

# HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJKE

*Jožica Červek*

## Uvod

Rak dojke je najpogostejša vrsta raka pri ženskah, vzroki za nastanek in rast pa so številni in različni. Med temi vzroki imajo pomembno vlogo ženski hormoni, predvsem estrogeni, ki pri hormonsko odvisnem raku dojke pospešujejo rast in razmnoževanje rakavih celic. Rakave celice hormonsko odvisnega raka (oziroma estrogensko odvisnega raka) vsebujejo molekule beljakovin, hormonske receptorje, na katere se vežejo estrogeni. Ta povezava pa je rastni dejavnik za tumor.

Rak dojke sodi med hormonsko odvisne tumorje. Zato je hormonsko zdravljenje eden od ustaljenih načinov zdravljenja bolnic s hormonsko odvisnim rakom dojke.

V okvir hormonskega zdravljenja raka sodijo vsi postopki ali zdravila, ki znižujejo raven endogenih estrogenov v krvi (odstranitev endokrinih žlez ali zavora sinteze estrogena) ali pa rakasti celici preprečijo uporabo estrogena za rast.

## Vrste hormonskega zdravljenja

Pri premenopavznih ženskah večina estrogenov nastane v jajčnikih, pri pomenopavznih pa se estrogeni tvorijo v perifernih tkivih iz prohormonov nadledvičnih žlez. V estrogene se pretvorijo s pomočjo aromataznega encima.

Znižanje endogenih estrogenov dosežemo pri premenopavznih ženskah z odstranitvijo ali zavoro delovanja jajčnikov, pri pomenopavznih pa z onemogočanjem pretvorbe steroidnih prohormonov v estrogene.

Tretja možnost hormonskega zdravljenja je uporaba antiestrogenov (selektivni modulatorji estrogenih receptorjev). Njihov antitumorski učinek sloni na tekmovanju z estrogenom, tako da se vežejo na estrogene receptorje. Ker se estrogen na zasedene receptorje z antiestrogenom ne more vezati, je njegov rastni učinek zavrt. Antiestrogeni so učinkoviti pri hormonskem zdravljenju raka dojke pri pre- in pomenopavznih ženskah.

## Indikacije in algoritem hormonskega zdravljenja

Hormonsko zdravljenje je uspešno samo pri hormonsko odvisnem raku dojke in ga lahko uporabljamo v vseh stadijih bolezni. Pri operabilnem raku dojke ga uporabljamo kot dopolnilno sistemsko zdravljenje, ker poveča število ozdravitev za 25 %. Pri metastatskem raku dojke pa s hormonskim zdravljenjem pri več kot 60 % bolnic dosežemo zazdravitev, izboljšamo kakovost življenja in podaljšamo preživetje.

---

*Prim. Jožica Červek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana*

---

Hormonsko zdravljenje raka dojk je najstarejša oblika sistemskega zdravljenja raka dojk (stara več kot sto let), katere osnovni princip se skozi desetletja ni spremenil. Spremenile pa so se možnosti in načini hormonskega zdravljenja, tako da so na razpolago vedno nove učinkovine. Mutilantne kirurške metode, npr. odstranitev jajčnikov ali endokrinih žlez, ki so bile pomembne v preteklosti, je danes zamenjalo hormonsko zdravljenje z zdravili s selektivnimi oblikovalci estrogenih receptorjev, zaviralci aromataz, agonisti LH RH (medikamentozna kastracija) in progestini. (Tabela 1)

<i>Vrste hormonskega zdravljenja</i>	<i>Zdravila</i>	<i>Menopauzni status</i>
<b>Antiestrogeni</b>	tamoksifen (Nolvadex <sup>®</sup> ) toremifene (Farestan <sup>®</sup> ) faslodex	pre- in postmenopavzne
<b>Zaviralci aromataz</b>	anastrozole (Arimidex <sup>®</sup> ) exemestan (Aromasin <sup>®</sup> ) letrozole (Femara <sup>®</sup> )	postmenopavzne
<b>Progestini</b>	megestrol acetate (Megace <sup>®</sup> ) medroxiprogesteron (Provera <sup>®</sup> )	postmenopavzne
<b>Analogi LHRH</b> (hormon, ki sprošča luteinizirajoči hormon)	goserelin (Zoladex <sup>®</sup> )	premenopavzne

Vse navedene učinkovine so enako učinkovite: na hormonsko zdravljenje se odzove približno 30 % vseh bolnic z rakom dojke, več kot 60 %, ki ima hormonsko odvisne tumorje in le 5 - 10 %, ki ima negativne vrednosti hormonskih receptorjev v tumorju. Različne oblike hormonskega zdravljenja pa se razlikujejo po različnih stranskih učinkih in pogostnosti stranskih učinkov.

Hormonsko zdravljenje ima v primerjavi s kemoterapijo veliko manj stranskih učinkov, se dobro prenaša, jemanje zdravila je preprosto in udobno.

Ko se pojavi rezistenca na hormonsko zdravljenje, ki pa je bilo določen čas uspešno, obstaja možnost uspešnega zdravljenja, če uporabimo drugo vrsto hormonskega zdravljenja (hormonsko zdravljenje 2. in 3. reda). Med trajanjem maligne bolezni pa vsak, sprva hormonsko občutljiv rak dojke, postane neobčutljiv na hormonsko zdravljenje.

## Selektivni modulatorji estrogenih receptorjev (antiestrogeni)

Od odkritja in registracije tamoksifena v 70. letih so antiestrogeni najpogosteje uporabljeno zdravilo za hormonsko zdravljenje raka dojk. Antiestrogeni sodijo med najmanj toksična antitumorska zdravila, stranski učinki so blagi in se pojavljajo pri manj kot 5 % zdravljenih.

Tamoksifen je najpogosteje uporabljeno zdravilo za hormonsko zdravljenje raka dojk v vseh stadijih bolezni. Njegova uporaba je uspešna pri pre- in postmenopavznih ženskah. Tamoksifen po načinu delovanja ni samo antagonist estrogena, ampak ima tudi estrogeni učinek na nekatera tkiva. Večletna uporaba tamoksifena pri postmenopavznih ženskah se kaže z zvečano gostoto in stabilizacijo kostne gostote in zmanjšanjem obolenosti zaradi osteoporoz. Tamoksifen zmanjša obolenost in smrtnost zaradi obolenj kardiovaskularnega sistema, ker znižuje serumsko vrednost holesterola in nizkomolekularnih lipoproteinov.

Najpogostejši stranski učinek tamoksifena so menopavzni simptomi, od dolgoročnih stranskih učinkov pa to zdravilo povzroča hiperplazijo in polipe endometrija, ovarijske ciste in pri dolgotrajnem jemanju zveča tveganje za nastanek raka endometrija.

Zadnje desetletje pa številne ženske, ki so bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojke, sodelujejo v kliničnih raziskava z večletnim jemanjem antiestrogenov. Rezultati teh raziskav pa so pokazali, da je 5-letno jemanje tamoksifena zmanjšalo zbolevanje za rakom dojke. Zato je bil tamoksifen leta 1998 v ZDA registriran kot zdravilo za preprečevanje raka dojke pri ženskah z večjim tveganjem, da zbolijo za to boleznijo. Zaradi neželenih učinkov pa je jemanje tamoksifena za preprečevanje raka dojke pri zdravih ženskah še vedno predmet kliničnih raziskav.

## **Zaviralci aromataz**

Pri nas najpogosteje uporabljen inhibitor aromataz nove generacije je anastrozol, ki je zelo učinkovit in selektiven nesteroidni inhibitor aromataz. S svojim delovanjem onemogoča biosintezo estrogenov v perifernih tkivih (maščobno tkivo, mišice in dojka) in predstavlja danes eno od sodobnih zdravil za zdravljenje metastatskega raka dojke pri postmenopavznih bolnicah.

Anastrozol večina bolnic dobro prenaša, stranski učinki so blagi do zmerni in manj pogosti ter manj nevarni, kot pri zaviralcih aromataz, ki so jih včasih uporabljali (aminoglutetimid). Doziranje enkrat dnevno je preprosto in udobno.

Poleg anastrozola so poznani še številni steroidni zaviralci aromataz, npr. eksemestan, s primerljivo varnostjo in učinkovitostjo pri zdravljenju raka dojke.

## **Agonisti LH RH**

Agonisti LH RH (gonadorelin, goserelin) zavirajo oziroma preprečijo tvorbo in izločanje estrogena iz jajčnikov. Redna uporaba agonista LH RH nadomesti kirurško odstranitev jajčnikov pri premenopavznih bolnicah. Medikamentozna kastracija je v primerjavi s kirurško reverzibilna. Goserelin je depo preparat in se aplicira samo vsake tri mesece.

## **Progestin**

Progestini so uspešni za hormonsko zdravljenje postmenopavznih bolnic. Povzročajo pa čezmerno telesno težo in retenco vode, zato niso primerni pri čezmerno prehranjenih in bolnicah z okvaro srca. Pogosto izkoriščamo njihov roborantni učinek pri slabo prehranjenih in neješčih bolnicah.

## **Povzetek**

Hormonsko zdravljenje raka dojke zaradi učinkovitosti, blagih nezaželenih učinkov in preprostega jemanja predstavlja enega od glavnih načinov zdravljenja raka dojke.

Zaradi dognanj pri preučevanju molekularne biologije rakastih celic in razumevanja njihove povezave s hormoni so bila v zadnjih dveh desetletjih odkrita številna nova, bolj selektivna

(manj nezaželenih učinkov ob zdravljenju) zdravila za hormonsko zdravljenje raka dojke. Ob tem sta se še povečala pomen in uporaba hormonskega zdravljenja.

## Literatura

1. *Working group on living with breast cancer. Endocrine therapy for breast cancer (A nurse education package), 2000.*
2. Červek J. Zdravljenje metastatskega raka dojke. In: Snoj M ed. Rak dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998: 82-5.
3. Čufer T. Dopolnilna sistemska terapija raka dojke. In: Snoj M ed. Rak dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998: 71-8.
4. Goldhirsch A, Gelber RD. Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 494-505.
5. Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 2000: 749-97.