

Hormonální terapie pacientek s nádory prsu z pohledu gynekologa

Marie Bendová

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V práci zabývající se hormonální terapií pacientek s karcinomem prsu se nabízí přehled péče, která je těmto pacientkám poskytována gynekologem, od prevence a diagnostiky přes monitoraci hormonální terapie první linie. Jsou rozebrány příčiny stoupající incidence karcinomu prsu a historicky nastíněn rozvoj hormonální terapie pacientek. Hlavní část práce je věnována vlivu tamoxifenu na ženský organizmus, zejména na genitální trakt, a rozebrány jsou nežádoucí účinky v gynekologické oblasti, hlavně endometria. Uvedena je retrospektivní studie provedená na Gyn. por. klinice 3. LF UK zaměřená na detekci patologických nálezů endometria pod vlivem tamoxifenu. Je vypracován a uveden návrh algoritmu monitorace pacientek s Ca mammae s dělohou léčených tamoxifenem gynekologem a zmíněna jsou i úskalí této péče. Dalším problémem, který práce řeší, je kontroverzní možnost hormonální substituční terapie klimakterického syndromu u pacientek s karcinomem prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální terapie, komplikace léčby tamoxifenem, patologie endometria, hormonální substituční terapie.

Hormonal treatment of breast cancer patients from the viewpoint of the gynecologist

Author describes hormonal treatment of breast cancer patients and review gynaecological care from prevention and diagnostics to monitoring of the first line hormonal treatment. Reasons of increasing breast cancer incidence are discussed and historical overview of hormonal treatment possibilities in patients with breast cancer is summarized. The main part of the article characterizes influence of tamoxifen into woman organism, especially in her genital tract (endometrium changes) and side effects are analysed. The retrospective trial (Dept. Obst. and Gyn. 3-rd Medical Faculty) focusing pathological changes of endometrium under tamoxifen influence is mentioned. Design of monitoring algorithm of breast cancer patients with intact uterus under treatment of tamoxifen is elaborated. Complications and difficulties of this monitoring are specified. Another problem, controversial hormonal replacement therapy in breast cancer patients suffered from climacteric syndrom is solved.

Key words: breast cancer, hormonal treatment, tamoxifen treatment complications, pathology of endometrium, hormonal replacement therapy.

Onkologie 2011; 5(3): 169–174

Úvod

Zhoubné nádory prsu jsou nejčastější malignitou u ženské populace, incidence se pohybuje kolem 120. V České republice onemocní karcinomem prsu ročně přes 5 500 žen (a kolem 50 mužů). Incidence meziročně mírně stoupá, stoupá i počet mamograficky vyšetřených žen. S tím souvisí i stoupající počet nově odhalených nádorů prsu, ale pozitivním faktorem v této souvislosti je záchyt vysokého procenta tumorů ve velmi časných stádiích karcinomu prsu, mnohdy ve stadiu nehmátné léze. Tento žádoucí trend je výsledkem zavedení mamografického (MG) screeningu, který byl v naší republice zahájen v roce 2002 a již se statisticky projevuje i na mírném snížení mortality této choroby. Časná stadia nádorů prsu jsou pochopitelně mnohem příznivější pro terapii, i když samozřejmě výsledky terapie modifikují a ovlivňují i další prognostické faktory jako typ tumoru, grading, exprese nejrozličnějších typů receptorů, genetická výbava nositelky, zejména mutace onkosupresorových genů (BRCA 1 a 2, Lynchův syndrom II).

Vliv mamografického screeningu

Postupně stoupá počet žen odesílaných na screeningovou mamografii, což je přičítáno v posledních letech hlavně angažovanosti gynekologů, kteří jsou garantem péče o prsy, a dle vyjádření radiodiagnostiků ze screeningových mamografických center 90 % pacientek, které se na screeningovou MG dostaví, jsou na toto vyšetření odeslány právě svými gynekology. Zbytek pak praktickými lékaři. Jedná se o asymptomatické ženy, další s hmatnými tumory prsů přicházejí na diagnostickou mamografii. Je dobře, že od 1. 2. 2010 je screeningové mamografické vyšetření dostupné pro všechny ženy od 45. roku věku bez horní hranice omezení. Tento diskriminační limit (do 69 let věku) byl zrušen na základě společného postupu radiodiagnostiků a gynekologů. Je obtížné si představit, že by gynekolog odmítl preventivní gynekologickou prohlídku ženě starší 69 let, ale preventivní MG si musely tyto ženy platit. I když největší počet pacientek s karcinomem prsu je z věkové skupiny peri- a postmenopauzálních žen, nelze přehlížet ani relativně vysoký počet zachycených tumorů

právě u seniorek. Další skupinou, kde byl dříve karcinom prsu raritou, byl mladý věk. Dnes v naší republice zjišťujeme karcinom prsu každoročně u 90–100 mladých žen do 35 let věku, u některých dokonce v době gravidity či kojení. I zde je na gynekologovi, aby rozpoznal nebezpečí zhoubného nádoru a včas svou pacientku odeslal na příslušná vyšetření do specializovaného centra k další diagnostice. Vzhledem k tomu, že nízký věk sám o sobě je výrazně špatným prognostickým faktorem, jsou pro ženy této věkové skupiny zřízena specializovaná centra, většinou na onkologických pracovištích (klinikách) při fakultních nemocnicích, kde je jim poskytována komplexní péče.

Zhoubné nádory prsu jsou v současnosti vzhledem ke svému vysokému počtu a rozmanitosti typů a s tím i souvisejícími dalšími diagnostickými i léčebnými postupy jednou ze stěžejních priorit zdravotní politiky naší země a v centru pozornosti laické i lékařské veřejnosti. Pro léčbu zhoubných nádorů prsu, které jsou v neposlední řadě i celospolečenským ekonomickým problémem, ale také i sociálně a perso-

nálně zasahují na všech úrovních do života naší ženské populace, je cílem vytvoření specializovaných diagnosticko-terapeutických center, kde by se postižené ženy (případně muži) koncentrovaly a byla by zde poskytována racionální péče v souladu s nejnovějšími vědeckými poznatky a co nejefektivněji využity ekonomické prostředky. Zatím je péče o pacienty s karcinomem prsu poněkud roztržštěná, i když snahy o sjednocení postupů, vytvoření diagnostických a léčebných standardů, stanovení sítě poskytovatelů těchto specializovaných služeb splňujících nepodkročitelné meze požadavků a podmínky na léčbu se objevují a projednávají na celostátních vědeckých konferencích (Onkologie v gynekologii a mamologii Brno, Brněnské onkologické dny aj.) i tematických setkáních odborníků z oborů podílejících se na péči o pacientky se zhoubnými nádory prsu.

Mezioborová spolupráce a úloha gynekologa

Na diagnostice a terapii pacientek se zhoubnými nádory prsu participují odborníci několika oborů (radiodiagnostika, chirurgie, gynekologie, onkologie a radioterapie, plastická chirurgie, psychologie, genetika a další). Je ideální, pokud tito lékaři spolupracují tak říkajíc „pod jednou střechou“ a jsou navzájem provázáni a jejich podíl na diagnostice i léčbě je koordinován s ostatními. V léčbě karcinomu prsu se uplatňují téměř všechny léčebné a v současné době dostupné modalit. Gynekolog bývá, jak z výše uvedeného vyplývá, velmi často prvním odborníkem, který u ženy vysloví suspekci na zhoubný nádor prsu či jen preventivně odešle pacientku na preventivní vyšetření (MG) a tím i diagnostikuje zhoubný nádor prsu. Vzhledem k tomu, že se jedná o orgán gynekologem sledovaný a související i s gynekologickým stavem pacientky, neztrácí ani v dalším terapeutickém a individualizovaném postupu gynekolog své místo.

Hlavním tématem tohoto sdělení je hormonální terapie pacientek s nádory prsu a právě hormonální léčba byla vždy spojována s činnostmi gynekologa. V dnešní době nejen u nás, ale v celém civilizovaném světě jsou ženy u svých gynekologů každoročně preventivně vyšetřovány a některé i hormonálně léčeny (korekce menstruačního cyklu, hormonální kontracepce – ATK, hormonální substituční terapie nejrůznějších hormonálních deficitů, hormonální manipulace s cyklem s cílem blokády produkce vlastních hormonů či naopak stimulace jednotlivých endokrinních orgánů k produkci hormonů, či dokonce dočasná ra-

zantní substituce při programech IVF nebo trvalá substituce u genetických defektů jako např. Turnerův syndrom). Mnohé ženy svou terapii (ATK) vlastně za žádnou léčbu nepovažují, tak je pro ně samozřejmá. Lékař – gynekolog však musí znát krátkodobá i dlouhodobá rizika jednotlivých hormonálních léčebných postupů u svých pacientek a korigovat aplikaci hormonálních preparátů u jednotlivých žen dle jejich anamnézy a míry rizika, zejména pro onkologická onemocnění. Na prvním místě to jsou v populaci nejobávanější nádory prsu, onemocnění jednoznačně se týkající orgánu s jasnou hormonální dependencí. V běžné populaci, ale i v lékařské veřejnosti se čas od času objevují zprávy o negativním (karcinogenním) působení hormonů na prsní tkáň zejména po medializaci ne vždy jednoznačně ověřených závěrů různých klinických studií (WHI, Million Women's Study, Liberate aj.). Obvykle po seriózně provedené metaanalýze dojde k zpřesnění a racionalizaci výsledných závěrů těchto studií, ale nezřídka bývá gynekolog obviňován ze zavinění vzniku karcinomu prsu podáváním hormonální terapie (zejména HRT klimakterickým ženám) a spor bývá i předmětem soudního řízení.

Hormonální terapie v onkogynekologii

Využití hormonální terapie se však neomezuje jen na působení gynekologa. Hormonální terapie je modalitou využívanou v onkologii relativně dlouho, nejdříve spíše empiricky, ale s poznáním, že nádory nemusí být pouze lokálním onemocněním, ale onemocněním systémovým, se hormonoterapie stává nedílnou součástí komplexní onkologické terapie a v případě

karcinomu prsu nenahraditelnou modalitou, samozřejmě v indikovaných případech.

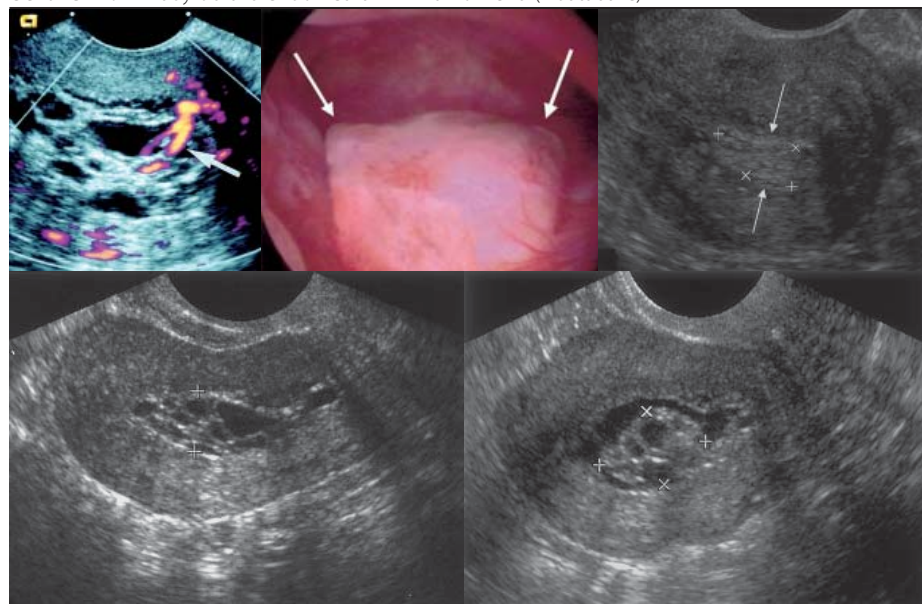
Omezíme-li výčet maligních chorob léčených hormonálně na ty, na nichž se podílí onkogynekolog, pak na prvním místě je zcela evidentně karcinom prsu, dále pak některé gynekologické zhoubné nádory, např. recidivující a metastazující karcinom endometria, případně ovaria, nedílnou součástí je i aplikace hormonální substituční léčby pacientkám s onkologickým, třeba i onkogynekologickým onemocněním a zároveň s klimakterickým syndromem a v neposlední řadě jsou indikací k příslušné hormonální terapii s cílem zvýšení tělesné hmotnosti a podpoře fyzické a psychické kondice anorektické a kachetické stavy spojené s malignitou. Je samozřejmé, že léčba se uskutečňuje po konzultaci s onkologem, nejlépe v týmové spolupráci, ale monitorace efektu hormonální léčby je často v kompetenci gynekologa, zejména pokud se týká stavu a vlivu hormonální terapie na zevní a vnitřní genitál.

Historické reminiscence

Pokud se vrátíme k historii vlivu hormonálního stavu organismu na průběh onemocnění karcinomu prsu, již v roce 1836 si Astey Cooper povšiml, že příznaky choroby se mění v průběhu menstruačního cyklu. Byla pozorována horší prognóza pacientek v mladším věku. V roce 1889 byl vysloven předpoklad regrese tumoru prsu a atrofie prsní tkáně po ovarektomii a první terapeutická bilaterální ovarektomie byla provedena v roce 1895, o 10 let později byla následována radiační kastrací.

Ve 40. a 50. letech 20. století byla popsána struktura estrogenu a progesteronu a také jejich

Obrázek 1. Příklady obrazů endometria – vliv Tamoxifenu (z databáze)



fyziologický účinek. V 70. letech 20. století byl objeven estrogenový receptor (ER) a jeho role při aditivní hormonální terapii karcinomu prsu. Poté se hormonoterapie ocitá ve stínu bouřlivě se rozvíjející chemoterapie a její renezanse přichází v 80. a 90. letech, kdy dochází k rozvoji nových přístupů k endokrinní terapii. Na přelomu 20. a 21. století je objevují nové hormonální preparáty a je popsán vliv hormonů na úrovni molekulární biologie. Zde se již dostáváme k současnému stavu, kdy další poznatky o působení hormonů na organismus modifikovaly postupy hormonoterapie u onkologických, ale i neonkologických pacientů.

Vliv hormonů na prsní tkáň

Empiricky i vědecky byl doložen vliv hormonů (estrogenů a gestagenů) jak na intaktní prsní, tak na tumorózní tkáň. Efekt však je zajištěn přítomností funkčních receptorů – estrogenových a progesteronových (ER a PR). Předpokládá se i mimoreceptorové působení hormonů, o čemž nepřímo svědčí efekt hormonální léčby i nádorů bez exprese hormonálních receptorů, ale tento fenomén může být podložen i zcela jinými mechanismy, jejichž popis jde nad rámec tohoto sdělení. Hlavní význam, převážně stimulační, je realizován působením estrogenů. Estrogen se v organismu vyskytuje ve třech základních formách, jako účinný estradiol, jeho metabolit estriol a neaktivní estron. Producenty endogenního estrogenů jsou ovária, nadledviny a tuková tkáň (konverze pod vlivem enzymu aromatázy), další exogenní estrogeny se do organismu dostávají ze životního prostředí jako fytoestrogeny, mykoestrogeny, xenoestrogeny i iatrogeně jako hormonální substituční preparáty (HRT, ERT).

Estrogeny hrají stimulační úlohu v proliferaci duktálního epitelu, ale i v kancerogenezi tumoru prsu, kde podle současného převažujícího názoru zastávají postavení promotoru. Mají vliv na proliferaci nádorových buněk, ovlivňují tedy růst karcinomu prsu, mohou demaskovat jeho dosud latentní formy a možná i urychlit jejich

vývoj, ale nejsou schopny iniciovat maligní zvrát v metabolismu dosud normální buňky.

Pokus o eliminaci vlivu estrogenů na úrovni ER, stanoveného v prsní nádorové tkáni v roce 1967, byl zahájen v roce 1949, kdy byl vyroben první antiestrogen tamoxifen, klinicky pak do praxe zaveden roku 1969 a standardně užíván od roku 1971. I když je tamoxifen považován za zlatý standard a první volbu hormonální terapie karcinomu prsu, jeho efekt není u všech tumorů vybavených hormonálními estrogenovými receptory jednoznačný. V roce 1996 byly popsány 2 formy ER – alfa a beta s rozdíly ve vazebné afinitě a tkáňové variabilitě v zastoupení. Také byly objasněny aktivační funkce AF 1 a AF 2, kdy tamoxifen je schopen inhibovat pouze AF 2, nikoli i AF 1, jak dokážou čisté antiestrogeny. Tamoxifen tak může paradoxně působit na nádorovou prsní tkáň v některých případech i stimulačně. Vliv na terapeutický efekt tamoxifenu mají i mutace estrogenových receptorů a také rozvoj estrogenové rezistence u nádorů hormonálně léčených.

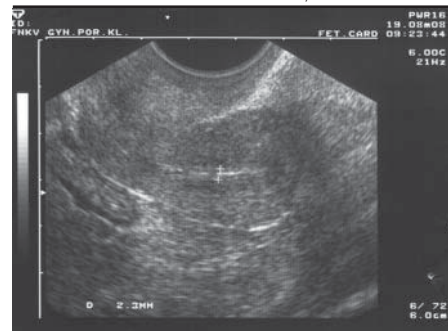
Dalším faktorem uplatňujícím se v kancerogenezi karcinomu prsu a souvisejícím s hormonální aktivitou je lokální tvorba estrogenů v prsu. Padesát až šedesát procent karcinomů prsu vykazuje vyšší aromatázovou aktivitu než periferie, dokázat jde i parakrinní stimulaci. Buňky nádoru prsu produkují navíc řadu růstových faktorů, ale i makrofágů a lymfocytů.

Nejasný vztah ke kancerogenezi má progesteronový receptor, prokázaný ve tkáni karcinomu prsu v roce 1976. PR je indukován estrogeny, které zvyšují v prsu jeho koncentraci. Expres PR v nádorové tkáni je pokládána za prognostický faktor.

Hormonální terapie karcinomu prsu 1. linie

Faktem zůstává, že přes všechny nové skutečnosti a pochybnosti se tamoxifen, první klinicky dostupný SERM (selektivní modulátor estrogenových receptorů), široce při hormonální

Obrázek 2. Nízké endometrium, Tamoxifen 5 let



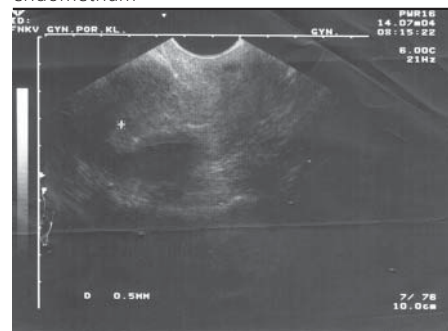
léčbě uplatňuje. Jde o syntetický nesteroidní antiestrogen působící jako agonista a antagonist estrogenových receptorů. Jeho mechanismem účinku je antiestrogenní aktivita probíhající kompeticí s estrogenem na vazebném místě ER (antagonista). Standardní dávkování je 20 mg/denně p. o. Doporučená doba aplikace v adjuvantní terapii je 5 let při zachování pravidel o kontraindikacích (alergie, tromboembolie a poruchy jaterních funkcí v anamnéze). Možná je i neoadjuvantní terapie (trvající řádově měsíce) a řízená onkologem v rámci předoperační přípravy.

Indikací k jeho použití je:

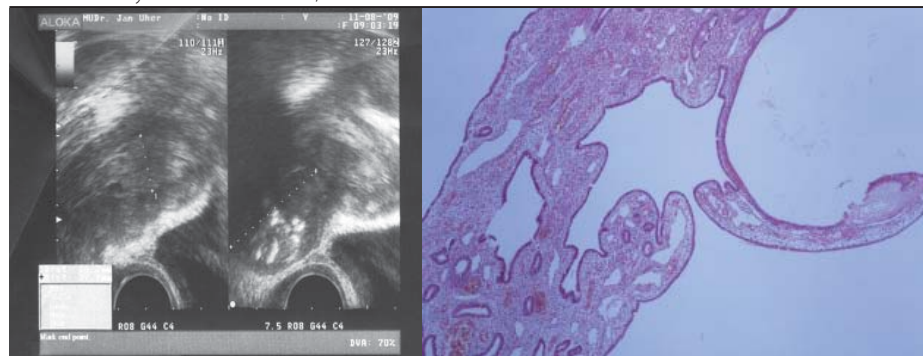
- endokrinní terapie 1. linie u pacientek v postmenopauze s Ca mammae ER+ (adjuvantní i neoadjuvantní)
- endokrinní terapie u pacientek s Ca endometrií
- Méně často pak:
 - anovulační sterilita s normoprolaktinemií
 - mastodynie
 - chemoprevence

Cíle užití tamoxifenu v onkologii jsou obecně známé: redukce rizika recidivy Ca mammae o 47%, redukce mortality o 25%, redukce výskytu karcinomu kontralaterálního prsu o 47%, redukce kostní demineralizace. Dnes je již jasné, že nádory mohou vyvinout rezistenci na tamoxifen (zejména ty s expresí HER/2 neu receptoru) a liší se i jeho účinky u nádorů s rozdílným fenotypem.

Obrázek 4. Tamoxifen 5 let + IUD Mirena – nízké endometrium



Obrázek 3. Vysoké endometrium, Tamoxifen 1 rok + histol. HSK



Tamoxifen však působí i jako agonista ER. Snižuje hladinu cholesterolu v krvi, chrání do jisté míry pacientky – uživatelsky před osteoporózou a má vliv na sliznici děložní. Právě patologie endometria je styčným momentem, kdy se při léčbě karcinomu prsu protíná práce onkologa, který řídí hormonální terapii, a gynekologa, který ji ve své oblasti monitoruje.

Nepříznivé účinky tamoxifenu na organizmus vyplývají právě z jeho povahy tzv. silného antiestrogenu a slabého estrogenu. Mezi nejčastější nepříznivé účinky patří:

- vazomotorické (návaly horka, pocení)
- deprese
- změny hmotnosti
- hluboké flebotrombózy, embolie
- oční komplikace
- vaginální změny (atrofická vaginitis)
- gynekologické krvácení
- hyperplazie endometria
- karcinogenita (Ca endometrii)

To jsou potíže, které většinou řeší pacientka se svým gynekologem, který ovšem o její anamnéze (Ca mammae) a její onkologické léčbě (hormonální terapie tamoxifenem či jiným preparátem) musí vědět. Patologie reprodukčního systému pod vlivem tamoxifenu závisí na kumulativní dávce, ale i na dalších dispozičních faktorech (obezita, počet a funkčnost hormonálních receptorů, přítomnost dalších receptorů, genetické předpoklady, příp. další terapeutická agens, event. interní onemocnění).

Patologie reprodukčních orgánů ovlivněná tamoxifenem může být buď symptomatická, nebo asymptomatická.

Symptomatická:

- krvácení
- špinění
- exacerpace endometriózy
- atrofická vaginitis

Asymptomatická:

- UZ šíře endometria
- endocervikální, endometriální polypy
- hyperplazie endometria
- endometriální karcinom
- děložní sarkom
- zvětšení myomů
- ovariální cysty

Retrospektivní studie – patologie endometria u pacientek s Ca mammae

K ověření hypotézy o vlivu hormonální terapie tamoxifenem na stav endometria jsme na naší Gynekologicko-porodnické klinice 3. LF UK

a FNKV přistoupili retrospektivně. Za období 7 let (2003–2009) jsme vytvořili soubor 86 pacientek, všechny s diagnózou karcinomu prsu (C 50), které v uvedeném období podstoupily biopsii endometria. Biopsie byla prováděna metodou probatorní kyretáže nebo při hysteroskopii. Indikací k biopsii byly buď symptomatické potíže (krvácení, špinění) (22%), nebo asymptomatické (78%) zjištění patologie endometria (v UZ obraze).

Indikace k biopsii endometria u asymptomatických žen vyplývají z jeho charakteristiky v UZ obraze:

- dvojí tloušťka sliznice nad 5 mm
- homogenita/nehomogenita sliznice
- polypózní sliznice
- cystičnost sliznice
- ohraničení proti myometriu
- suspektní Dopplerův obraz

Histologické nálezy u souboru 86 pacientek (zahrnuje i opakovaně prováděné odběry při absenci hodnotitelného materiálu):

■ atrofické endometrium	23
■ atrofické cystické endometrium	8
■ proliferativní, sekreční endometrium	16
■ endometriální polyp	8
■ glandulárně cystická hyperplazie	7
■ prostá hyperplazie	13
■ atypická hyperplazie	2
■ submukózní leiomyom	2
■ endometriální karcinom	7

Rozbor histologických nálezů

Zcela dle očekávání byl nalezen poměrně vysoký počet endometriálních patologií u postmenopauzálních žen. I u žen bez maligního onemocnění prsu dochází velmi často ke gynekologickému krvácení nebo suspektnímu nálezu endometria v sonografickém obraze při běžném pravidelném vyšetření prováděném ambulantně gynekologem pomocí UZ vaginální sondy. Takovéto vyšetření je u postmenopauzálních žen každoročně doporučováno bez souvislosti s užíváním hormonálních preparátů různého druhu. Byla výše uvedena kritéria, která jsou indikací k biopsii endometria za účelem vyloučení patologie, vč. karcinomu endometria. Nejvýraznějším kritériem je výška sliznice, kde je empiricky stanovena hranice na 5 mm, která je hodnocena u asymptomatických žen jako normální. U symptomatických žen i při nižší hodnotě je nutno biopsií sliznici děložní k vyloučení agresivního karcinomu endometria vycházejícího z atrofického endometria a rychle se šířícího do myometria. Tento typ karcinomu navíc není hormonálně závislý a jeho prognóza proti hormonependentnímu typu,

vycházejícímu z hyperplastického endometria je horší. Histologické nálezy v našem souboru v podstatě kopírují nálezy v analogických souborech žen bez Ca mammae.

V souboru 86 pacientek s diagnózou Ca mammae (C 50) se vyskytlo 7 případů se současnou biopsií odhalenou diagnózou Ca endometrii (C 54), ale jen 4 z nich užívaly tamoxifen:

- 3 diagnostikovány v průběhu aplikace tamoxifenu (1,5, resp. 5 a 5 let)
- 1 za 5 let od skončení 5leté aplikace tamoxifenu (nádorová triplicita, DM, hypertenze)
- další 3 bez souvislosti s hormonální terapií (neindikována pro ER a PR negativitu)

Relativně malý počet pacientek, u nichž byl zjištěn karcinom endometria při jinak velmi hojně aplikované terapii antiestrogeny, si vysvětlujeme pečlivým dodržováním indikací a kontraindikací jeho užívání, zejména nepřekročením 5leté doporučené doby aplikace. Ostatní zjištěné karcinomy endometria u 3 pacientek, které tamoxifen neužívaly, lze přičítat jejich genetické, familiární či jiné dispozici vč. rizikových a predispozičních faktorů platných u endometriálních karcinomů, jako je interní morbidita (obezita, DM, hypertenze).

Nicméně gynekologové se musí vyrovnat s patologickými nálezy endometria, a to dosti častými, které u svých pacientek a zároveň pacientek léčených onkologem pro Ca mammae nacházejí při sonografickém vyšetření v rámci pravidelných gynekologických kontrol. U pacientek bez dělohy (po hysterektomii z různých důvodů, včetně kastrací) možný negativní stimulační vliv tamoxifenu na endometrium odpadá. U všech ostatních pacientek však nebezpečí vzniku patologie endometria trvá, více pak vzhledem ke genetickým a familiárním odhaleným i neodhaleným vlivům, u pacientek léčených antiestrogeny terapií. Přesto dosud neexistuje žádný závazný standardní algoritmus jak tyto postižené pacientky sledovat. Protože nelze předem odhadnout reakci endometria na tamoxifen, nelze ani vytypovat (snad s výjimkou jednoznačných rizikových faktorů pro Ca endometrii – trias obezita, hypertenze, DM a genetické mutace Lynchův syndrom II – zahrnující gen podmiňující vznik adenokarcinomů různých lokalit), ohroženou skupinu žen, u nichž lze očekávat patologii endometria různého stupně.

Algoritmus dispenzární gynekologické péče žen s onkologickou hormonoterapií

Na naší klinice, kde jsou léčeny ženy s gynekologickými malignitami a nádory prsu,

a ve spolupráci s onkology a také terénními gynekology pečujícími o pacientky s Ca mammae, se snažíme o dodržení určitého algoritmu dispenzarizace postmenopauzálních pacientek léčených adjuvantně tamoxifenem:

Asymptomatické ženy:

- UZ endometria před zahájením hormonální terapie
 - při sliznici do 5 mm zahájit hormonální terapii a
 - kontrolní sono endometria za 3–6 měsíců (s ohledem na další rizikové faktory – DM, obezita, hypertenze, známé děložní patologie – myomy)
 - při výšce sliznice do 5 mm (8 mm?) pokračovat v tamoxifenu a další UZ kontrola v rámci pravidelné běžné gynekologické prohlídky, při negativitě UZ pak každoročně
 - při výšce 6 mm, (resp. 8 mm) a více, tj. suspektním UZ obraze, nutná biopsie endometria:
1. malignita, atypie, příp. sdružená indikace následuje operační řešení (hysterektomie s adnexektomií)
 2. benigní nález – pokračuje v tamoxifenu a kontrolní UZ za 3–6 měsíců
 - nebo výměna hormonálního preparátu (obvykle za inhibitor aromatázy)
 - v případě recidivující patologie a opakovaných chirurgických výkonech (probatorní kyretáž, hysteroskopie s biopsií endometria) zvážit preventivní operační řešení (hysterektomie s adnexektomií), alternativou je ablace endometria per hysteroskopiam nebo pokus o zavedení IUD (Mirena s gestagenem). Vše závisí na posouzení individuální míry rizika

Symptomatické ženy:

Vždy biopsie endometria

1. při malignitě adekvátní operační řešení (minimálně hysterektomie s adnexektomií, event. výkon na lymfaticích a parametriích)
2. při benigním nálezu
 - pokračuje v tamoxifenu s rizikem
 - změna preparátu na inhibitor aromatázy a další UZ kontrola za 3 měsíce
 - v případě opakování krvácení či elevaci výšky endometria i při změně preparátu uvažovat o radikálním (operačním) řešení

Jen na okraj poznamenávám, že nedílnou součástí při diagnostice Ca mammae na našem pracovišti je i gynekologické vyšetření, včetně UZ vyšetření dělohy vaginální sondou se zaměřením na endometrium a adnexa. V případě

suspektního nálezu je indikován operační gynekologický výkon (probatorní kyretáž, hysteroskopie s biopsií endometria, případně kastrová operace) v jedné narkóze při plánovaném terapeutickém výkonu pro Ca mammae.

Vzhledem k tomu, že dosud není vypracován efektivní algoritmus dispenzární péče a monitorace možných patologií endometria, vycházíme při námi používaném algoritmu z obecných postulatů gynekologické péče o postmenopauzální pacientky (každoroční gynekologické preventivní vyšetření včetně onkologické cytologie a UZ dělohy vaginální sondou se zaměřením na endometrium) a přítomnosti rizikových faktorů u selektované populace pro vznik Ca endometrií (Ca mammae, genetické zatížení, hormonální terapie, HRT, interní polymorbidita podmiňující hyperestrinismus s dopadem na endometrium) při úpravě frekvence monitoračních vyšetření. Přesto se nabízejí otázky ztěžující detekci maligních nálezů a jejich odlišení od nemaligních afekcí endometria:

- vysoce suspektní UZ obraz endometria nekoreluje s chudým obrazem a nálezem při hysteroskopickém vyšetření a předpokládanou histologií (velké množství falešně UZ suspektních obrazů)
- vracet se při histologické negativitě endometria zpět k tamoxifenu nebo volit změnu hormonální terapie za jiný preparát (IA)?
- pokračovat v tamoxifenu a riskovat jeho další stimulační vliv a další biopsie? Kolikrát?
- změkčit UZ kritéria suspekce patologie endometria (výška do 8 mm)?
- zpřesnění diagnostiky endometria další neinvazivní metodou? (Dopplerův UZ obraz – není dosud žádná studie potvrzující validitu vyšetření korelovanou histologií)
- ekonomická stránka versus onkologický cost – benefit hormonální terapie (relativně laciný antiestrogen a mnohonásobně dražší, ale v onkologických parametrech výhodnější IA – viz studie ATAC, ITA, TEAM, BIG 1–98, IES, MA-17, ERBSTCG a další)
- zvážit individuální míru rizika a přínos hormonoterapie (genová analýza pomocí microarray – experimentální záležitost)

Není evidentně možné na všechny tyto otázky žádat odpověď od gynekologa. Gynekolog je členem terapeutického týmu, který léčí pacientky s nádory prsu a odvádí svůj díl práce. Onkolog s vyhodnocením zjištěných informací (o pacientce i tumoru) na základě doporučených guidelines s přihlédnutím k prediktivním a prognostickým faktorům řídí terapii, gynekolog mu na základě

jím provedených vyšetření může pomoci s výběrem vhodného hormonálního preparátu. Jinými slovy stanoví kontraindikaci z gynekologického hlediska aplikace antiestrogenů pro jeho nežádoucí účinky v individuálním případě.

V naší práci bylo zvoleno poměrně tvrdé kritérium výšky endometria 5 mm, což je v soulase s celostátně uznávaným postupem gynekologů pečujících o postmenopauzální pacientky bez hormonální terapie i s kontinuální HRT. Jiní autoři u pacientek léčených tamoxifenem používají kritéria mírnější (do 8 mm). Fishmann po 5leté aplikaci tamoxifenu udává průměrnou tloušťku endometria 6–21 mm. Toto rozmezí je velmi široké a pokud by u nás i opakované UZ měření potvrdilo tyto hodnoty, zejména po vysazení léku, bylo by to důvodem k biopsii. Dle doporučení ACOG guidelines jsou i naše uživatelky tamoxifenu stratifikovány dle míry individuálního rizika zejména při rozhodování o indikaci chirurgické intervence a biopsie endometria nebo změny preparátu na IA na základě UZ suspekce patologie endometria dané nejen jeho výškou, ale i dalšími charakteristikami uvedenými výše. Jednoznačným důvodem k biopsii endometria je symptomatologie (spotting a děložní krvácení). Vzhledem k tomu, že karcinom endometria je jedním z nejfrekventovanějších zhoubných nádorů u žen a prvním nejčastějším gynekologickým nádorem u nás, je více než vhodné i s ohledem na ekonomickou náročnost chirurgických intervencí, nehledě již na osobní stres pacientek, propracovat, zpřesnit a sjednotit diagnostické postupy a metody, které by počet chirurgických zákroků s přihlédnutím k individuálnímu riziku omezily.

Hormonální substituční terapie a klimakterický syndrom

Dalším problémem, kterým se gynekolog ve spojitosti s pacientkami s karcinomem prsu zabývá, je léčba klimakterického syndromu, který se vyskytuje i u žen léčených (a vyléčených) pro karcinom mammy. Navíc terapeuticky kastrované pacientky se do iatrogeně navozené menopauzy dostávají dříve než ženy s přirozeným příchodem menopauzy. Klimakterické potíže provázejí tyto ženy léta a s rozvojem úspěšnějších léčebných onkologických postupů mají mnohem větší šanci na přežití, bohužel se všemi potížemi a komplikacemi, které s sebou klimakterický syndrom přináší. Nejde jen o vegetativní potíže (návaly, pocení) zhoršující kvalitu života a atrofizační projevy na cílových tkáních reagujících na estrogenový deficit (sliznice poševní, urologický trakt, oční projevy), ale

i o metabolické změny. Na prvním místě je to snížení kostní denzity a osteoporóza. Komplikace osteoporózy – fraktury a jejich komplikace – statisticky zapříčiňují stejný počet úmrtí jako vlastní nádorové onemocnění. Z tohoto hlediska je nutné zvažovat i dosud absolutně platnou kontraindikaci použití hormonální substituční terapie u pacientek s diagnózou karcinomu prsu a klimakterickým syndromem.

Již před několika lety došlo k průlomu absolutní kontraindikace HRT (resp. ERT) u žen s gynekologickou malignitou, kdy je tato možná za jistých předpokladů. Splněny musí být postuláty bezpečnosti a zhodnocena musí být i individuální míra rizika vyplývající z deficitu estrogenu a jeho následků a míra rizika vyplývající z rizika vlastního maligního onemocnění, resp. recidivy. Některé gynekologické malignity (Ca cervixu, vulvy) vzhledem k malé hormonální závislosti byly pokládány za relativně bezpečné pro aplikaci HRT, jiné (Ca ovarii, Ca endometrií) byly posuzovány přísněji a kritéria bezpečnosti u nich byla velmi tvrdá. Přesahuje rámec tohoto sdělení rozebírat přesná pravidla aplikace HRT, resp. ERT u pacientek s gynekologickou malignitou. Nutno jen vzpomenout, jaké polemiky byly sváděny při prosazování možnosti léčby klimakterických potíží těchto pacientek.

Mnohem složitější a kontroverznější je situace u pacientek s karcinomem prsu. Jde o orgán prokazatelně závislý na vlivu hormonů, estrogen je uznán za stimulační a proliferační faktor růstu jak nenádorové, tak i nádorové prsní tkáně. Je promotorem nádorového bujení. Jistě ne jediný. Navíc při vědomí existence estrogenových hormonálních receptorů, jejich funkčnosti, nejasném vlivu progesteronového receptoru plus efekt dalších vazebných míst a charakteristik nádorových buněk je velice obtížné hlavně v individuální rovině najít zatím jednotný systém v doporučení či zákazu aplikace hormonální substituční terapie. V současné době se nedoporučuje pacientkám s karcinomem prsu a klimakterickými potížemi konvenční hormonální substituční terapie. Dosud byly

aplikovány na pacientky s karcinomem prsu závěry klinických studií testující hormonální preparáty u žen bez nádoru a výstup popisující riziko Ca mammae byl spíše vedlejším produktem. Stav se pokusila prolomit studie LIBERATE, prováděná v letech 2002–2007, která testovala nekonvenční preparát tibolon při léčbě klimakterického syndromu pacientek s karcinomem prsu v remisi. Preparát byl vybrán pro své unikátní vlastnosti – nestimuluje prsní ani endometrální tkáň, což bylo prokázáno v experimentu. Bohužel výběr probandek do studie byl zatížen primárně fatální chybou, kdy nebyly brány v úvahu prognostické faktory jako grading, exprese HER 2/neu receptoru ani další. Závěry a výsledky celosvětové multicentrické studie vyzněly nejednoznačně a ani na jejich globálních výsledcích nelze postulát o kontraindikaci HRT, tedy i tibolonu zrušit, i když lokální výsledky dílčích účastnických center měřené počtem recidiv u vhodně zvolených pacientek byly více než slibné.

V každém případě, pokud je nutná a indikovaná hormonální substituční terapie, kdy potíže a rizika klimakterického syndromu výrazně snižují kvalitu života pacientky a převažují nad individuálně vyhodnoceným rizikem ze strany malignity, vždy se jedná o postup zcela nstandardní a pacientka o něm musí být informována. Přísně individuální aplikace této terapie, nejspíše nekonvenčním preparátem (tibolon), případně méně účinnými fytoestrogeny a přírodními volně dostupnými preparáty, musí být prováděna zkušeným onkogynekologem ve spolupráci s onkologem, který vede terapii či follow up pacientky s karcinomem prsu.

Závěr

Karcinom prsu je možné v širším slova smyslu pokládat za civilizační chorobu, daň našemu „western life style“. Posuzujeme-li epidemiologii této choroby, pak její prevalence, incidence i mortalita z ní činí problém medicínský, etický, společenský i ekonomický. Pouze multimodální přístup k prevenci, diagnostice a terapii může situaci postupně zlepšovat.

Literatura

1. Buzdar A, Chlebowski R, Cuzik J, et al. Defining the role of aromatase inhibitors in the adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8): 1575–1585.
2. Bouda J, Štěpán J, Svoboda T, et al. Sledování pacientek léčených tamoxifenem pro karcinom prsu. *Praktická gynekologie* 2006; 10(2): 60–63.
3. Lech M, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, September 2006; 11(3): 162–168.
4. Ingle J, Dowsett M. *Advances in Endocrine Therapy of Breast Cancer*. Library of Congress Cataloging – in-Publication Data, Canada, 2004.
5. Rayter Z, Mansi J. *Medical Therapy of Breast Cancer*, Cambridge University Press, 2003.
6. Kult D, Svoboda B, Havráňková A. Patologie endometria u postmenopauzálních pacientek s karcinomem prsu léčených tamoxifenem. *Praktická gynekologie* 2004; 3: 39–41.
7. Ansbacher R, Advincula A. Endometrial polyp secondary to tamoxifen therapy. *Fertility and Sterility* 2003; 80(1): 216–217.
8. Vosse M, Renard F, Coibion M, et al. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 101: 58–63.
9. Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Effects of Adjuvant Tamoxifen on the Endometrium in Postmenopausal Women With Breast Cancer: A Prospective Long-Term Study Using Transvaginal Ultrasound. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(20): 3464–3470.
10. Andia D, Lafuente P, Matorras R, et al. Uterine side effects of treatment with tamoxifen. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 92: 235–240.
11. Žaloudík J. Aktuální témata hormonální regulace nádorového růstu. 6th International Congress on Hormones and Cancer, Jerusalem, Israel, 1999: 5–9.
12. Juneja M, Jose R, Kekre AN, et al. Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002; 76: 279–284.
13. Hann L, Gretz E, Bach A, et al. Sonohysterography for Evaluation of the Endometrium in Women Treated with Tamoxifen. *American Journal of Radiology* 2001; 177: 337–342.
14. Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, et al. Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2001; 75: 257–262.
15. Donát J. Současný pohled na hormonální léčbu po menopauze. *Klimakterická Medicina* 2010; 1(15): 5–9.

MUDr. Marie Bendová, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN KV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
Bendova.Marie@seznam.cz