

Chemoterapie a hormonální léčba karcinomu prsu

MUDr. Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Při stoupající incidenci karcinomu prsu stoupá jeho prevalence. Na tomto příznivém faktu se podílí bezesporu i lepší léčebné možnosti. Zavedení taxanů do adjuvantní chemoterapie prodlužuje přežívání patientek. U postmenopauzálních patientek jsou přínosem inhibitory aromatazy. Účinnější léčebné možnosti jsou i u metastatického karcinomu prsu. Nové cytostatika a jejich kombinace dosahují lepší léčebné odpovědi a prodlužují přežívání patientek.

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální léčba, chemoterapie.

Chemotherapy and hormonotherapy of breast cancer

With increasing incidence of breast cancer its prevalence also increases. Improvement of therapeutic approaches recently introduced led to improved treatment outcomes. The introduction of taxanes into the adjuvant treatment prolongs the overall survival (OS) of the patients. Third generation of aromatase inhibitors appear better than tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal women. New anticancer drugs in combination have brought new possibilities in treatment of patients with metastatic breast cancer: their use apparently increases the rate of treatment response and overall survival.

Key words: breast cancer, hormonotherapy, chemotherapy.

Med. Pro Praxi 2009; 6(6): 320–324

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. V ČR bylo v roce 2005 hlášeno 5 533 nových onemocnění (60,92/100 000) u žen a zemřelo 2 126 žen v důsledku karcinomu prsu (SVOD nebo UZIS). I když incidence karcinomu prsu v posledních letech stoupá, mortalita stagnuje a v posledních letech došlo dokonce k jejímu poklesu.

Karcinom prsu je často označován za systémové onemocnění. Už v jeho časných stadiích dochází k založení mikrometastáz, které jsou důvodem selhání lokální léčby chirurgické a radioterapie. Jedná se o nádor vysoce citlivý na chemoterapii, hormonální léčbu a nově i biologickou léčbu. Uvedené skutečnosti vysvětlují fakt, proč je u této diagnózy nejčastěji používaná systémová léčba jak v adjuvantním, neoadjuvantním, ale i paliativním podání. Zařazením nových léčebných možností (cytostatika, hormonální léčba, biologická léčba) se výrazně prodloužilo přežívání patientek. Při racionálním výběru léků mohou i patientky s diseminovaným onemocněním žít léta s dobrou kvalitou života. Podle přehledu Oxfordské univerzity bude v roce 2010 prevalence žen s karcinomem prsu (počet žijících patientek s onemocněním) dvojnásobná než v roce 1985. U žádného jiného solidního nádoru jsme takový úspěch nezaznamenali.

Léčebná strategie

Karcinom prsu je dnes pojímán spíše jako heterogenní skupina onemocnění, kterou lze klasifikovat podle různé exprese genů, než jako jedno onemocnění. Následující systémové

léčebné modalita jsou indikovány podle typu nádoru a prediktivních faktorů:

- a) chemoterapie
- b) hormonální léčba
- c) biologická léčba

Podle stadia onemocnění lze léčbu v zásadě rozdělit na:

- a) neoadjuvantní
- b) adjuvantní
- c) paliativní

Neoadjuvantní léčba

Léčba je aplikovaná před operací, zpravidla u lokálně pokročilých nádorů. 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) zmenšení nádoru a zlepšení jeho 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). Patientky, které dosáhnou kompletní patologické remise (pCR), mají signifikantně lepší OS než patientky, které

pCR nedosáhnou. Nejlepším prediktivním markerem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonálních 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 patientky, u kterých záchovná operace prsu není možná a/nebo její výsledek přinese závěr, který by nebyl z kosmetického hlediska optimální. Léčba by však měla být doporučena pouze patientkám, 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 vysokou proliferací, typ luminal B).

Neoadjuvantní **hormonální léčbu** lze zvážovat u patientek, 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 nízkou proliferací, lobulární invazivní karcinomy).

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 patientek, které nemají dostatečnou léčebnou odpověď, tj. chemoterapií dosáhnou pouze sta-

bilizace onemocnění (SD – stable disease) nebo nemoc progreduje (PD – progressive disease).

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

Cílem je eradikace mikrometastáz po chirurgickém odstranění nádoru. Důsledkem je výrazné snížení počtu recidiv, pravděpodobnosti pozdějšího metastazování a prodloužení mediánu přežití. Poslední doporučení adjuvantní léčby u karcinomu prsu byly formulovány na konferenci v St. Gallen 2009 (tabulka 1). Jsou založeny na prognostických faktorech, na základě kterých jsou pacientky rozděleny do rizikových skupin. Vzhledem k tomu, že se jedná o kurativní léčbu, je důležité dodržet doporučené dávky jednotlivých cytostatik a intervaly i za cenu toxicity. Redukce dávek vede ke snížení účinnosti.

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. Gallen 2009 (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 a proliferace nádoru.

Použití technologie založené na molekulární predikci (OncotypeDX, MammaPrint) při rozhodování o indikaci adjuvantní chemoterapie nebyly zatím doporučeny do rutinního užití. Důležitým faktorem při zvažování adjuvantní chemoterapie je i předpoklad odpovědi nádoru na hormonální léčbu, který je závislý hlavně od hladiny positivity estrogenových receptorů. Nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými receptory jsou citlivější na chemoterapii.

Dlouhodobé výsledky studie NSABP B20 toto doporučení podporují. Premenopauzální i postmenopauzální pacientky s negativními axilárními uzlinami byly léčeny tamoxifenem

Tabulka 1. Možnosti adjuvantní systémové léčby u pacientek s pozitivitou Er, negativitou HER-2 (závěry St. Gallen 2009)

klinicko-patologické znaky	relativní indikace ke kombinaci CHT a HT	faktory bez váhy při rozhodování	relativní indikace pro samotnou HT
Er a PgR	nízké Er a PgR		vysoké ER a PgR
histologický grade	grade 3	grade 2	grade 1
proliferace ¹	vysoká	střední	nízká
uzliny	N pozitivní (≥ 4)	N pozitivní (1–3)	N negativní
PVI	přítomnost extenzivní PVI		nepřítomnost PVI
pT velikost	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
preference pacienta	použít veškerou dostupnou léčbu		odmítavý postoj k CHT
gene signature	vysoké skóre	střední skóre	nízké skóre
CHT – chemoterapie; HT – hormonální léčba; PVI – perivaskulární invaze; ¹ konvenční měření proliferace pomocí indexu Ki67 (vysoká > 30%, střední 16–30%, nízká ≤ 15%)			

samotným nebo tamoxifenem plus CMF (cyklofosamid, metotrexát, 5-fluorouracil) nebo tamoxifen plus MF (metotrexát, 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 (cyklofosamid, 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 nezkríženou rezistencí. 7 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 CALGB 9344 a NSABP B-28. Studie CALGB 9344 srovnává adjuvantní podání standardní chemoterapie 4 cykly AC (doxorubicin, cyklofosamid) 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 zá-

kladě této studie se užití paclitaxelu v adjuvanci stalo standardním v praxi onkologů USA (9).

Přínos sekvenčního podání docetaxelu po antracyclinech zkoumala francouzská studie PACS-01. Srovnává 6 cyklů režimu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosamid) 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 (11).

Dvě studie hledaly odpověď na přínos konkomitantní léčby taxanu s antracyclinem ve srovnání se standardní kombinací s antracyclinem. Studie BCIRG 001 prokázala lepší léčebné výsledky kombinací TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosamid) 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, cyklofosamid) s režimem AC (13).

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

Hormonální léčba
Premenopauzální pacientky

Adjuvantní hormonální léčba redukuje riziko rekurence a mortality u premenopauzálních pacientek. Základní adjuvantní hormonální léčbou u této skupiny pacientek je kastrace. Nejčastěji používanou je chemická kastrace pomocí LHRH (luteinising-hormone-releasing hormone) analogů, které působí kastrálně pouze po dobu podávání. V roce 2007 publikoval Cuzick me-

taanalýzu klinických studií, které zkoumaly přínos adjuvantní léčby LHRH (luteinising-hormone-realisig hormone) analogy (15). Podle výsledků metaanalýzy adjuvantní léčba LHRH analogy na dobu 2 až 5 let prokázala významné zlepšení v parametru DFS ve srovnání se samotnou adjuvantní chemoterapií bez LHRH analogů. Adjuvantní kombinovaná léčba LHRH analog + tamoxifen (antiestrogen) po chemoterapii je účinnější než léčba samotnými LHRH analogy, přičemž největší prospěch z léčby mají ženy mladší 40 let. Samotná adjuvantní léčba LHRH analogy je alternativou k chemoterapii CMF u pacientek s pozitivními estrogenovými receptory a nízkým rizikem relapsu.

Inhibiční hormonální léčba spočívá v inhibici enzymu aromatázy, který v periferní tkáni mění androgény produkované nadledvinkami na estrogeny. Je to hlavní zdroj estrogenů u postmenopauzálních žen. K léčbě pokročilého, ale i časného karcinomu prsu se dnes používají inhibitory aromatázy (IA). Mají méně nežádoucích účinků a jsou lépe tolerovány než tamoxifen. Dělí se na dvě skupiny.

V současnosti probíhá několik studií, které řeší otázku přínosu inhibitoru aromatázy v léčbě premenopauzálních pacientek 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 pacientek. 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 pacientek s pozitivními uzlinami redukovala 10letá léčba tamoxifenem riziko rekurence o 13 % (17). Stejnou otázku řeší i studie aTTom, která neprokázala přínos desetileté léčby tamoxifenem proti pětileté (18). Obecně se dnes většina onkologů kloní k delší (více než 5 let) adjuvantní hormonální léčbě u pacientek s pozitivními estrogenovými receptory. Hlavním důvodem je rekurence tohoto typu onemocnění povíce než 5 a dokonce i více než 10 letech od operace.

Inhibitory aromatázy byly v klinických studiích srovnávány s tamoxifenem v různém podání. Dvě velké studie (ATAC, BIG-1–98) prokázaly lepší léčebné výsledky iniciálního podání inhibitoru

Tabulka 2. Přežívání pacientek 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

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 pacientek s nejvíce agresivními nádory, které relabovaly během prvních 2 až 3 let. Všechny však prokázaly lepší léčebné výsledky u pacientek léčených inhibitorem aromatázy.

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

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

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 pacientek metastatickým karcinomem prsu významně prodloužilo (tabulka 2). Neméně důležitá je však i kontrola symptomů a kvalita života pacientek. Asi u 20 % pacientek s časným karcinomem prsu

dojde v mediánu 3 roky od operace k diseminaci onemocnění. Většina pacientek 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 pacientek 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 pacientek 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 její komorbiditami.

U všech pacientek s overexpresí HER-2 proteinu nebo amplifikací HER-2 genu by měla být v první linii léčby zvažovaná léčba monoklonální 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 masě nádorových buněk, která je přítomna v době zahájení systémové chemoterapie. Je potřeba si uvědomit, že všechny 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 týdním podání v dávce 80–100 mg/m² než v třítydenním podání (40 % vs. 28 %, doba do progresu 9 měsíců vs. 5 měsíců), nižší hematologickou toxicitu, ale vyšší neurotoxicitu. Docetaxel je standardně v mo-

Tabulka 3. Chemoterapeutické režimy zlepšující celkové přežívání pacientek

autor	režim	n	přežívání (měsíce)	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				

noterapii podáván v dávce 60–100 mg/m² v třítydenním intervalu. U docetaxelu se naopak preferuje třítydenní podání vzhledem k nižší toxicitě proti týdněmu 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 liposomálního doxorubicinu u pacientek předléčených taxany a antracykliny. Lze je použít v monoterapii nebo v kombinacích. Přínosem jsou hlavně u pacientek s chemosenzitivním onemocněním.

Optimální délka trvání chemoterapie není jasná. Je nutné zvážit efekt léčby, její nežádoucí účinky a preference pacientky. Indikace hormonální léčby u pacientek s pozitivními hormonál-

ními receptory jako udržovací léčba po skončení chemoterapie je běžnou praxí.

Hormonální léčba

Přibližně 60 % pacientek s metastatickým karcinomem prsu, jejichž 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 jak 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 tamoxifenem v první linii léčby nepotvrdil lepší léčebné výsledky (34).

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

Premenopauzální pacientky

V první linii hormonální léčby u premenopauzálních pacientek je akceptovatelný tamo-

xifen, ovariální ablace nebo kombinace obou. Metaanalýzy klinických studií srovnávajících léčbu ovariální ablací (LHRH analogy) proti kombinaci s tamoxifinem 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.

Závěr

Prognóza karcinomu prsu se za posledních 15 let výrazně zlepšila. I pacientkám s diseminovaným onemocněním lze výrazně (až roky) prodloužit život za dobré kvality života. Hlavní podíl na tomto úspěchu mají nová cytostatika, která byla zavedena do léčby metastatického karcinomu prsu, ale i do adjuvantní léčby. U pacientek s pozitivními estrogenovými receptory zlepšila prognózu i moderní hormonální léčba. Malé léčebné úspěchy jednotlivých modalit nešetily ve velký úspěch a metastatický karcinom prsu je dnes označován za chronicky léčitelné onemocnění.

Převzato z Onkologie 2009; 3(1): 12–17.

Literatura

- 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. 1. Ann Oncol. 2007; 18(12): 1927–1934.
- 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.
- 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.
- Kuehn T, Bembeneck 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.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009; 20: 1319–1329.
- 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.
- Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamid, 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 2004a; 88(Suppl 1): (abstrakt 37).
- Poole CJ, Earl HM, Hiller I, et al. NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and cyclophosphamid, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. N Engl J Med 2006; 355(18): 1851–1862.
- 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.
- 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.
- 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): 121–133.
- 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.
- Jones, et al. Breast Cancer Res Treat. 2007; 106(suppl 1): S5. Abstract 12.
- Howard J, Dunn P, Cannes A, et al. tAnGo: A randomised phase III trial of gemcitabine in paclitaxel containing, epirubicin/cyclophosphamid based, adjuvant chemotherapy. Proc Am Soc ClinOncol 2008; abstract 506.
- Cuzick J, Ambrosini 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.
- 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).
- 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).
- 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 ClinOncol 2008; abstract 513.
- 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.
- Coates AS, Keshaviah 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.
- Goss PE, Nylen 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.
- 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.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamid 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.
- Piccant-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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nabholtz JM, Falkon C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamid as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III. trial. J Clin Oncol 2003; 21: 968–975.
- Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamid 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.
- Albain K, Nag S, Cardelillo-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.
- 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.
- 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 2000; 18: 3748–3757.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole 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.
- 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.
- Beslija S, Bonnetterre H, Burstein H, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2008; 18: 215–225.
- 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 Petraková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

petrakova@mou.cz