

Wojciech Leppert¹, Alina Strąg-Lemanowicz²

¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Medycyny Paliatywnej Szpitala Specjalistycznego w Pile

Rola leczenia hormonalnego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

The role of hormone therapy in patients with advanced cancer

Streszczenie

U większości pacjentów w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej dochodzi do rozsiewu i w konsekwencji do wystąpienia licznych objawów, co stanowi podstawę do rozważenia leczenia systemowego (chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii, leczenia celowanego). Najczęstsze wskazania do hormonoterapii obejmują chorych na nowotwory, których wzrost uzależniony jest od estrogenów (rak piersi) i progestagenów (rak błony śluzowej trzonu macicy) u kobiet i od testosteronu u mężczyzn (rak gruczołu krokowego). Zmniejszenie oddziaływania czynników hormonalnych na komórki nowotworu można uzyskać poprzez zahamowanie syntezy hormonów płciowych, podając analogi czynnika uwalniającego hormon lutropowy w przysadce mózgowej (goserelina, leuprorelina), blokując syntezę obwodową (inhibitory enzymu aromatazy) lub ograniczając bezpośredni wpływ obwodowy hormonów płciowych na receptory znajdujące się na komórkach nowotworu (antyestrogeny, antyandrogeny).

W przeciwieństwie do chemioterapii, która powoduje liczne działania niepożądane, leczenie hormonalne jest znacznie lepiej tolerowane i często kontynuowane do końca życia chorych. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach hormonoterapii, do których zaliczane są późniejsza odpowiedź terapeutyczna, działania niepożądane i interakcje lekowe. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie hormonalne, u chorych w dobrym stanie ogólnym rozważyć należy inne rodzaje leczenia systemowego, najczęściej chemioterapię. U niektórych pacjentów, zwłaszcza w przypadku pojedynczej lokalizacji ogniska pierwotnego lub przerzutu nowotworu rozważyć należy leczenie miejscowe: radioterapię lub interwencję chirurgiczną. Umiejętne wykorzystanie leczenia onkologicznego pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia objawowego i spowolnienie dynamiki rozwoju nowotworu, a w konsekwencji poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. W artykule omówiono najczęstsze wskazania do leczenia hormonalnego, ponadto zwrócono uwagę na korzyści hormonoterapii dla chorych, działania niepożądane i interakcje lekowe.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1: 30–38

Słowa kluczowe: hormonoterapia, leczenie, zaawansowana choroba nowotworowa

Abstract

In majority of cancer patients in an advanced stage of the disease dissemination develop and in consequence numerous symptoms appear that may be indication for systemic treatment (chemotherapy, hormone, molecular and cytokines therapies). The most frequent indication for palliative hormone therapy comprises

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Wojciech Leppert
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Osiedle Rusa 25A, 61–245 Poznań
tel./faks: 61 8738 303
e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1, 30–38
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

patients whose tumours growth depend on hormones: estrogens and progestogens in females with breast cancer and uterus cancer and testosterone in males with prostate cancer. A decrease of the impact of hormones on tumour cells may be achieved through the inhibition of the formation of sex hormones when administering analogues of releasing hormones of the luteinizing hormone (goserelin, leuprorelin) and aromatase inhibitors or through a direct inhibition of the peripheral hormone influence on tumour cells receptors (antyestrogenes, antyandrogenes).

In contrast to chemotherapy which induces many adverse effects hormone therapy is much better tolerated and often continued until the end of patients' life. However, several limitations of hormone therapy should be kept in mind such as a delayed therapeutic response, possible drug interactions and adverse effects. In case of a lack of response to hormone treatment provided patients are in a good general condition and willing to undertake therapy other methods of systemic treatment most commonly chemotherapy may be considered. In the case of a single tumour location surgery or radiotherapy may be considered. A skilful use of oncology treatment allows enhancing effectiveness of symptomatic treatment and slowing down tumour progression and in consequence improving quality of life and prolong survival of advanced cancer patients. In this article the most frequent indications for hormone therapy of advanced cancer patients were discussed; attention was paid to adverse effects drug interactions and benefits for patients.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1: 30–38

Key words: hormone therapy, treatment, advanced cancer

Wstęp

Leczenie hormonalne nowotworów polega na usunięciu źródeł hormonów lub uniemożliwieniu ich działania na komórki guza, co pozwala na zahamowanie rozwoju procesu nowotworowego u pacjentów z rozpoznaniem nowotworów hormonozależnych. Do grupy tej zalicza się przede wszystkim nowotwory piersi i trzonu macicy u kobiet oraz nowotwory gruczołu krokowego u mężczyzn [1–3]. Rozwój wymienionych nowotworów odbywa się pod wpływem działania określonych hormonów (estrogenów w raku gruczołu piersiowego i błony śluzowej trzonu macicy, androgenów w raku gruczołu krokowego). Leczenie hormonalne może mieć charakter uzupełniający po zabiegu operacyjnym. W sytuacji choroby uogólnionej leczenie hormonalne jest stosowane z założeniem spowolnienia tempa rozwoju choroby i poprawy skuteczności leczenia objawowego. W celu sprawdzenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na hormonoterapię, wskazane jest, aby przed leczeniem wykonać oznaczenie receptorów hormonalnych w komórkach nowotworu. Zaletą leczenia hormonalnego w zaawansowanej chorobie nowotworowej jest niewielka toksyczność, natomiast wadą stosunkowo długi czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. Hormonoterapia jest zazwyczaj lepiej tolerowana i powoduje mniej działań niepożądanych, w porównaniu do wielolekowej chemioterapii.

Rak piersi

Zarówno u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jak i w przypadku rozsiewu choroby, zna-

czącą rolę odgrywa leczenie hormonalne i chemiczne. Celem terapii systemowej jest łagodzenie objawów rozwoju nowotworu, ponadto leczenie może doprowadzić do remisji ognisk przerzutowych, wydłużenia czasu i poprawy jakości życia. Stosując chemioterapię u pacjentek w stadium rozsiewu choroby można uzyskać, w zależności od zastosowanego leku, odsetek odpowiedzi obiektywnych od 20% do 70%, przy czym czas do progresji choroby wynosi średnio 8–12 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wynosi 18–24 miesięcy.

W pierwszej kolejności należy rozważyć hormonoterapię, która z uwagi na mniej nasilone objawy niepożądane, jest zwykle lepiej tolerowana przez chore. Zastosowanie leczenia hormonalnego uwarunkowane jest obecnością receptorów steroidowych (estrogenowych i/lub progesteronowych) na powierzchni komórek nowotworu. W hormonoterapii rozsialego raka piersi stosuje się antyestrogeny (tamoksyfen), inhibitory aromatazy — niesterydowe: anastrozol, letrozol, sterydowe: eksemestan, fulwestrant, ablację jajników metodą farmakologiczną, stosując analogi LH-RH (hormonu uwalniającego hormon luteinizujący) lub chirurgiczną oraz progestageny (octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu). W tabeli 1. przedstawiono leki hormonalne stosowane u chorych z rakiem piersi [4]. Stosując tamoksyfen w leczeniu choroby rozsianej średni czas do progresji wynosi 6 miesięcy. U chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie tamoksyfenem, średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosi 12–18 miesięcy.

Rozwój raka gruczołu piersiowego pobudzają estrogeny, stąd leczenie hormonalne polegające na usunięciu źródeł ich wytwarzania lub na zmniejszeniu oddziaływania estrogenów na tkankę guza. Leczenie

Tabela 1. Leki hormonalne stosowane w leczeniu raka piersi [5]

Lek	Dawkowanie
Tamoksyfen	20 mg codziennie doustnie
Anastrozol	1 mg codziennie doustnie
Letrozol	2,5 mg codziennie doustnie
Eksemestan	25 mg codziennie doustnie
Goserelina	3,6 mg, co 28 dni podskórnie
Leuprorelina	11,25 mg, co 3 miesiące podskórnie lub domięśniowo
Fulwestrant	500mg, co 28 dni domięśniowo (pierwsze 2 dawki nasycające co 14 dni)
Octan megestrolu	160 mg codziennie doustnie
Octan medroksyprogesteronu	500–1000 mg codziennie doustnie

hormonalne znalazło zastosowanie, zarówno w terapii zaawansowanego raka piersi, jak i w leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny. Wskazaniem do hormonoterapii chorych z uogólnionym rakiem piersi jest powolny przebieg nowotworu, obecność receptorów steroidowych w komórkach guza i brak objawów związanych z zajęciem narządów trzewnych (płuca, wątroby, mózgu) [5]. W tym ostatnim przypadku, gdy nowotwór rozwija się dynamicznie i nie stwierdza się receptorów steroidowych w komórkach guza, należy rozważyć możliwość zastosowania chemioterapii skojarzonej z leczeniem celowanym w przypadku nowotworów HER2 dodatnich. Decyzja o rodzaju leczenia powinna być podjęta indywidualnie, w zależności od wspomnianych czynników oraz od woli chorej.

Rodzaj paliatywnej hormonoterapii zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnej pacjentki. Wybór kolejnych linii paliatywnego leczenia hormonalnego zależy od wcześniej stosowanych leków w leczeniu uzupełniającym. Stosowanie II i III linii leczenia jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy uzyskano satysfakcjonującą odpowiedź lub długotrwałą stabilizację po leczeniu hormonalnym I linii. U chorych, u których stwierdza się pierwotną oporność na hormonoterapię — progresja przed upływem 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia — należy rozważyć inną metodę leczenia systemowego.

Metodą hormonalnego leczenia choroby rozsiaanej u kobiet w wieku przed menopauzalnym powinna być w pierwszej kolejności kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna, skojarzona z leczeniem antyestrogenami — tamoksyfenem, a w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania, z inhibitorami aromatazy — anastrozolem i letrozolem. U chorych w wieku po menopauzalnym, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, zaleca

się w leczeniu I linii niesterydowe inhibitory aromatazy (IA): anastrozol i letrozol. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosi ogółem 30% (u chorych z dodatnim receptorem estrogenowym 40–70%, z ujemnym receptorem poniżej 10%). W badaniach porównujących skuteczność tamoksyfenu i IA, przy medianie czasu obserwacji 18,5 miesiąca, uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi dla IA 29%, a medianę czasu do progresji 10,7 miesiąca.

Leczenie hormonalne kolejnych linii jest stosowane głównie u pacjentek po menopauzie. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się niesterydowe inhibitory aromatazy: fulwestrant i eksemestan, jak również tamoksyfen, jeśli nie był wcześniej stosowany, rzadziej pochodne progesteronu (octan megestrolu i medroksyprogesteronu). Skuteczność wymienionych leków jest podobna (uzyskiwane odsetki odpowiedzi wynoszą 17–22%, a mediana czasu odpowiedzi ok. 5,5 miesiąca), dlatego nie ustalono do tej pory optymalnej sekwencji paliatywnej hormonoterapii, a wybór zależy w dużej mierze od stanu klinicznej pacjentki, chorób towarzyszących i przewidywanych powikłań stosowanego leczenia. Poniżej omówiono poszczególne rodzaje leczenia hormonalnego.

Kastracja

Wskazaniem do jej przeprowadzenia jest guz piersi u chorej w wieku przed menopauzalnym, zwłaszcza do 35. roku życia. Najczęściej wykonuje się zabieg operacyjny (kastrację chirurgiczną), co pozwala na uzyskanie szybkiego obniżenia poziomu estrogenów. Innym sposobem postępowania jest kastracja radiologiczna, która polega na napromienianiu jajników niską dawką (15 Gy), jednak obecnie ta metoda leczenia jest rzadko stosowana. Obniżenie poziomu estrogenów następuje wówczas wolniej.

Nowszą metodą leczenia jest kastracja farmakologiczna, która polega na podawaniu analogów gonadoliberyny LH-RH: gosereliny, busereliny, leuproreliny, triptoreliny i innych leków z tej grupy. Powodują one efekt kastracyjny poprzez unieczynnienie receptorów dla LH-RH w przysadce mózgowej. Najczęściej stosowaną goserelinę podaje się w iniekcjach drogą podskórną co 28 dni. Remisję obserwuje się u 20–40% chorych przez średni okres 10–14 miesięcy, niezależnie od sposobu kastracji. Leczeniu towarzyszą objawy wypadowe (uderzenia gorąca, labilność emocjonalna). Należy o tym fakcie poinformować chorą przed planowanym leczeniem [6].

Antyestrogeny

Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest tamoksyfen. Jest to związek niesteroidowy, którego mechanizm działania polega na blokowaniu wiązania

estrogenu z receptorami w komórkach nowotworowych i hamowaniu proliferacyjnego działania estrogenu. Ponadto lek zwiększa aktywność komórek typu NK (*natural killers*), obniża produkcję insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), zwiększa wydzielanie transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor-beta*), który hamuje proliferację komórek. Zahamowanie wzrostu guza wynika z zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G₀/G₁.

Tamoksyfen wykazuje słabe działanie estrogenowe: hamuje osteoporozę i obniża poziom cholesterolu w surowicy krwi. Do objawów ubocznych najczęściej występujących podczas leczenia tamoksyfenem należą uderzenia gorąca, upławy, rzadko zaburzenia krzepowatości i hiperkalcemia. Dawka tamoksyfenu wynosi zwykle 20 mg dziennie. Tamoksyfen jest lekiem aktywnym u kobiet w wieku po menopauzalnym oraz w wieku przed menopauzalnym. Lek podawany jest wówczas zamiast przeprowadzenia kastracji, przy czym skuteczność obu metod jest podobna. Odsetek odpowiedzi podczas leczenia tamoksyfenem zależy od obecności receptorów w komórkach nowotworowych, przy dodatnim receptorze estrogenowym i progesteronowym może wynosić 50–60%, przy braku receptorów poniżej 10%. Średni czas trwania remisji wynosi 9–12 miesięcy. Stosując tamoksyfen należy pamiętać, że jednocześnie stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (paroksetyna, fluoksetyna), które hamują aktywność enzymu CYP2D6, zmniejsza skuteczność leczenia hormonalnego [7]. Mimo iż leczenie tamoksyfenem jest na ogół dobrze tolerowane, to zdarzają się objawy niepożądane, do których należą zaburzenia miesiączkowania, rozwój torbieli jajników u pacjentek przed menopauzalnych, rzadziej nudności, uderzenia gorąca, upławy, wysypki skórne. Należy również pamiętać o wzroście ryzyka powikłań krzepowatości, możliwości retinopatii i zaćmy. Najpoważniejszym powikłaniem terapii tamoksyfenem jest wzrost ryzyka zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy. Każdej pacjentce leczonej tamoksyfenem zaleca się kontrolę ginekologiczną minimum raz w roku, z oceną grubości błony śluzowej trzonu macicy. Nadal prowadzone są badania nad innymi antyestrogenami: toremifenem, droloksyfenem, raloksyfenem i idoksyfenem, arzoksyfenem, jednak dotychczas nie wykazano ich wyższości nad tamoksyfenem. Toremfifen wykazuje krzyżową oporność z tamoksyfenem, zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy i możliwy jest do zastosowania tylko w przypadku rozsiewu. Raloksyfen został wprowadzony, jako lek stosowany w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju osteoporozy, jednak obecnie brakuje danych pozwalających na jego stosowanie w leczeniu raka piersi.

Inhibitory aromatazy

Leki z tej grupy stosowane są u chorych w wieku po menopauzalnym. Efekt przeciwnowotworowy jest wynikiem hamowania aromatazy — enzymu biorącego udział w przekształcaniu androstendionu w estron. U kobiet w wieku po menopauzalnym proces ten zachodzi w tkance tłuszczowej, skórze, mięśniach, wątrobie, komórkach podścieliska piersi i w samej tkance nowotworowej. W nadnerczach dochodzi do zahamowania konwersji cholesterolu w pregnenolen — prekursora androstendionu.

Najstarszym przedstawicielem tej grupy leków, obecnie niestosowanym, jest aminoglutetymid, podawany w dawce 2 razy dziennie po 250 mg. Aminoglutetymid obniża stężenie sterydów nadnerczowych w surowicy krwi, dlatego podawany jest razem z hydrokortyzonem w dawce 30 mg dziennie, co hamuje zwiększone wydzielanie ACTH, wynikające z zahamowania czynności kory nadnerczy. U części chorych leczonych aminoglutetymidem dochodzi do obniżenia poziomu hormonów tarczycy, ponadto lek ten powoduje przyspieszenie metabolizmu. Niekiedy podaje się aminoglutetymid w dawce 250 mg dziennie bez stosowania hydrokortyzonu. Lek stosuje się w stopniowo zwiększanych dawkach, z powodu skracania okresu półtrwania w surowicy krwi. Do najczęstszych objawów niepożądanych występujących podczas podawania aminoglutetymidu należą wysypki, zawroty głowy, nudności, senność, ataksja.

Do nowszych, działających wybiórczo leków z grupy inhibitorów aromatazy należą związki sterydowe, pochodne androstendionu, które w sposób nieodwracalny łączą się z miejscem receptorowym enzymu i w ten sposób blokują działanie aromatazy [8]. Zalicza się do nich: formestan, eksemestan i atemestan [9]. Do drugiej grupy należą leki niesterydowe, pochodne imidazolowe: letrozol, anastrozol, worozol i fadrozol. Leki te powodują wybiórcze hamowanie aromatazy, poprzez blokadę reduktazy cytochromu P-450 [10]. Obie grupy leków nie wpływają na syntezę glikokortykoidów kory nadnerczy, stąd obciążone są mniejszą toksycznością niż aminoglutetymid. Wykazano wyższą skuteczność leczenia letrozolem w dawce 2,5 mg dziennie od aminoglutetymidu, podawanego w dawce 500 mg dziennie z suplementacją glikokortykoidem, w hormonoterapii drugiego rzutu. Odsetki odpowiedzi wynosiły odpowiednio 19,5% i 12,4%, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 21 i 14 miesięcy, mediana czasu całkowitego przeżycia 28 i 20 miesięcy ($p = 0,002$). Częstość występowania wszystkich objawów niepożądanych wynosiła odpowiednio 33% i 46% [11]. W porównaniu z tamoksyfenem, u pacjentek otrzymujących inhibitory aromatazy rzadziej występują objawy wypadowe i powikłania

Tabela 2. Kryteria kwalifikacji chorych na raka piersi do leczenia hormonalnego lub cytostatykami [10]

Cecha	Leczenie hormonalne	Leczenie cytostatykami
1. Wzrost guza	Powolny	Szybki
2. Okres bez objawów nowotworu	Ponad 2 lata	Do 2 lat
3. Receptory steroidowe	Obecne	Brak
4. Lokalizacja zmian	Tkanki miękkie, układ kostny	Narządy trzewne
5. Wiek chorej	Starszy	Młody
6. Stan menopauzalny	Pomenopauzalny	Przedmenopauzalny
7. Odpowiedź na poprzednie leczenie hormonalne	Remisja	Brak remisji

zakrzepowo-zatorowe, częściej obserwuje się natomiast powikłania kostne związane z przyspieszoną osteoporozą (ból kostny), stąd zalecane jest równoczesne podawanie preparatów wapnia i witaminy D3.

Progestageny

Mechanizm działania tej grupy leków nie został w pełni poznany. Powodują one zmniejszenie syntezy receptorów estrogenowych, przyspieszają rozpad estrogenów oraz ich mniejszą zdolność łączenia się z receptorami, hamują proces aromatyzacji androgenów w estrogeny. Być może wykazują bezpośredni wpływ na receptory progesteronowe. Leki te wykazują działanie anaboliczne. Do najczęściej stosowanych preparatów z tej grupy należą octan megestrolu, podawany w dawce 160 mg dziennie oraz octan medrokyprogesteronu, stosowany najczęściej w dawce 500 mg na dobę. Leki zwykle podaje się drogą doustną, ponieważ długotrwałe podawanie drogą domięśniową może spowodować ropnie pośladków i niepotrzebne cierpienie chorych. Do najczęstszych objawów niepożądanych podczas stosowania octanu megestrolu należą: przyrost masy ciała, krwawienia z dróg rodnych, obrzęki, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. Do objawów niepożądanych związanych z leczeniem octanem medrokyprogesteronu zalicza się przyrost masy ciała, drżenia mięśniowe, obrzęki, objawy zespołu Cushinga, powikłania zakrzepowo-zatorowe i uderzenia gorąca.

Skuteczność progestagenów jest porównywalna z efektami tamoksyfenu, przy czym leki te podawane są najczęściej u chorych z progresją po leczeniu antyestrogenami. U chorych, u których obserwowano odpowiedź podczas terapii tamoksyfenem, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie progestagenami wynosi ok. 16%, a mediana przeżycia całkowitego 21,5 miesiąca. W przypadku braku odpowiedzi na antyestrogeny, remisja występuje u kilku procent chorych. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji jest większe u chorych z obecnymi receptorami hormonalnymi w komórkach nowotworowych.

Rak piersi jest nowotworem wrażliwym na wiele cytostatyków. W stadium rozsiewu choroby, zaleca się

dwa rodzaje postępowania: chemioterapię lub hormonoterapię. Wybór sposobu leczenia zależy od kilku czynników. Chemioterapię stosuje się w przypadku nowotworu bez ekspresji receptorów steroidowych, z szybką progresją choroby i z przerzutami do narządów mięszszowych (płuca, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego) i przy braku efektu hormonoterapii [12]. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia hormonalnego lub cytostatykami zebrano w tabeli 2 [13–15]. Istotną rolę odgrywa opinia samej chorej, dotycząca proponowanego leczenia cytostatykami. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu chemicznym należy uwzględnić schorzenia współistniejące, a także stan sprawności chorej. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na fakt, że korzyści z chemioterapii odnoszą najczęściej chore w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1, Karnofsky > 70%) [16]. U chorych w gorszym stanie sprawności należy raczej zrezygnować z leczenia cytostatykami, natomiast korzystniejsze wyniki pozwala osiągnąć hormonoterapię, która jest obciążona znacznie mniejszą toksycznością [17]. U chorych z nadekspresją receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych stosuje się przeciwciała monoklonalne trastuzumab, skierowane przeciwko temu receptorowi, podawane samodzielnie, bądź w skojarzeniu z cytostatykami lub inhibitorami aromatazy [18]. U chorych z dodatnim receptorem HER2 i progresją po leczeniu trastuzumabem, w II linii leczenia można zastosować lapatynib, zalecany szczególnie w skojarzeniu z kapecytabiną [10].

Rak błony śluzowej trzonu macicy

Rak błony śluzowej trzonu macicy należy do nowotworów hormonozależnych — estrogenozależnych. Najczęściej dotyczy kobiet, u których występuje stała ekspozycja na estrogeny, bez następowego działania gestagennego, zazwyczaj nowotwór występuje w wieku po menopauzalnym. Czynniki ryzyka zachorowania są otyłość, nadciśnienie i cukrzyca. U chorych otyłych występuje znaczne nasilenie aromatyzacji androgenów do estrogenów. Estrogeny stymulują insulinopodobne czynniki wzrostu oraz transportujące

je białka. Hormonoterapia jest stosowana w zaawansowanym raku trzonu macicy — najczęściej podaje się progestageny (octan medroksyprogesteronu lub octan megestrolu, kapronian hydroksyprogesteronu), octan cyproteronu bądź tamoksyfen [19].

Najczęściej stosowane są progestageny. Ich działanie antyproliferacyjne dokonuje się poprzez hamowanie syntezy receptora estrogenowego, hamowanie ekspresji DNA oraz blokowanie gonadotropin. Odpowiedź na leczenie gestagenami jest lepsza u chorych z nowotworem wysoko zróżnicowanym. W pierwszym etapie leczenia stosuje się wysokie dawki progestagenów, które wynoszą 500–1000 mg dziennie. Po 12 tygodniach leczenia podaje się dawkę podtrzymującą, zazwyczaj 500–1000 mg na tydzień, co najmniej przez rok. Leczenie progestagenami powoduje szereg objawów niepożądanych między innymi przyrost masy ciała, obrzęki, powikłania zakrzepowo-zatorowe, bóle głowy, niekiedy duszność. U chorych leczonych octanem megestrolu zaleca się okresową kontrolę glikemii (możliwość wzrostu poziomu glukozy). Z powyższych powodów rola progestagenów jest dość ograniczona.

Leczenie hormonalne stosuje się w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM (nacieku pęcherza lub jelita bądź przerzutów odległych do węzłów chłonnych pachwinowych). Niekiedy podaje się równocześnie progestageny z tamoksyfenem i z cytostatykami. W leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy stosowana jest również chemioterapia. Leczenie cytostatykami pozwala na uzyskanie zwykle krótkotrwałych remisji, przy czym obarczone jest znacznie większą toksycznością, niż hormonoterapia. Do najczęściej stosowanych leków w monoterapii zaliczane są paklitaksel, doksorubicyna i karboplatyna. Uznane schematy leczenia stanowią połączenia pochodnych platyny z paklitaksellem lub doksorubicyną. Do starszych schematów niekiedy nadal stosowanych zaliczane są PAC (cisplatyna, doksorubicyna i cyklofosfamid) oraz cisplatyna, etopozyd i 5-fluorouracyl, które pozwalają na uzyskanie 27–54% odpowiedzi (w tym 14% remisji całkowitych) [20]. U pacjentek z zaawansowanym nowotworem skuteczne (stabilizacja lub remisja u większości leczonych chorych) może być połączenie octanu megestrolu z tamoksyfenem i karboplatyną [21].

Niekiedy w przypadku progresji po okresie remisji, uzyskanej podczas leczenia progestagenami, stosowane są antyestrogeny (tamoksyfen). Lek powoduje indukcję syntezy receptorów progesteronowych, których liczba ulega zmniejszeniu podczas długotrwałego podawania progestagenów. Do innych, rzadziej stosowanych leków hormonalnych należą inhibitory aromatazy (aminoglutetymid) oraz analogi gonadoliberyn [22].

Rak gruczołu krokowego

Hormonoterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego. Jej celem jest obniżenie stężenia we krwi testosteronu i aktywnego metabolitu — dihydrotestosteronu (DHT), bądź zablokowanie receptorów androgenowych w komórkach nowotworu. Aby osiągnąć pierwszy cel, najczęściej podawane są leki z grupy analogów LH-RH lub rzadziej, wykonywany jest zabieg obustronnej orchidektomii. Blokadę receptorów androgenowych zapewnia podanie antyandrogenów niesterydowych: bikalutamidu, flutamidu i nilutamidu lub steroidowych — octanu cyproteronu. Rzadko stosuje się obie metody leczenia równocześnie, ze względu na brak jednoznacznych dowodów na wydłużenie czasu przeżycia, możliwe bardziej nasilone działania niepożądane i pogorszenie jakości życia leczonych chorych [23].

Leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego pozwala na uzyskanie poprawy jakości życia i jego wydłużenie, a u niektórych chorych na przeżycie kilku, a nawet kilkunastu lat bez objawów choroby. Hormonoterapia jest stosowana, jako leczenie uzupełniające zabieg operacyjny lub radioterapię, a także w leczeniu choroby rozsianej. Celem leczenia hormonalnego jest obniżenie poziomu androgenów we krwi lub zablokowanie ich działania na poziomie komórki nowotworowej. Najprostszym sposobem obniżenia poziomu androgenów jest zabieg operacyjny wycięcia obu jąder, co powoduje obniżenie testosteronu we krwi o około 95%. Zaleca się wykonanie orchidektomii pod torebkowej, ponieważ zachowane zostają torebki i najądrza w mosznie. Wadą kastracji chirurgicznej jest fakt, iż stanowi dla chorego znaczny uraz psychiczny. Leczenie to zwykle przeprowadza się u starszych chorych, obciążonych schorzeniami układu krążenia, u których leczenie estrogenami nie będzie możliwe [24].

Innym sposobem hormonalnego leczenia raka stercza jest kastracja farmakologiczna, wywołana analogami LH-RH. Jej celem jest zahamowanie produkcji testosteronu, bez konieczności usuwania jąder. Efekt ten można uzyskać stosując analogi LH-RH lub rzadziej estrogeny. Produkowany w podwzgórzu LH-RH powoduje uwalnianie z przedniego płata przysadki mózgowej hormonu luteinizującego (LH), który z kolei pobudza produkcję testosteronu przez komórki Leydiga w jądrach, gdzie powstaje 95% testosteronu. Pozostałe 5% androgenów jest produkowane w nadnerczach. Aktywny testosteron (zdolny do przenikania przez błonę komórkową do cytoplazmy komórek stercza) jest niezwiązany z białkami i stanowi ok. 2% całej puli testosteronu. W komórkach stercza

testosteron i androgeny nadnerczowe pod wpływem 5-alfa-reduktazy ulegają przemianie do DHT, który wiąże się z cytoplazmatycznym receptorem androgenowym. Następnie kompleks ten przenika do jądra komórkowego, zwiększa syntezę białek i powoduje wzrost komórki.

Podawanie analogów LH-RH powoduje zablokowanie receptorów dla LH-RH w przysadce mózgowej, co wywołuje zahamowanie produkcji LH, a w konsekwencji zmniejszenie produkcji testosteronu w jądrach. Bezpieczne, choć kosztowne, leczenie analogami LH-RH stosowane jest u chorych, którzy nie wyrazili zgody na orchidektomię i u których przeciwwskazane jest podawanie estrogenów. Najczęściej stosowane są preparaty o przedłużonym działaniu podawane co 28 dni bądź co 3 miesiące lub co 6 miesięcy. Po zakończeniu leczenia czynność hormonalna przysadki powraca do normy. Wyniki hormonoterapii przy zastosowaniu analogów LH-RH są porównywalne do uzyskanych podczas innych rodzajów leczenia hormonalnego. Korzystne efekty leczenia hormonalnego obserwuje się u 60–80% chorych. Średni czas poprawy po leczeniu hormonalnym utrzymuje się przez okres 18–30 miesięcy, po którym zwykle następuje progresja choroby spowodowana repopulacją komórek zależnych od androgenów. Czynnikiem, który w dużym stopniu decyduje o odpowiedzi na leczenie hormonalne, jest obecność lub brak receptorów hormonalnych w komórkach guza. Obecność receptora hormonalnego powoduje, że odpowiedź terapeutyczna występuje u 80% chorych, przy jego braku regresję guza obserwuje się u 20% pacjentów.

Pierwszymi lekami hormonalnymi stosowanymi w leczeniu raka stercza były estrogeny. Powodują one obniżenie poziomu testosteronu przez zahamowanie uwalniania LH-RH z podwzgórza, co z kolei hamuje uwalnianie LH z przysadki. Ponadto estrogeny konkurują z testosteronem w dostępie do 5-alfa-reduktazy i receptorów androgenowych, co zmniejsza produkcję DHT i jego wykorzystanie przez komórkę raka stercza. Estrogeny wpływają na komórki Leydiga i zwiększają poziom nieaktywnego testosteronu, związanego z białkami osocza. Do częstych powikłań terapii estrogenami, które spowodowały, iż obecnie leki z tej grupy są rzadko stosowane, należy zaliczyć zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (zatory, zakrzepy, nadciśnienie, zawał mięśnia sercowego), ginekomastię, upośledzenie czynności wątroby. Przeciwwskazania do stosowania estrogenów obejmują niewydolność krążenia, miażdżycę, nadciśnienie i chorobę niedokrwienną serca. Najczęściej stosowanym lekiem jest niesteroidowy estrogen — dietylstylbestrol, podawany w dawce 3 mg dziennie drogą doustną.

Do leków hormonalnych często stosowanych w raku stercza należą antyandrogeny. Przedstawicielem tej grupy jest flutamid, niesteroidowy antyandrogen, podawany w dawce 3 razy dziennie po 250 mg. Lek ten współzawodniczy z DHT o miejsce receptorowe w komórce raka gruczołu krokowego, blokuje powstanie kompleksu DHT-receptor. Podobne efekty wywiera nowszy lek z tej grupy — bikalutamid, który działa 4-krotnie silniej od flutamidu, posiada korzystny profil objawów niepożądanych, a dzięki długiemu okresowi półtrwania (ok. 6 dni) podawany jest raz dziennie. Podobny mechanizm działania do antyandrogenów wykazuje octan cyproteronu. Oprócz blokowania powstawania kompleksu receptor-DHT, lek zmniejsza wydzielanie gonadotropiny przysadkowej. Dochodzi wówczas do zmniejszenia poziomu testosteronu, obserwowanego po kastracji chirurgicznej oraz do zahamowania działania androgenowego testosteronu. Octan cyproteronu podawany jest najczęściej drogą doustną, w dawce 2 razy dziennie po 100 mg.

Nie zaleca się łączenia analogów LH-RH z antyandrogenami (np. flutamidem), ponieważ w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano poprawy skuteczności wspomnianego postępowania. Jedynie równoczesne podawanie analogów LH-RH i bikalutamidu spowodowało poprawę wyników leczenia, jednak obserwacje te mają charakter wstępny i wymagają potwierdzenia w dalszych kontrolowanych badaniach klinicznych.

W przypadku niepowodzeń, zmiana leczenia hormonalnego pozwala na uzyskanie poprawy u niewielkiej liczby chorych. W takiej sytuacji niekiedy podejmuje się próbę podawania estramustyny. Środek ten stanowi połączenie estradiolu z nitrogranulogenem. Połączenie to pozwala na uzyskanie wysokiej skuteczności (blisko 90% odpowiedzi) u chorych nieleczonych uprzednio hormonalnie, natomiast po wyczerpaniu możliwości leczenia hormonalnego, krótkotrwałe remisje można uzyskać u 7% chorych.

Odrębną metodą postępowania stanowi podawanie innych leków hamujących nadnerczową syntezę androgenów na przykład glikokortykoidów czy ketokonazolu, co zazwyczaj przynosi krótkotrwałą poprawę [25]. Hormonoterapia raka gruczołu krokowego jest uważana za leczenie dość bezpieczne, choć znane są dość liczne powikłania leczenia hormonalnego, głównie otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, objawy wypadowe, andropauza, spadek libido, impotencja. Zazwyczaj po 2–3 latach leczenia hormonalnego następuje progresja choroby, wówczas rozpoznawany jest rak prostaty oporny na kastrację i u niektórych pacjentów stosowana jest chemioterapia. Lekami aktywnymi są docetaksel i mitoksantron, a w II linii leczenia kabazytaksel.

Ponieważ nowotwór gruczołu krokowego dotyczy zwykle pacjentów w podeszłym wieku, kwalifikacja do chemioterapii powinna być szczególnie ostrożna. Pacjenci z progresją po leczeniu docetaksemem mogą być kwalifikowani do leczenia nowymi lekami hormonalnymi: abirateronem (inhibitor CYP17 hamuje syntezę androgenów w jądrach, nadnerczach i komórkach nowotworu) oraz enzalutamidem (antagonistą receptora androgenowego, hamującym przemieszczanie receptora do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA) [26, 27].

Podsumowanie

Leczenie systemowe może poprawić jakość i niekiedy wydłużyć czas przeżycia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, pod warunkiem wyboru odpowiedniej metody leczenia. Istotna rola przypada hormonoterapii, szczególnie u pacjentek z rakiem piersi i obecnością receptorów steroidowych i u chorych na raka gruczołu krokowego, w mniejszym stopniu u kobiet z rozpoznaniem raka błony śluzowej trzonu macicy. Należy pamiętać, że u pacjentów z zaawansowaną, rozsianą chorobą nowotworową może występować wiele dolegliwości związanych z progresją guza pierwotnego lub przerzutami odległymi. U pacjentów z nowotworami hormonowrażliwymi często występują przerzuty do kości, dlatego istotne jest równoczesne farmakologiczne leczenie dolegliwości bólowych, najczęściej prowadzone przez zespoły opieki paliatywnej, jak i stosowanie radioterapii miejscowej (w przypadku zmian w jednej lokalizacji), leczenia systemowego radioizotopami (strontem i samarem) przy zmianach rozsianych, podawanie dwufosfonianów (kwasu pamidronowego i kwasu zoledronowego) i nowszych leków: denosumabu, alfaradinu i tanezumabu [28-31].

Istotne są również objawy niepożądane hormonoterapii, stąd należy zwracać szczególną uwagę na pacjentów równolegle leczonych z powodu schorzeń współistniejących, w szczególności cukrzycy, nadciśnienia, chorób sercowo-naczyniowych, z wywiadem żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej w taki sposób, aby działania niepożądane hormonoterapii nie przewyższały oczekiwanych zysków dla chorych, głównie poprawy jakości życia, jak również wydłużenia czasu przeżycia.

Piśmiennictwo

- Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. i wsp. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1771-1785.
- Senkus-Konefka E., Wełnicka-Jaśkiewicz M., Jassem J. Rola hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego. *Współcz Onkol.* 2003; 7: 198-205.
- Leppert W., Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Med Paliat Prakt.* 2008; 2: 33-47.
- Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. i wsp. Anastrozole versus tamoxifen as 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.
- Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. *Via Medica*, Gdańsk 2011: 195-246.
- Boccardo F., Rubagotti A., Perrotta A. i wsp. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 337-342.
- Wieczorek-Rutkowska M., Jassem J. Czynniki warunkujące skuteczność leczenia tamoksyfenem u chorych na raka piersi. *Nowotwory 2010*; 60: 42-49.
- Gibson L.J., Dawson C.K., Lawrence D.H. i wsp. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: CD003370.
- Kvinnslund S., Anker G., Dirix L.Y. i wsp. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. *Eur. J. Cancer.* 2000; 36: 976-982.
- Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi. W: Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. *Via Medica*, Gdańsk 2013: 211-263.
- Gershanovich M., Chaudri H.A., Campos D. i wsp. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Letrozole International Trial Group (AR/BC3). Ann. Oncol.* 1998; 9: 639-645.
- Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi. *Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica*, Gdańsk 2009: 211-214.
- Pieńkowski T. (red.). Rak piersi leczenie ogólnoustrojowe. *MED-MEDIA*, Warszawa 2011: 57-76.
- Wysocki P.J., Potemski P., Krzemieniecki K. Nowe możliwości leczenia hormonalnego raka piersi w stadium zaawansowanym. *Onkol. Prakt. Klin.* 2012; 8: 85-90.
- Markman M. Does Palliative Chemotherapy Palliate? *J Support Oncol.* 2003; 1: 65-67.
- Potemski P., Płużańska A. Inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi. *Onkol. Pol.* 1998; 3-4: 159-164.
- Strag-Lemanowicz A., Leppert W. Rola onkologicznego leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Med Paliat Prakt.* 2014; 8 (1): 11-22.
- Esposito A., Munzone E., Bagnardi V. i wsp. Are there benefits in routine clinical practice of continuing trastuzumab after progression for metastatic breast cancer patients? *Anticancer Drugs* 2012; 23: 1089-1098.
- Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D. i wsp. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1736-1744.
- Markowska J. Chemioterapia nowotworów narządu rodowego. *Nowa Med.* 1998; 5: 28-32.
- Serkies K., Pawłowska E., Jassem J. Pooperacyjne leczenie raka trzonu macicy. *Przegląd badań z losowym doбором chorych. Onkol. Prakt. Klin.* 2013; 9: 216-225.

22. Jakimiuk A.J., Grzybowski W. Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.). Ginekologia Onkologiczna Tom 2. Urban & Partner, Wrocław 2006: 759–765.
23. Jassem J., Krzakowski M., Senkus-Konefka E., Zdrojowy R. (red.). Nowotwory układu moczowo- płciowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2013: 185–194.
24. Kwias Z., Szymanowski P., Stachowski T. Leczenie raka gruczołu krokowego. Współcz Onkol. 1997; 2: 33–37.
25. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. i wsp. EAU Guidelines on prostate Cancer. Part II: Treatment of advanced and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2011; 59: 572–583.
26. Attard G., Reid A.H.M., A'Hern R. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3742–3748.
27. Rodriguez-Vida A., Galazi M., Rudman S., Chowdhury S., Sternberg C.N. Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Drug. Des. Devel. Ther. 2015; 29: 3325–3339.
28. Leppert W. Rola bifosfonianów w leczeniu bólu u chorych z rozsiewem do układu kostnego. Onkol. Pol. 2007; 10: 164–168.
29. Diel I.J., Body J.J., Stopeck A.T. i wsp. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. Eur. J. Cancer. 2015; 51: 1467–1475.
30. Liepe K. Alpharadin, a 223Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. Curr. Opin. Investig. Drugs. 2009; 10: 1346–1358.
31. Bramson C., Herrmann D.N., Carey W. i wsp. Exploring the Role of Tanezumab as a Novel Treatment for the Relief of Neuropathic Pain. Pain. Med. 2015; 16: 1163–1176.