

Praktické aspekty hormonální léčby karcinomu prsu

Šárka Lukešová¹, Otakar Kopecký²

¹Onkologické oddělení Oblastní nemocnice Náchod, a. s., Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK Hradec Králové

²Onkologické oddělení Oblastní nemocnice Náchod, a. s., Stomatologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Hormonální léčba je nejstarší a nejbezpečnější klinicky ověřená léčebná metoda používaná ve všech stádiích karcinomu prsu. Je to léčba cílená, individualizovaná. Do klinické praxe byly postupně zařazeny léčebné modalitty založené na čtyřech principech, a to metoda ablativní, kompetiční, inhibiční a aditivní. Jde o preferovanou léčbu u hormonálně dependentních karcinomů prsu včetně viscerálního postižení pokud není vysoké riziko nebo důkaz hormonální rezistence nebo je nutné rychle dosáhnout léčebnou odpověď. V článku je uvedena současná doporučená kaskáda hormonální léčby se základními studiemi, z nichž doporučení vychází, nežádoucí účinky a možnosti překonání hormonální rezistence díky novým lékům, přicházejícím do klinické praxe.

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální receptory, hormonální rezistence.

Practical aspects of hormonal therapy for breast cancer

Hormonal therapy is the oldest and safest clinically proven therapeutic method used in all stages of breast cancer. It is a targeted, individualized treatment. Four basic treatment modalities, namely ablative, competitive, inhibitive, and additive, have been included in the clinical practice. It is the preferred treatment for hormone-dependent breast cancers, including visceral involvement, if there is no high risk or evidence of hormone resistance or if a therapeutic response needs to be achieved rapidly. The article deals with the currently recommended cascade of hormonal treatment, including basic studies which the recommendation is based on, the side effects, and the possibility of overcoming hormone resistance with new medicines coming into clinical practice.

Key words: breast cancer, hormone receptors, hormone resistance.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(3): 120–123

Historie

V roce 1836 sir Astley Cooper (1768–1841) jako první pozoroval klinické změny růstové aktivity pokročilého nádoru prsu v průběhu menstruačního cyklu (1). O šedesát let později (v roce 1896) skotský chirurg sir George Thomas Beatson (1848–1 933) publikoval článek o provedení chirurgické ovariectomie u 33leté nemocné s pokročilým karcinomem prsu; léčebná odpověď ve smyslu zmenšení a zastavení růstu nádorového procesu trvala celých 42 měsíců (2).

Další, kdo prosazoval tuto léčebnou metodu, byl německý chirurg Schinzinger (3). V roce 1936 A. Lacassagne vyslovil úvahu zablokovat působení estrogenů s cílem zrušit jejich účinek (nebyly tehdy známy léky s antiestrogenním účinkem ani jejich cílové struktury – hormonální receptory) (4). První, kdo identifikoval estrogenové receptory jako cílové struktury na buněčné a molekulární úrovni, byl Elwood Vernon Jensen (1920–2012) (5).

Hormonální receptory

Estrogenní receptory (ER) patří do I. třídy nukleárních receptorů. Rozlišujeme ER- α , zodpovědné za růst ductů v pubertě, a ER- β , zodpovědné za laktální diferenciaci lobulů. Nejsou-li ER aktivované, z větší části se nachá-

zejí v buněčné cytoplazmě ve vazbě s HSP 90 (heat shock protein). Po vazbě ligandu proběhne alosterická změna, vytvoří se komplex ER-ligand. Komplexy vytvářejí homodimery schopné translokace do buněčného jádra, kde se vážou na estrogenresponzivní jednotku (ERE o palindromové sekvenci GGTCAnnnTGACC; též obecněji označovanou jako HRE, tj. hormon responzivní jednotka), tj. specifickou oblast DNA, jež ovlivňuje transkripci nejrozličnějších genů. K ovlivnění transkripce je však zapotřebí interakce s koregulátory, které ji mohou jednak stimulovat (koaktivátory), a jednak inhibovat (korepresory). Proteiny formující estrogenové receptory podléhají posttranslační modifikaci – fosforylaci, acetylaci, ubiquitinace apod., což ovlivňuje jejich výslednou aktivitu, resp. stabilitu. Existuje několik různých izoform těchto základních receptorových typů (6, 7).

Detekce hormonálních receptorů

Hormonální receptory jsou detekovány imunohistochemickými technikami, kvantitativní ELISA technikou a ligand-saturační analýzou. Účinkem ER jako transkripčního faktoru dochází k regulaci transkripce cílových genů, mezi nimi i genu pro receptorovou bílkovinu progesteronového receptoru (PgR). Proto je dosud sporný

význam skupiny ER negativní a vykazující zároven PgR pozitivitu.

Pro primární nádor je definována hranice ER, nad níž je považována tkáň za pozitivní. Pozitivita je vyjadřována buď semikvantitativně (jako procento pozitivních buněk), nebo kvantitativně v cytosolu tkáně primárního nádoru (cut-off se obvykle pohybuje na hladině 15 pmol/g bílkoviny ve tkáňovém cytosolu) (8).

Přibližně 60–70 (65–75) % všech karcinomů prsu obsahuje hormonální receptory (HR+), avšak jen polovina z nich reaguje pozitivně na hormonální léčbu. U nádorů ER negativních (ER-) reaguje na hormonální léčbu 10 %. Jsou výrazné rozdíly v distribuci hormonálních receptorů uvnitř nádoru, a to i u jednoho pacienta. 10–15 % hormonálně dependentních nádorů je současně HER-2 pozitivních. Ve vzdálených metastázách dochází spíše k poklesu ER a PgR, stejně jako jejich obsah v primárním nádoru klesá s věkem (8).

Pro předpověď objektivní léčebné odpovědi byly definovány tři kategorie vyjadřující stupeň hormonální dependence:

1. Vysoce hormonálně dependentní (dříve hormonálně dependentní) nádory s vysokou expresí obou hormonálních receptorů ve většině nádorových buněk identi-

fikovaných adekvátní imunohistochemickou metodikou.

2. Neúplně hormonálně dependentní (dříve označováno jako nejistá hormonální dependence), kam řadíme nádory s kvantitativně nižší expresí hormonálních receptorů nebo negativitou ER nebo PgR.
3. Hormonálně independentní nádory bez detekovatelné exprese hormonálních receptorů.

Vztah molekulární klasifikace, dělení podle základních biomarkerů a léčebné ovlivnění ukazuje tabulka 1.

Cíl a metody hormonální léčby

Cílem hormonální léčby je zabránit stimulaci nádorových buněk endogenními estrogény. Rozlišujeme 4 základy typy hormonální léčby:

1. Ablativní, která spočívá ve vyřazení funkce orgánu produkujícího estrogény. Používána je u premenopauzálních žen, kde jsou estrogény nejvíce produkovány v ovariích. Jedná se o chirurgickou (radiační) nebo medikamentózní ovariální ablací (LH-RH analoga) (9). U metastatického onemocnění dáváme přednost bilaterální ooforektomii. LH-RH analoga mohou být přechodným řešením do doby, než nemocná nabude schopnost fyzicky i časově laparoskopickou kastraci zvládnout.
2. Kompetiční, kam řadíme selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERM – tamoxifen, toremifen), které přednostní vazbou na estrogenní receptory antagonistují jejich signální funkci, a selektivní deregulatory estrogenních receptorů (SERD), kam patří steroidní „čistý“ antiestrogen (fulvestrant), který antagonistuje transkripční aktivaci estrogenních receptorů a způsobuje též degradaci receptorů (10, 11).
Vrozený polymorfismus 1 nukleotidu CYP D6 genu může ovlivnit aktivitu tamoxifenu. Vlastní antiestrogenní aktivita tamoxifenu je méně významná než jeho metabolitů, především dvou: 4-hydroxytamoxifenu a 4-hydroxy-N-desmetyltamoxifenu (endoxifen). U pacientek s homozygotními neaktivními alelami endoxifen chybí, a proto neprofitují z léčby tamoxifenem. Subanalýza dosud proběhlých studií však neprokázala rozdílné léčebné výsledky u žen s různými formami CYP2 D6 genu, další studie probíhají (12, 13). Zatím není doporučeno pacientky genotypicky vyšetřovat.
3. Inhibiční metoda spočívající v podávání selektivních inhibitorů aromatáz (IA) (anastrozol,

Tabulka 1. Vztah molekulární klasifikace a doporučené léčby

Biologická skupina		Léčebné ovlivnění
ER+ a/nebo PR+/HER-	překrývá lumenální typ A	HT (HT + BT)
ER+ a/nebo PR+/HER+	většinou lumenální typ B	anti HER2 + CT (HT+antiHER2)
ER-/PR-/HER+	většinou HER2 typ	antiHER2 + CT
ER-/PR-/HER-	překrývá bazální typ	CT

letrozol, exemestan), jež snižují koncentraci estrogenů u postmenopauzálních žen inhibicí syntézy estrogenů nejen v periferních tkáních, ale i ve vlastním nádoru (14). U premenopauzálních pacientek vede podání inhibitorů aromatáz ke zvýšení hladiny gonadotropinů v důsledku zapojení zpětné vazby směrem k hypotalamu a hypofýze. Zvýšení sekrece gonadotropinů vede ke stimulaci vaječníků k sekreci estrogenů i androgenního substrátu a aromatázy. Proto jsou inhibitory aromatáz u premenopauzálních pacientek obecně kontraindikovány.

4. Aditivní metoda (gestageny) spočívá v blokádě vazby a redukci hormonálních receptorů vyššími dávkami hormonů (progestiny, estrogény). Mechanismus tohoto přístupu je nejméně objasněn. Uvažuje se i o inhibičním působení na aromatázu, zvyšování obratu estrogenů bez poklesu jejich hladin. Funkci mohou zprostředkovávat i glukokortikoidní, androgenní nebo progesteronové receptory. V současnosti jsou používány progestiny až po selhání selektivních modulatorů estrogenových receptorů, čistých antiestrogenů a selektivních inhibitorů aromatáz. U metastazujícího karcinomu prsu je také účinný megestroacetát v dávce 160 mg/den po selhání předchozí léčby tamoxifenem (nejsou kontrolované studie v sekvenci po inhibitech aromatázy). Limitací této léčby jsou její nežádoucí účinky zhoršující kvalitu života (zadržování tekutiny, přírůstek hmotnosti, vaginální krvácení, tromboembolie) (15).

Odborníci se shodují, že hormonální léčba je preferovaná léčebná modalita u hormonálně dependentních karcinomů prsu včetně viscerálního postižení pokud není vysoké riziko nebo důkaz hormonální rezistence nebo je nutné rychle dosáhnout léčebnou odpověď (1st International consensus guidelines for advances breast cancer 2012) (16).

Při relapsu časného onemocnění do metastatického stadia je nutná rebiopsie. U pacientek s hormonálně dependentním metastazujícím karcinomem prsu, kde nepředpokládáme rychlou progresi s viscerální krizí, se doporučuje pre-

ferovat hormonální systémovou léčbu, přičemž platí, že čím dříve je podávána, tím má vyšší klinický přínos. Účinnost hormonální léčby snižuje předchozí chemoterapie.

Jaké klinické faktory vedou k preferenci volby hormonální léčby? Dlouhý interval bez choroby (> 2 roky), nepřítomnost (nebo limitované) viscerální postižení, omezený počet metastatických míst, nevýznamná klinická symptomatologie a pomalá progresie onemocnění. U premenopauzálních žen s pomalu progredujícím metastazujícím onemocněním je léčbou první volby suprese ovariální funkce doplněná tamoxifenem. U postmenopauzálních žen volíme sekvenční podání s nasazením nejúčinnějšího agens v první linii léčby, následovaného nezkříženě rezistentním agens po jeho selhání (17). V metaanalýze randomizovaných studií porovnávajících IA s tamoxifenem v první linii metastatického karcinomu prsu bylo prokázáno statisticky lepší celkové přežití (RR 0,89, 95 % CI 0,80–0,99), především v rámci léčby třetí generací inhibitorů. Také ale ve druhé a dalších liniích ve srovnání s progestiny prokázaly IA třetí generace lepší celkové přežití (RR 0,86, 95 % CI 0,79–0,94). Jiné metaanalýzy ale přínos pro celkové přežití nepotvrdily (18). Není zcela jasno ani v případech zkřížené rezistence mezi nesteroidními a steroidními IA. Selektivní inhibitory aromatáz jsou léky první volby pro léčbu HR+/HER2-karcinomů prsu u postmenopauzálních žen. Limitací účinnosti může být primární nebo v čase se rozvíjející rezistence (pak je doporučena kombinace s mTORC1 inhibitory) (19). Chemoterapie je doporučována u symptomatického viscerálního nebo rychle progredujícího postižení. Současná doporučení pro sekvenci hormonální léčby ukazuje tabulka 2.

Ve srovnání s hormonálně dependentními HER-2 negativními nádory prsu jsou hormonálně pozitivní HER-2 pozitivní nádory více biologicky agresivní a samostatná hormonální léčba není dostačující. Preklinická a klinická data prokazují, že rezistenci je možné překonat inhibicí HER2 signální cesty. Studie TANDEM porovnávala léčbu samotným anastrozolem s kombinovanou léčbou anastrozolem + trastuzumab u celkového počtu 208 pacientek. Byl prokázán statisticky významný rozdíl v intervalu do progresu ve pro-

Tabulka 2. Současná doporučená sekvence hormonální léčby

NCCN	ESMO	Modrá kniha
NSAI = léky volby 1. linie	NSAI = léky volby 1. linie	NSAI = léky volby 1. linie
Doporučují se až 3 linie hormonální terapie před převedením na chemoterapii	Nejednoznačná doporučení ohledně dalších linií (tamoxifen, fulvestrant, exemestan, megestrolacetát)	Nejednoznačná doporučení ohledně dalších linií (tamoxifen, fulvestrant, exemestan, megestrolacetát)

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hormonální léčby

Tamoxifen	IA	Fulvestrant
- nauzea, zvracení, návaly horka - pruritus vulvy - vaginální krvácení, retence tekutin, otoky, alopecie - kožní exantém, trombocytopenie a leukopenie - tromboembolie - vzestup hladin jaterních enzymů	- pocení, návaly horka - únava a slabost - bolesti kloubů, svalů a kostí - bolesti hlavy, závratě - zvracení, dyspepsie - zácpa, průjem - anorexie nebo zvýšení chuti k jídlu - hypercholesterolemie - alopecie, vyrážka - deprese - osteoporóza	- návaly horka, pocení - suchost pochvy - snížení libida - bolesti hlavy, deprese - změny velikosti prsů - demineralizace kostí

spěch kombinovaného ramene (4,8 měsíce vs. 2,4 měsíce) (20). Samostatná hormonální léčba u ER+/HER2+ pacientek, byť v kombinaci s HER2 cílenou léčbou, není obecně preferována. Volíme biochemoterapii s HER2 cílenou léčbou. U těch pacientek, u kterých neuvažujeme o chemoterapii, volíme v případě ER+/HER2+ nádorů v první linii lapatinib v kombinaci s inhibitory aromatázy (21). Ve studii Johnstona a kol. s celkovým počtem 177 pacientek bylo prokázáno prodloužení intervalu do progresu k případě kombinované léčby (8,2 měsíce vs. 3 měsíce) (21).

Kaskáda hormonální léčby

Jaká je tedy současná doporučená kaskáda hormonální léčby? Její volba závisí na způsobu adjuvantní hormonální léčby nebo léčby první linie. V první linii u postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním metastazujícím karcinomem prsu volíme antiestrogen či nesteroidní inhibitor aromatázy. Pro metastazující onemocnění jsou následně nejčastější dvě klinické situace. Progrese při nebo po léčbě tamoxifemem (jako adjuvantní léčby nebo léčby první linie) či progresu při nebo po léčbě inhibitory aromatázy (jako adjuvantní léčby nebo léčby první linie). Doporučeno je pak vyzkoušet další linie hormonální léčby. Ve druhé linii po selhání tamoxifenu lze očekávat efekt léčby nesteroidních inhibitorů aromatázy nebo fulvestrantu. Při delším časovém odstupu od ukončení adjuvantní léčby (> 1 rok) je též možné opakovat léčbu tamoxifemem. Ve třetí linii je doporučen fulvestrant nebo steroidní inhibitor aromatázy (exemestan) (22).

Studie CONFIRM prokázala vyšší účinek fulvestrantu ve vyšších dávkách (500 mg vs.

250 mg) (prodloužení mediánu celkové doby přežití o 4,1 měsíce) (23). Studie FIRST prokázala srovnatelnou účinnost anastrozolu a fulvestrantu, ale prodloužení intervalu do progresu (PFS – progression free survival) v kombinaci anastrozol a fulvestrant (24), studie SWOG prokázala prodloužení přežití v kombinaci anastrozol + fulvestrant (25), ovšem studie FACT přinesla negativní výsledek (26). Subanalýza provedených studií vedla k závěru, že profit z uvedené kombinované léčby mají pacientky dosud hormonálně neléčené.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hormonální léčby shrnuje tabulka 3. V případě tamoxifenu je důležité si uvědomit, že spektrum nežádoucích účinků se liší u premenopauzálních a postmenopauzálních žen. Zatímco u postmenopauzálních pacientek je kostní denzita udržena, premenopauzální pacientky ji ztrácejí a je nutno tyto ženy substituovat vápníkem, vitaminem D. Důležité jsou pravidelné gynekologické kontroly z důvodu rizika vzniku karcinomu endometria (u žen do 55 let se uvádí 1 úmrtí na 2 962 žen, u postmenopauzálních mnohem častější, u premenopauzálních nebyl zvýšený výskyt karcinomu endometria pozorován). Při léčbě inhibitory aromatáz je opět důležité kontrolovat kostní denzitu (riziko osteoporózy), subjektivně nejobtěžující bývá pro pacientky muskuloskeletální toxicita (27, 28).

Léková alergie u hormonální léčby karcinomu prsu nebývá častá (nejčastěji se vyskytuje alergie na antibiotika, lokální anestetika a kontrastní látky). V případě klinických projevů musíme odlišit lékovou intoleranci danou nízkým prahem citlivosti na normální farmakologický

účinek léku, lékovou idiosynkrazii – geneticky determinovanou kvalitativně abnormální reakci na lék a pseudoalergickou reakci způsobenou přímou vazbou léku na žírné buňky (nikoliv imunologicky mediovanou). I. typ alergické reakce, čili reakce časné přecitlivělosti (IgE zprostředkované) se vyskytuje v případě lékové alergie velmi zřídka (< 1 %), častější je II. typ reakce – cytotoxická, zprostředkovaná IgG a IgM protilátkami, nebo III. typ reakce – imunokomplexová, zprostředkovaná IgG a IgM protilátkami, s aktivací komplementu. Z uvedeného vyplývá, že vyšetřování prick testů i specifických IgE většinou nemá význam, rovněž tak často indikovaná precipitační reakce má vzhledem k principu metody vysoké procento falešně pozitivních i negativních reakcí. Doporučován k ozřejmění alergické reakce je provokační test s počáteční dávkou 1 : 1 000 a postupným navyšováním dávky 1x denně, pokud se během 2 týdnů neobjevují obtíže (vyrážka), pak 2x denně, event. rychleji za adekvátního zajištění, kontrol pacienta. V případě alergické reakce je důležité pacienta pozorovat delší dobu (minimálně 24 hodin), protože po zvládnutí akutní alergické reakce, způsobené preformovanými mediátory (serotonin, NCF-A, ECF-A, enzymy, hydrolázy, proteoglycany) dochází k reakci způsobené mediátory formovanými de novo (PAF, prostaglandiny, leukotrieny) a následně zánětlivé reakci za účasti množství cytokinů (TNF-α, GM-CSF, IFN-γ, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).

Vznik hormonální rezistence a její překonání

Příčinami rezistence vůči hormonální léčbě je zvýšená aktivace dalších intracelulárních drah (PI3K/Akt, MAPK, EGFR/HER2, ERK1/2), zvýšená exprese růstových faktorů nebo jejich receptorů, proliferace hormonálně independentních klonů (heterogenita nádoru v místě a v čase), ztráta exprese hormonálních receptorů či jejich mutace, adaptace hormonálně závislých nádorových buněk na estrogenní deprivaci, alterovaná exprese koregulatorů, na ligandách nezávislá aktivace estrogenových receptorů a koaktivátorů při zvýšené expresi a/nebo amplifikaci HER2. Po vzniku rezistence na podávanou hormonální léčbu je nutno ji změnit na hormonální léčbu s jiným mechanismem účinku nebo volit kombinaci hormonální terapie s mTOR (mammalian target of rapamycin) (29). Dráha PI3K-Akt-mTOR je ve zvýšené míře aktivována v prostředí estrogenové deprivace mechanismem „cross-talk“ mezi ER a signálními drahami. Mechanismem získané rezistence je pravděpodobně aberantní metabolická signalizace

přes fosfatidylinositol 3-kinázu (PI3K) – Akt cestou mTOR aktivace. Přibývá informací o úzké interakci mezi ER signální cestou a mTOR aktivací. Substrát mTOR komplexu 1 (mTORC1), nazývaný S6 kináza1, fosforyluje, a tím aktivuje funkční doménu 1 ER, která je zodpovědná za aktivaci receptoru nezávislého na ligandu. mTOR zprostředkovává cestou S6K1 na ligandu nezávislou aktivaci ER. Everolimus inhibicí dráhy mTOR zabraňuje růstu nádoru v prostředí chudém na estrogen a oddaluje vznik rezistence na hormonální léčbu. Everolimus = inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin) je esterový analog rapamycinu a je podobně jako rapamycin inhibitorem proteinkinázy mTOR, multifunkční kinázy zprostředkující signální transdukcí, jež se podílí na přenosu proliferačních stimulů a urychlení buněčného přechodu z fáze G1 do fáze S (19). V buňce se váže na imunoglobulin Fk vázící protein 12 (FKBP-12), a tak vzniká imunosupresivní komplex, který inhibuje aktivaci mTOR a klíčovou regulační kinázu. Dochází k inhibici T-lymfocytů a proliferaci způsobené stimulací cytokiny (IL-2, IL-4, and IL-15), dochází také ke snížení produkce protilátek. Studie fáze III The Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2 (BOLERO-2) měla posoudit účinnost a bezpečnost kombinace everolimu a exemestanu u pacientů s ER pozitivním karcinomem prsu, který nebyl již citlivý k léčbě nesteroidními inhibitory aromatázy. V rámci analýzy byl PFS hodnocen lokálními investigátory jako 7,8 měsíce ve skupině léčené everolimem a exemestanem a 3,2 měsíce ve skupině léčené exemestanem a placebem, HR = 0,45 (95 % CI: 0,38–0,54), $p < 0,0001$. Medián PFS byl 11 měsíců a 4,1 měsíce, podle centrálního hodnocení, HR = 0,38 (95 % CI: 0,31–0,48), $p < 0,0001$. Kombinovaná léčba tedy snižovala riziko progresu o 55 %. Četnost léčebných odpovědí a klinického prospěchu byla statisticky významně vyšší v ramenu kombinované léčby (12,6 % v.s. 1,7 %) (30, 31). Ve studii fáze II, jejíž výsledky byly demonstrovány na konferenci SABCS 2012, u pacientek s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu s HER2 negativitou, byl prokázán dramaticky prodloužený PFS, pokud užívaly kombinaci inhibitoru buněčného cyklu PD 0332 991 (selektivního inhibitoru cyklin-dependentní kinázy (CDK 4 a 6 palbociclib) s letrozolem (26,1 měsíce vs. 7,5 měsíce) (32). Ve studii ENCORE 301 II. fáze byl prokázán vliv inhibitorů histonových deacetyláz (entinostat) v kombinaci s exemestanem na prodloužení PFS (4,28 měsíce vs. 2,27 měsíce) i celkového přežití (33).

Závěr

Závěrem lze shrnout, že inhibitory aromatáz nebo fulvestrant jsou podle klinické evidence nejvíce účinné léky pro hormonální

monoterapii; jejich kombinace je perspektivou pro hormonálně nepředlžené nemocné. Standardní adjuvantní hormonální léčbou premenopauzálních pacientek je tamoxifen. Podmínkou účinnosti Fulvestrantu je inovovaný režim dávkování (500 mg á 4 týdny). V hormonální léčbě je doporučeno pokračovat až do dosažení rezistence, kterou lze řešit kombinací everolimu + exemestan. Po selhání everolimu je třeba zvážit kombinaci s blokátory PI3K signální dráhy. Přidání CDK4/6 inhibitoru k letrozolu je novou perspektivou léčby první linie; klinická studie fáze III probíhá.

Literatura

1. Keynes G. The life and works of Sir Astley Cooper. St. Bartholomew's Hosp Rep, 1921.
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet 1896; 2: 104–107.
3. Schinzinger A. Ueber carcinoma mammae [abstract]. 18th Congress of the German Society for Surgery. Beilage zum Centralblatt für Chirurgie 1889; 16: 55–56.
4. Lacassagne A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. Am J Cancer 1936; 27: 217–225.
5. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. Natl Cancer Inst. Monogr 1971; 34: 55–70.
6. Dahlman-Wright K, Cavaillès V, Fuqua SA, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. Pharmacol Rev 2006; 58(4): 773–781.
7. Leung YK, Mak P, Hassan S, Ho SM. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling. Proc Natl Acad Sci 2006; 103(35): 13162–13167.
8. Harvey JM. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 1474–1481.
9. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, 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 meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007; 369: 1711.
10. Hortobagyi GN. Future directions in the endocrine therapy of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 200; 80(Suppl. 1): 37–39.
11. Morris C, Wakeling A. Fulvestrant (Faslodex) – a new treatment option for patients progressing on prior endocrine therapy. Endocr Relat Cancer, 2002; 9: 267–276.
12. Binkhorst L, van Gelder T, Mathijssen RH. Individualization of tamoxifen treatment for breast carcinoma. Clin Pharmacol Ther 2012; 92: 431–413.
13. Karle J, Bolbrinker J, Vogl S, et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 139(2): 553–560.
14. Campos SH. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. Oncologist 2004; 9: 126–136.
15. Tesařová P. Paliativní hormonální léčba karcinomu prsu. Lékařské listy 2013; 22: 15–19.
16. Petruželka L, Vočka M, Matějů M, Ušiaková Z, Konopásek B. Nové sekvence hormonální léčby metastazujících hormonálně dependentních karcinomů prsu u postmenopauzálních žen. Prague ONCO Journal 2014: 27–30.
17. BIG 1-98 Collaborative Group, Mourisden H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361: 766–776.

18. Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. Mol Oncol 2012; 6: 222–236.
19. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med, 2012; 366(6): 520–259.
20. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009; 27(33): 5529–5537.
21. Delea TE, Hawkes C, Amonkar MM, Lypkopoulos K, Johnston S. Cost-Effectiveness of Lapatinib plus Letrozole in Post-Menopausal Women with Hormone Receptor-and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Breast Care (Basel) 2013; 8(6): 429–437.
22. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, et al. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? Ann Oncol, 2012; 23: 1378–1386.
23. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: 1–7.
24. Robertson JF, Lindemann JP, Lombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized „FIRST” study. Breast Cancer Res Treat. 2012; 136(2): 503–511.
25. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012; 367(5): 435–444.
26. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1919–1925.
27. Svoboda T. Současné možnosti hormonální léčby v terapii karcinomu prsu. Farmakoterapie 2013; 5: 539–548.
28. Fínek J. Nejčastější nežádoucí účinky chemoterapie a hormonální léčby. Farmakoterapie 2014; speciální příloha Léčba pokročilého karcinomu prsu: 40–45.
29. Petráková K. Inhibice mTOR jako nová možnost v léčbě karcinomu prsu. Farmakoterapie 2013; 9(2): 149–153.
30. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(6): 580–591.
31. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther. 2013; 30(10): 870–884.
32. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclindependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC) Cancer Res; 2012; 72(24 Suppl.): 91.
33. Klein P, Orntentich P, McCulloch W, Cruickshank S, Rees M, Yardley DA. Characterization of the overall survival benefit in ENCORE 301, a randomized placebo-controlled phase II study of exemestane with and without entinostat in ER+ postmenopausal women with metastatic breast cancer [abstract]. J Clin Oncol. 2012; 30(Suppl): Abstract 567.

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2014

MUDr. Šárka Lukešová, Ph.D.

Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice
Purkyňova 446, 547 69 Náchod
lukesova.sarka@nemocnicenachod.cz