledně publikovaných výsledků metaanalýzy studií obdobné jako u pacientek bez neoadjuvantní chemoterapie (4). Další akceptovatelnou možností je vyšetření SNB před zahájením neoadjuvantní chemoterapie u pacientek bez postižení axilárních uzlin.

Adjuvantní léčba

Chemoterapie

Karcinom prsu je heterogenní skupina onemocnění, kterou lze klasifikovat podle různé exprese genů. Poslední doporučení adjuvantní léčby u karcinomu prsu byly formulovány na konferenci v St. Gallenu 2007 (5). Jsou založeny na prognostických faktorech, ke kterým patří věk pacientky, stav axilárních uzlin, velikost nádoru, pozitivita ER a PR, overexprese genu HER2, extenzivní peritumorální vaskulární invaze (tabulka 1). Navíc je důležité vzít v úvahu i předpokládanou odpověď na hormonální léčbu, podle které lze pacientky rozdělit do třech skupin:

1. s vysokou pravděpodobností odpovědi (vysoká pozitivita ER a PR ve většině nádorových buněk),

2. s částečnou odpovědí (nižší exprese ER a/nebo PR),
3. bez odpovědi (negativní ER a PR).

Pravděpodobně nejsložitější rozhodnutí o adjuvantní léčbě je indikace chemoterapie u pacientek ve skupině 1. a 2. Technologie založené na molekulární predikci (OncotypeDX, Mammaprint) nebyly zatím panelem v St. Gallenu doporučeny do rutinního užití.

U pacientek skupiny c) panel doporučuje podání adjuvantní chemoterapie, zatímco u skupiny a) adjuvantní hormonální léčbu s přidáním chemoterapie u některých pacientek se středním rizikem a u všech pacientek s vysokým rizikem.

Dlouhodobé výsledky studie NSABP B20 toto doporučení podporují. Premenopauzální i postmenopauzální pacientky s negativními axilárními uzlinami byly léčeny tamoxifenem samotným nebo tamoxifenem plus CMF (cyklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil) nebo tamoxifen plus MF (metotrexat, 5-fluorouracil). Pacientky s vysokou hladinou ER (≥ 50 fmol/mg) měly menší benefit z přidání chemoterapie k tamoxifenu v parametru přežití bez návratu nemoci (RFS – recurrent free survival) v mediánu sledování 12 let než pacientky s nízkou expresí ER (10–49 fmol/mg) (6).

Klinická studie Intergroup 0100 srovnávala léčbu postmenopauzálních pacientek s pozitivními uzlinami a hormonálními receptory režimem CAF (cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil) plus tamoxifen proti tamoxifenu samotnému. Subanalýza prokázala, že pacientky, které byly léčeny chemoterapií a tamoxifenem konkomitantně, měly signifikantně menší benefit z léčby než pacientky léčené sekvenčně (7). V současnosti je na základě této práce doporučeno sekvenční podávání chemoterapie a hormonální léčby.

Otázky, které byly řešeny v klinických studiích v posledních letech, se týkaly hlavně přínosu taxanu v adjuvanci a sekvence režimů s nezkříženou rezistencí. Sedm velkých klinických studií prokázalo přínos léčby taxany v adjuvanci u pacientek s karcinomem prsu. Otázku sekvenční léčby řeší i nedávno publikovaná klinická studie NEAT, která prokázala, že epirubicin před CMF režimem je signifikantně účinnější než CMF ve stejné délce trvání léčby (8).

Odpověď na podobnou otázku hledaly i studie CAGLB 9344 a NSABP B-28. Studie CALGB 9344 srovnává adjuvantní podání standardní chemoterapie 4 cykly AC (doxorubicin, cyklofosfamid) proti 4 cyklům AC, následně 4 cykly paclitaxelu. Přidání paclitaxelu prokázalo lepší

léčebné výsledky v parametru DFS i OS. Není však jasné, zda lepší léčebné výsledky nebyly dosaženy spíš delší chemoterapií. Na základě této studie se užití paclitaxelu v adjuvanci stalo standardním v praxi onkologů USA (9).

Přínos sekvenčního podání docetaxelu po antracyklinech zkoumala francouzská studie PACS-01. Srovnává 6 cyklů režimu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) a 3 cykly FEC následně 3 cykly docetaxelu. Na rozdíl od studie CALGB 9344 má stejnou délku chemoterapie v obou větvích. Studie opět prokázala přínos sekvenční léčby taxanem i v parametru OS (10). Teorii sekvenčního podání podpořily i výsledky studie BIG 02–98, která srovnává léčbu doxorubicinem, následně docetaxelem a CMF proti konkomitantní léčbě doxorubicinem a docetaxelem následně CMF, která prokázala lepší účinnost sekvenčního podání (11).

Dvě studie hledaly odpověď na otázku na přínos konkomitantní léčby taxanu s antracyklinem ve srovnání se standardní kombinací s antracyklinem. Studie BCIRG 001 prokázala lepší léčebné výsledky kombinací TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid) proti kombinaci FAC (12). Ke stejným závěrům dospěla i klinická studie USO 9735, výsledky které byly prezentovány na konferenci SABCs 2007. Srovnává režim TC (docetaxel, cyklofosfamid) s režimem AC (13).

Nebyl zatím prokázán přínos zařazení nových cytostatik do adjuvantní léčby. Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány negativní výsledky studie tAnGo. Přidání gemcitabinu k paclitaxelu po 4 cyklech AC nebylo přínosné proti paclitaxelu samotnému (14).

Hormonální léčba

Premenopauzální pacientky: Adjuvantní hormonální léčba redukuje riziko rekurence a mortality u premenopauzálních patientek. Tamoxifen po chemoterapii je účinný nezávisle od věku a menopauzálního stavu. V roce 2007 publikoval Cuzick metaanalýzu klinických studií, které zkoumaly přínos adjuvantní léčby LHRH (luteinising-hormone-releasing hormone) analogy (15). Podle výsledků metaanalýzy adjuvantní léčba LHRH analogy prokázala významné zlep-

šení v parametru DFS ve srovnání se samotnou adjuvantní chemoterapií bez LHRH analogů. Adjuvantní kombinovaná léčba LHRH analog + tamoxifen po chemoterapii je účinnější než léčba samotnými LHRH analogy, přičemž největší přínos mají ženy mladší 40 let. Samotná adjuvantní léčba LHRH analogy je alternativou chemoterapii CMF u patientek s nízkým rizikem relapsu.

V současnosti probíhá několik studií, které řeší otázku přínosu inhibitoru aromatázy v léčbě premenopauzálních patientek v kombinaci s LHRH analogy. Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány překvapivé výsledky studie ABCSG-12, která srovnávala adjuvantní hormonální léčbu LHRH analogy v kombinaci s inhibitorem aromatázy nebo tamoxifenem u premenopauzálních patientek. Studie neprokázala rozdíl léčebné účinnosti v mediánu sledování 60 měsíců (16).

Postmenopauzální pacientky: 5 let adjuvantní léčby tamoxifenem redukuje riziko rekurence o 41 % a riziko mortality o 34 % v mediánu sledování 15 let. Na konferenci SABCs 2007 byly prezentovány předběžné výsledky studie ATLAS, které srovnávají adjuvantní léčbu tamoxifenem v době 5 a 10 let. U patientek s pozitivními uzlinami redukovala desetiletá léčba tamoxifenem riziko rekurence o 13 % (17). Stejnou otázku řeší i studie aT Tom, která neprokázala přínos desetileté léčby tamoxifenem proti pětileté. Její předběžné výsledky byly prezentovány na konferenci ASCO 2008 (18).

Inhibitory aromatázy třetí generace byly v klinických studiích srovnávány s tamoxifenem v různém podání. Dvě velké studie (ATAC, BIG-1–98) prokázaly lepší léčebné výsledky iniciačního podání inhibitoru aromatázy proti tamoxifenu v parametru DFS (19, 20). Nebyl prokázán rozdíl v parametru OS. Doba sledování je ale zatím krátká a víme, že přínos adjuvantní hormonální léčby se může projevit až s delší dobou sledování. Tuto teorii podporují i posledně publikované výsledky studie ATAC v době sledování 100 měsíců, které potvrdily, že přínos léčby anastrozolem nejenže přetrvává i po skončení léčby, ale s časem roste.

Otázkou přínosu léčby inhibitorem aromatázy po dvou až třech letech léčby tamoxifenem v celkové délce trvání hormonální léčby 5 let

se zabývaly čtyři velké randomizované studie (IES, ABCSG-8, ARNO-95, ITA). Nevýhodou studií však bylo, že randomizovaly pacientky až po 2 až 3 letech léčby tamoxifenem (kromě ABCSG-8) a vyloučily tedy populaci patientek s nejvíce agresivními nádory, které relabovaly během prvních 2 až 3 let. Všechny však prokázaly lepší léčebné výsledky u patientek léčených inhibitorem aromatázy.

Na třetí otázku, zda je přínosná léčba inhibitorem aromatázy po 5 letech léčby tamoxifenem u patientek, které zůstaly v kompletní remisi, dala odpověď velká randomizovaná studie MA 17. Patientky, které byly léčeny tzv. prodlouženou adjuvancí letrozolem, měly lepší léčebné výsledky v parametru DFS, podskupina patientek s pozitivními uzlinami i v parametru OS (21).

Na základě těchto výsledků doporučil panel v St. Gallenu použití inhibitoru aromatázy jako součást adjuvantní hormonální léčby. Optimální sekvence však zatím není známá.

Tamoxifen je standardní hormonální léčbou karcinomu prsu u mužů. Role inhibitorů aromatázy u nich zatím není jasná.

Léčba metastatického karcinomu prsu

Metastatický karcinom prsu je i při současných léčebných možnostech inkurabilní onemocnění. Hlavním cílem léčby metastatického karcinomu prsu je prodloužení života. Za poslední desetiletí se přežívání patientek s metastatickým karcinomem prsu signifikantně prodloužilo (tabulka 2). Neméně důležitá je však i kontrola symptomů a kvalita života patientek. Asi u 20 % patientek s časným karcinomem prsu dojde v mediánu 3 roky od operace k diseminaci onemocnění. Většina patientek má viscerální metastázy (50–60 %), které mají horší prognózu, a/nebo kostní metastázy (65–75 %).

Při léčbě je nutné zvažovat účinnost ale i toxicitu navrhovaného postupu a preferovat přání pacientky. Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě je stav hormonálních receptorů nádoru (ER, PR). U patientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům. Po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U patientek s negativními hormonálními receptory a krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI- disease free interval) a tedy agresivním onemocněním se preferuje systémová chemoterapie nebo kombinace chemoterapie a biologické léčby. Agresivita léčby by se měla řídit i celkovým stavem pacientky a jejími komorbiditami.

Tabulka 2. Přežívání patientek od prvního relapsu (Giordano, et al.)

V letech	Přežívání v měsících	5leté přežívání v %	Cytostatika užívaná v léčbě
1974–1979	15	10	monoterapie bez antracyklinů
1980–1984	16	14	polychemoterapie bez antracyklinů
1985–1989	21	23	polychemoterapie s antracykliny
1990–1994	27	29	taxany
1995–2000	51	40	vinorelbin, capecitabin, gemcitabin

Tabulka 3. Chemoterapeutické režimy zlepšující celkové přežívání pacientek

Autor	Režim	n	Přežívání (měs.)	Hodnota p
Ravdin et al. Jones et al.	docetaxel vs. paklitaxel	449	15,4 vs. 12,7	0,03
Nabholtz et al.	docetaxel vs. mitoC/vinblastin	392	11,4 vs. 8,7	0,0097
Jones et al.	vinorelbin vs. melphalan	183	35 týdnů vs. 31 týdnů	0,034
Stewart et al.	FAC vs. CMF*	249	15,2 vs. 10,9	0,003
Jassem et al.	doxorubicin/paclitaxel vs. FAC*	267	23,3 vs. 18,3	0,013
Bontenbal et al.	doxorubicin/docetaxel vs. FAC	216	22,6 vs. 16,1	0,02
O'Shaughnesy et al.	docetaxel/capecitabin vs. docetaxel	511	15,5 vs. 11,5	0,0126
Slamon et al.	trastuzumab/chemo vs. chemo	469	25,1 vs. 20,3	0,01
Extra et al.	docetaxel/trastuzumab vs. docetaxel	188	24,1 vs. 13,2	0,001
Albain et al.	paclitaxel/gemcitabin vs. paclitaxel	529	18,5 vs. 15,8	0,019

*FAC – fluorouracil, doxorubicin, cyclofosfamid, *CMF – cyclofosfamid, metotrexat, fluorouracil

U všech pacientek s overexpresí HER-2 proteinu nebo amplifikací HER-2 genu by měla být v první linii léčby zvažovaná léčba mnonoklonální protilátkou trastuzumabem.

Léčebná strategie

Dvě metaanalýzy klinických studií prokázaly, že kombinovaná chemoterapie dosahuje lepší léčebné výsledky (lepší léčebnou odpověď, delší interval do progresu a hraničně lepší celkové přežívání) než monoterapie, i když za cenu vyšší toxicity (25, 26). Navíc zjistily, že kvalita léčebné odpovědi na první linii chemoterapie u metastatického karcinomu prsu je i prediktorem celkového přežívání pacientek nezávisle od další linie léčby. To znamená, že pacientky, které dosáhnou kompletní léčebnou odpověď při první linii chemoterapie, mají šanci na delší přežívání než pacientky, které dosáhnou pouze parciální odpověď nebo u kterých nemoc při léčbě progreduje. Kvalita léčebné odpovědi je kromě zvoleného chemoterapeutického režimu závislá i na celkové mase nádorových buněk, která je přítomna v době zahájení systémové chemoterapie. Je potřeba si uvědomit, že všechna cytostatika mají nejvyšší léčebnou odpověď v první linii léčby. V každé další linii jejich účinnost klesá vzhledem ke vzniku rezistence.

Greenberg a spol. prokázali při retrospektivní analýze celkem 1 581 pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených v první linii chemoterapií, že pacientky, které měly metastázy pouze v jedné lokalitě, dosáhly kompletní léčebnou odpověď daleko častěji než pacientky, které měly metastázy ve více lokalitách (25 % vs. 8 %). Navíc jedna z pěti pacientek, které dosáhly kompletní léčebnou odpověď, zůstaly v remisi i po 5 letech od skončení léčby (27). Oligometastatické onemocnění lze řešit i chirurgicky, radiofrekvenční ablací nebo gamma zářením. Pacientky, které jsou v dobrém celkovém stavu, mají delší DFI,

menší počet lezí (méně než 2) a menšího objemu (méně než 3 cm), mají lepší prognózu, stejně tak pacientky léčené následnou chemoterapií.

Na základě biologických parametrů nádoru lze pacientky s metastatickým karcinomem prsu rozdělit na dvě skupiny: pacientky s nízkým rizikem úmrtí a pacientky s vysokým rizikem úmrtí. Pacientky s nízkým rizikem úmrtí mají pozitivní steroidní receptory, HER-2 overexpresi, delší DFI a limitované metastatické onemocnění; pacientky s vyšším rizikem mají negativní steroidní receptory, kratší DFI a extenzivní metastatické onemocnění.

Chemoterapie

První linie chemoterapie

Antracykliny a taxany prokázaly nejlepší léčebné výsledky v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Vzhledem k tomu patří k nejvíce používaným cytostatikům jak v monoterapii, tak v kombinaci. U pacientek, které nebyly léčené antracykliny v adjuvanci, by měla být zvažována léčba v kombinaci s doxorubicinem nebo epirubicinem. U pacientek, které byly léčené antracykliny v adjuvanci, lze návrat k antracyklinům zvažovat s odstupem 12 měsíců od léčby. Je však nutné respektovat kumulativní dávku antracyklinů (450–550 mg/m² doxorubicinu, 800–1 000 mg/m² epirubicinu), po překročení které dochází k výraznému nárůstu kardiotoxicity (28, 29).

Chemoterapie po selhání antracyklinů

Řada klinických studií prokázala účinnost taxanů po selhání léčby antracykliny. Paclitaxel je užíván v dávce 135–225 mg/m² v třítydenním intervalu, přičemž toxicita se s dávkou zvyšuje. Klinické studie předpokládají lepší léčebný efekt paclitaxelu v týdenním podání v dávce 80–100 mg/m² než v třítydenním podání (40 % vs. 28 %, doba do progresu 9 měsíců vs. 5 měsíců), nižší hemato-

logickou toxicitu, ale vyšší neurotoxicitu. Docetaxel je standardně v monoterapii podáván v dávce 60–100 mg/m² v třítydenním intervalu. U docetaxelu se naopak preferuje třítydenní podání vzhledem k nižší toxicitě proti týdennímu podání a stejnému léčebnému efektu (léčebná odpověď 42 vs. 36 %; doba do progresu 5,6 vs. 5,2 měsíce).

Dvě klinické studie třetí fáze prokázaly signifikantně lepší výsledky kombinace taxanů ve srovnání s monoterapií v parametru celkového přežívání, doby do progresu a léčebné odpovědi u pacientek předléčených antracykliny. První studie srovnávala kombinaci docetaxelu s capecitabinem proti monoterapii docetaxelem (léčebná odpověď 42 % vs. 30 %; celkové přežívání 11,5 vs. 14,5 měsíce) druhá kombinaci paclitaxelu s gemcitabinem proti paclitaxelu v monoterapii (léčebná odpověď 40,8 % vs. 22,1 %, celkové přežívání 18,5 vs. 15,8 měsíce) (30). Nebyl nalezen rozdíl v léčebné odpovědi mezi kombinací docetaxel a capecitabin vs. docetaxel a gemcitabin (léčebná odpověď 32 % v obou ramenech; doba do progresu 35 týdnů v obou ramenech) (31). V tabulce 3 jsou shrnuty všechny chemoterapeutické režimy, které prokázaly benefit v parametru OS.

Chemoterapie po selhání taxanů

U pacientek předléčených antracykliny a taxany je potřeba při další léčbě zvažovat hlavně kvalitu života. Několik klinických studií druhé a třetí fáze prokázalo účinnost gemcitabinu, capecitabinu, vinorelbinu a lipozomálního doxorubicinu u pacientek předléčených taxany a antracykliny. Lze je použít v monoterapii nebo kombinacích. Přínosem jsou hlavně u pacientek s chemosenzitivním onemocněním.

Optimální délka trvání léčby metastatického karcinomu prsu není jasná. Při zvažování pokračování v léčbě nebo jejím ukončení je potřeba

zvažovat dosaženou léčebnou odpověď, toxicitu léčby a preference pacientky.

Optimální délka trvání chemoterapie není jasná. Je nutné zvážit efekt léčby, její nežádoucí účinky a preference pacientky. Indikace hormonální léčby u pacientek s pozitivními hormonálními receptory jako udržovací léčba po skončení chemoterapie je běžnou praxí.

Hormonální léčba

Přibližně 60 % pacientek s metastatickým karcinomem prsu, kterých nádor má oba hormonální receptory pozitivní, odpoví na hormonální léčbu v první linii. Vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům by měla být nabídnuta pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď, v první linii léčby. Jedná se hlavně o pacientky s delším obdobím bez známek nemoci (> 2 roky), bez viscerálních metastáz nebo s minimálním viscerálním postižením, s pomalou progresí nádoru a s minimálními symptomy nemoci.

Postmenopauzální pacientky

Dvě velké klinické studie III. fáze srovnávaly tamoxifen v první linii léčby metastatického karcinomu prsu s anastrozolem. Anastrozol byl nejméně stejně účinný jako tamoxifen, měl však lepší profil toxicity (32, 33). Klinická studie srovnávající letrozol proti tamoxifenu prokázala lepší účinnost letrozolu v parametru léčebné odpovědi a doby do progresu ve všech podskupinách pacientek, navíc měl letrozol lepší profil toxicity. Fulvestrant ve srovnání s tamoxifemem v první linii léčby nepotvrdil lepší léčebné výsledky (34).

Na základě výsledků těchto studií je u postmenopauzálních pacientek doporučen do první linie léčby inhibitory aromatázy třetí generace. Doporučení však zohledňuje hlavně jejich lepší toleranci. Tamoxifen však zůstává akceptovatelnou možností. Po selhání léčby tamoxifemem je doporučen inhibitor aromatázy nebo fulvestrant (35).

Premenopauzální pacientky

V první linii hormonální léčby u premenopauzálních pacientek je akceptovatelný tamoxifen, ovariální ablace nebo kombinace obou. Metaanalýzy klinických studií srovnávajících léčbu ovariální ablací (LHRH analogy) proti kombinaci s tamoxifemem prokázala lepší léčebný efekt kombinace ve všech sledovaných parametrech (OS, PFS a RR) (36).

Pro použití kombinace LHRH analogů s inhibitory aromatázy není v současnosti dost údajů. Lze je použít pouze u pacientek, kde je kontraindikace k tamoxifenu. To stejné platí pro použití fulvestrantu u premenopauzálních pacientek.

Literatura

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(12): 1927–1934.
2. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 2012–2017.
3. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, et al. Invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104: 109–114.
4. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Consensus of the German Society of Senology. *Cancer* 2005; 103: 451–461.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144.
6. Fischer B, Neony JH, Bryant J, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen receptor positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364: 858–868.
7. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen(ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biological correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(Suppl 1): (abstract 37).
8. Poole CJ, Earl HM, Hiller I, et al. NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1851–1862.
9. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel, but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976–983.
10. Roche H, Fumoleau P, Spielman M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5664–5671.
11. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al. BIG 02–98 Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02–98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2): 121–33.
12. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2302–2313.
13. Jones, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(suppl 1): S5. Abstract 12.
14. Howard J, Dunn P, Cannes A, et al. tAnGo: A randomised phase III trial of gemcitabine in paclitaxel containing, epirubicin/cyclophosphamide based, adjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstract 506.
15. Cuzik J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
16. Gnant M, Minneritsch W, Schippinger G, et al. Adjuvant suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive, stage I and II breast cancer:

First efficacy results from ABCSG-12. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 26(Suppl 1) (abstract LBA4).

17. Peto R, Davies C, and the ATLAS investigators. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter): international randomised trial of 10 vs 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women: preliminary results. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(suppl 1): S00 (abstract 48).

18. Rea DW, Hanley K, Marshall M, et al. aTToM (adjuvant Tamoxifen-To offer more?): Randomised trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer – Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; abstract 513.

19. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45–53.

20. Coates AS, Kashaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–492.

21. Goss PE, Unyle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: update findings from NIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271.

22. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; Abstr 512.

23. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(suppl 1): S 5a.

24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 20: 1659–1672.

25. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2, Art No. CD003372. DOI: 10.1002/14651858.

26. Bruzzi P, Del Mastro L, Formani MP, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate and point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5117–5125.

27. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197–2205.

28. Nabholz JM, Falkon C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968–975.

29. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomised phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707–1715.

30. Albain K, Nag S, Cardelino-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report on overall survival. *J Clin Oncol* 2004; 22: 510.

31. Chan S, Romieu G, Hober J, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). Results of a European phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 581.

32. Boneneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen in first-line therapy for advanced breast

cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 200; 18: 3748–3757.

33. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 3758–3767.

34. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment

of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomised trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1605–1613.

35. Beslija S, Bonnetterre H, Burstein H, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008; 18: 215–225.

36. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, 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: 343–353.

MUDr. Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
petrakova@mou.cz
