

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Jiří Vrba

Tamoxifen, současnost a budoucnost

Tamoxifen, present and future

Studijní obor: *Všeobecné lékařství*

Praha, *září 2005*

Diplomová práce byla vypracována v prezenční formě magisterského studia na 3. lékařské fakultě U.K.

Autor: Jiří Vrba
Jablonecká 409, Praha 9, 190 00
e-mail: jvr@centrum.cz

Školitel:

Školitel:

Abstrakt

Cíl

Tato práce se zabývá současnou (r. 2005) úlohou tamoxifenu v hormonální terapii karcinomu prsu v podmínkách České republiky. Účelem této práce je zhodnotit užitečnost resp. vhodnost podání tamoxifenu jako léku první volby v situaci, kdy jsou k dispozici další preparáty pro hormonální terapii.

Projekt

Analýza terapie tamoxifenem u patientek s karcinomem prsu (s diagnózou C50), zařazených do databáze onkologické kliniky FNKV (Fakultní nemocnice Královské Vinohrady) v roce 1998, 1999 a 2000.

Pacientky

Celkem bylo sledováno 736 patientek s diagnózou C50, ze kterých byl na základě daných kritérií vybrán a dále analyzován konečný soubor čítající 243 patientek.

Hlavní sledované parametry a výsledky

Jedním z hlavních cílů bylo určit **podíl patientek, které užívaly tamoxifen po celou doporučenou dobu tj. minimálně 5 let**, aniž by se u nich objevila komplikace, která by vedla k předčasnému ukončení terapie. Tento podíl představoval **45,7%** z 243 patientek.

Dále byly sledovány **patientky, u kterých byla původní terapie tamoxifenem nahrazena tzv. modernějšími léky (inhibitory aromatáz, čisté antiestrogeny)**. Důvodem byly závažné nežádoucí účinky tamoxifenu či recidiva onemocnění. Tyto patientky tvořily **44,0%** z 243 patientek.

Taktéž byly evidovány a následně **procentuálně vyjádřeny jednotlivé komplikace, které se objevily během léčby tamoxifenem**.

Závěr

Výsledky této práce poukazují na vhodnost širšího užití modernějších preparátů v hormonální terapii karcinomu prsu včetně jejich využití jako léků první volby.

Abstract

Objective of the study

This study deals with contemporary (year 2005) role of tamoxifen in the breast cancer hormonal therapy, in the medical environment of Czech Republic. The aim of this study is to evaluate, whether the tamoxifen treatment is sufficient, in case we have opportunity to use more convenient drugs (aromatase inhibitors and pure anti-estrogens).

Project

I have analysed the tamoxifen treatment of patients, suffering from breast cancer (with diagnosis C50), registered in FNKV oncology clinic registry (Fakultní nemocnice Královské Vinohrady) in the year 1998, 1999 and 2000.

Patients

I observed 736 patients with diagnosis C50. Out of these patients, I finally selected and further analysed group of 243 patients that corresponded with the given conditions of this study.

Most important observed parameters and results

One of the main goals was to determine the share of patients, which were being treated with tamoxifen for the whole period of 5 years without any serious complications. This share was **45,7%** of 243 patients.

Further I observed the patients, whose tamoxifen based therapy was further replaced by, so called, modern drugs treatment; like inhibitors of aromatase and pure anti-estrogens. The reasons for this change were

serious side effects of tamoxifen or the progression of the disease. These patients made up 44% of all 243 patients.

I also registered and evaluated the individual complications of the tamoxifen hormonal therapy.

Conclusion

The results of this study point out the significance of broader use of modern drugs in the breast cancer hormonal therapy.

Obsah:

Úvod do problematiky.....	1
Co stálo za vznikem studie.....	11
Cíl.....	13
Plán.....	14
Metody.....	14
Výsledky.....	17
Diskuse.....	22
Závěr.....	23
Literatura.....	24
Příloha	

Úvod do problematiky

Epidemiologie

Karcinom prsu je na celém světě, tedy i v České republice nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Jeho incidence se ve vyspělých zemích každoročně zvyšuje o 1-2%.¹ Frekvence výskytu karcinomu prsu roste s věkem. Zdvojnásobuje se každých 10 let až do menopauzy, kdy jeho incidence roste ještě rychleji. Před 20. rokem je výskyt karcinomu prsu vzácný. V posledních letech však narůstá počet onemocnění zjištěných po 20. roce života ženy.

V incidenci karcinomu prsu existují geografické rozdíly. Nejvyšší výskyt je ve vyspělých zemích Evropy a Ameriky. V Evropě se incidence zvyšuje směrem od východu na západ a z jihu na sever. Na základě epidemiologických studií se ukazuje, že větší vliv na vznik onemocnění mají patrně faktory zevní, které převažují nad faktory genetickými.

Etiopatogeneze

Není zcela jasná. Karcinom prsu patří mezi hormonálně závislé nádory. Kancerogenní účinky se přisuzují zejména estrogenům. Dále se při vzniku nádoru může uplatňovat aktivace onkogenů (HER 2/ neu, myc, ras), nebo inaktivace antionkogenů (p53). Hereditární formy karcinomu prsu jsou podmíněné mutací genů BRCA1, BRCA2 či se vyskytují ve spojení s dalšími karcinomy v rámci syndromů, jako je například Liův-Fraumeniho syndrom. Familiární výskyt je zaznamenán asi v 10 % případů.

Rizikové faktory⁶

Za rizikové faktory karcinomu prsu považujeme:

Věk v době menarche a menopauzy

Brzká menarche nebo pozdní menopauza znamená zvýšené riziko onemocnění, což souvisí s délkou expozice estrogenům. Z epidemiologických studií vyplývá, že ženy, u kterých proběhla menopauza po 55. roce věku, mají dvojnásobně vyšší riziko rozvoje karcinomu prsu než ženy s menopauzou před 45. rokem věku. Nuliparita a pozdní věk prvního porodu jsou dalšími rizikovými faktory. Ženy prvorodičky po 35. roce věku jsou vysoce rizikové a mají větší pravděpodobnost onemocnění než nulipary.

*Benigní onemocnění prsu*⁵

Nejčastější změny, se kterými se v mléčné žláze setkáváme, patří do obrazu tzv. **fibrózní cystické mastopatie**. Jsou nacházeny až u 90% žen. Vznikají patrně v důsledku opakované stimulace mléčné žlázy cyklickými hormonálními změnami. Otázka zvýšeného rizika vzniku karcinomu se nezdá býti pravděpodobná. Význam mastopatie spočívá spíše v tom, že ve špatně vyšetřitelném (palpačně, mamograficky, sonograficky) terénu mohou další změny ujít pozornosti. Podobnou afekcí, vyskytující se spolu s výše zmíněnými fibrocystickými změnami ale i samostatně, je **sklerózující adenóza**. Tato je charakterizována vznikem hyperplastického lobulu se zmnožením jizevnatého vaziva. Její význam je podobný jako u fibrózní cystické mastopatie. **Radiální jizva** představuje útvar, v jehož centru jsou tlustostěnné tubulární struktury, kolem nichž se nachází husté kolagenní až hyalinní vazivo. Může mít vztah ke vzniku tubulárního karcinomu. **Epitelová hyperplazie s**

buněčnými atypiami znamená 4–5krát vyšší riziko vzniku karcinomu prsu.

Radiace

Ozáření mléčné žlázy, zejména v období jejího vývoje, má za následek kromě hypoplazie mléčné žlázy i zvýšené riziko pro karcinom v pozdějším věku. Opakovaná mamografická vyšetření u žen, přestože nesporně pomáhají diagnostikovat karcinomy v časném stadiu, je proto nutné indikovat velmi uvážlivě.

Obezita, alkohol, kouření

Obezita je spojena s dvojnásobným zvýšením rizika. Abúzus alkoholu je kancerogenní, ale míra rizika pro karcinom prsu není přesně známa a uplatňuje se nejspíše ve spojitosti s jinými faktory. Význam kouření v etiologii karcinomu prsu není dosud jednoznačně objasněn.

Kontraceptiva

Současná hormonální kontraceptiva nemají časný kancerogenní efekt. Pro posouzení možných pozdních kancerogenních účinků nejsou, pro krátkou dobu užívání těchto preparátů, dostatečná data.

Hormonální substituční terapie

Na užívání hormonálních preparátů k tlumení klimakterických obtíží jsou názory různé. Jejich odpůrci tvrdí, že zisk z této terapie nepřevýší riziko vzniku karcinomu prsu. Některé klinické studie uvádějí při dlouhodobém užívání nárůst incidence karcinomu prsu až o 50%. Při pravidelných klinických a mamografických kontrolách a při maximální délce terapie

kolem 5 let se však hormonální substituční terapie považuje v současnosti (r. 2005) za relativně bezpečnou.

Klasifikace nádorů mléčné žlázy³

<p>I. Fibroepitelové nádory:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fibroadenom -Fibroadenom perikanalikulární -Fibroadenom intrakanalikulární -Fibroadenom fyloidní -Cystosarkom fyloidní -Karcinosarkom <p>II. Epitelové benigní nádory:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Papilom intraduktální -Papilomatóza intraduktální -Adenomatóza bradavky -Adenom, event. laktující -Myoepiteliom -Jiné <p>III. Maligní neinvazivní:</p> <p>a) Duktální karcinomy:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Intraduktální karcinom -Komedonový kribriformní karcinom -Papilární karcinom <p>b) Lobulární karcinom in situ</p>	<p>IV. Infiltrující karcinom</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lobulární karcinom infiltrující -Duktální karcinom -Medulární karcinom solidní -Mucinózní (gelatinózní) karcinom -Skirhotický (solidní) karcinom <p>V. Zvláštní karcinomy</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adenoidně cystický karcinom -Medulární karcinom s lymfoidním stromatem -Juvenilní (sekreční) karcinom -Ekkrinní karcinom -Apokrinní karcinom -Malobuněčný karcinom -Erysipeloidní karcinom -Karcinom dlaždicovitý -Karcinom s dlaždicovou metaplazií -Karcinom s vřetenobuněčnou metaplazií -Karcinom s chrupavčitou a kostní metaplazií -Pagetův karcinom
--	--

Invazivní duktální karcinom je nejčastějším typem karcinomu prsu a činí asi 70 % všech případů karcinomu prsu. Může obsahovat větší či

menší část intraduktální komponenty. **Invazivní lobulární karcinom** reprezentuje 10–20 % všech karcinomů prsu. **Ostatní** méně obvyklé typy (např. medulární, mucinózní) invazivního karcinomu tvoří asi 10 %. **Pagetův karcinom** bradavky, je variantou duktálního karcinomu in situ, přičemž nádorové buňky invadující do ductů nepronikají bazální membránou. Kromě pronikání do hlavních mlékovodů bradavky je patrný i průnik do epidermis areoly. Pro **inflamatorní karcinom** je typický erytém kůže, zvýšení lokální teploty, indurace prsu. Jeho prognóza je velice špatná.

Stadium a prognóza⁶

Staging je důležitý pro přesné určení stadia onemocnění. Na jeho základě lze odhadnout prognózu onemocnění a zároveň zvolit odpovídající terapii. Vychází se z tzv. TNM klasifikace.

TNM – Klinická klasifikace

T - Primární nádor	N - Regionální uzliny
TX - Primární nádor nelze posoudit	NX - Regionální mízní uzliny nelze posoudit
T0 - Žádné známky primárního nádoru	N0 - Žádné metastázy v regionálních mízních uzlinách
Tis - Carcinoma in situ	N1 - Metastázy v pohyblivých stejnostranných axilárních mízních uzlinách
T1 - Nádor 2 cm nebo méně v největším průměru	N2 - Metastázy ve stejnostranných axilárních mízních uzlinách, které jsou fixované k sobě navzájem a k jiným strukturám
T1a - Nádor 0,5 cm nebo méně v největším průměru	N3 - Metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél a. mammaria interna
T1b - Nádor větší než 0,5 cm, ale ne více než 1 cm v největším průměru	
T1c - Nádor větší než 1 cm, ale ne více než 2 cm v největším průměru	
T2 - Nádor větší než 2 cm, ale ne více než 5 cm v největším průměru	
T3 - Nádor větší než 5 cm v největším průměru	
T4 - Nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením na stěnu hrudní nebo kůži	M - Vzdálené metastázy
T4a - Se šířením na stěnu hrudní	MX - Přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
T4b - Edém, ulcerace kůže, hrudníku nebo satelitní metastázy v kůži téhož prsu	M0 - Nejsou vzdálené metastázy
T4c - Kritéria 4a a 4b dohromady	M1 - Vzdálené metastázy (včetně metastáz do supraklavikulárních uzlin)
T4d - Zánětlivý (inflamatorní) karcinom	

Stadium	TNM	5 let. přežití v %	10 let. přežití v %
0	Tis,N0,M0	100	98
I	T1,N0,M0	80	65
IIA	T1,N1,M0 T2,N0,M0	45	
IIB	T2,N1,M0 T3,N0,M0		
IIIA	T1,N2,M0 T3,N1,N2,M0	50	48
IIIB	T4, Jakékoliv N, M0	35	20
IV	Jakékoliv T, Jakékoliv N, M1	10	5

Volně upraveno podle 1

Za účelem odhalení prognózy onemocnění se stanovuje také grading, tj. stupeň diferenciacie nádorových buněk. Dále se určuje přítomnost hormonálních receptorů, exprese Her 2/neu a další histopatologické parametry (angioinvaze, EGF receptory, katepsin D, atd.)

Léčba^{1,2,4,6}

Při léčbě karcinomu prsu se mohou uplatnit následující léčebné modalitty: **Chirurgická léčba** se v různých modifikacích uplatňuje při léčbě prakticky u všech pacientek. Zakladatelem moderní chirurgické léčby karcinomu prsu je Američan W.S.Halsted, který v r. 1895 provedl radikální mastektomii. Ta spočívala v odstranění celého prsu, pektorálního svalu, obsahu axily a supraklavikulárních uzlin. S

postupným vývojem dalších terapeutických metod (radioterapie, chemoterapie) se postupně snižovala radikalita prováděných operací. V současnosti (r.2005) se užívají dva operační postupy: výkon parciální (prs zachovný) a radikální (odstranění celého prsu). K oběma výkonům se z důvodů stagingu připojuje exenterace axilárních uzlin.

Radioterapie se užívá nejčastěji ve formě adjuvantní teleradioterapie a to maximálně do 6 měsíců po skončení chirurgického zákroku. Po radikální operaci se provádí pouze u pacientek s nádory T3, kde prokazatelně snižuje vznik lokoregionálních recidiv. Dále je možné užití brachyradioterapie, jež spočívá v aplikaci zářiče ve formě iridiových drátků přímo do oblasti lůžka nádoru. Paliativní radioterapii lze užít k ozáření lokálně pokročilých inoperabilních nádorů nereagujících na systémovou léčbu, dále k léčbě lokoregionálních recidiv a k léčbě metastáz do skeletu a CNS.

Chemoterapie se užívá ve formě adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní. *Adjuvantní léčba* se užívá po předchozím chirurgickém zákroku za účelem likvidace tzv. zbytkové nemoci. Nepodává se v případech, kdy velikost nádoru nepřesahovala 1 cm a zároveň nebylo zjištěno postižení uzlin. Podávají se kombinace obsahující antracykliny. *Neoadjuvantní chemoterapie* má za cíl zmenšit nádorovou masu natolik, aby bylo možno provést chirurgické odstranění. Pro neoadjuvantní léčbu se osvědčila zejména kombinace doxorubicinu s cyklofosfamidem. *Paliativní chemoterapie* je hlavní léčebnou metodou u diseminovaného onemocnění.

Hormonální terapie je stejně jako chemoterapie léčbou systémovou a dá se užít ve formě adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní. K hormonální terapii jsou indikovány pacientky s pozitivními hormonálními receptory. U některých hormonálních preparátů lze také počítat s přímým cytostatickým účinkem. Rozeznáváme hormonální léčbu ablativní, kompetitivní a inhibiční.

U žen před menopauzou se užívá *ablativní hormonální léčba*. Její podstatou je odstranění zdroje produkujícího hormonu se stimulačním účinkem na karcinom prsu. To lze provést chirurgicky – ovariectomie, pomocí radioterapie, či medikamentózně (LH-RH[luteotropin hormon releasing hormon] agonisté, LH-RH antagonisté).

Kompetitivní hormonální léčba využívá kompetitivní inhibice přirozeného hormonu antihormonem na hormonálních receptorech. Je prováděna antiestrogeny. Nejrozšířenějším antiestrogenem v léčbě karcinomu prsu je tamoxifen - TMX (SERMs-Selective Estrogen Receptor Modulators)/viz. obr. č. 1 v příloze/. Má však také určitou slabou estrogení aktivitu. Fulvestrant je čistý antiestrogen (SERDs-Selective Estrogen Receptor Downregulators)/viz. obr. č. 2 v příloze/.

U *inhibiční hormonální léčby* se uplatňují látky, které blokují tvorbu estrogenu v periferních tkáních a nadledvinách u pacientek s vyřazenou ovariální tvorbou steroidů. Řadíme sem inhibitory aromatáz - IA a progestiny. Z **progestinů** se nejčastěji užívají deriváty progesteronu, jako je medroxyprogesteronacetát a megestrolacetát. Mechanismus jejich účinku není dosud přesně znám. Pravděpodobně inhibují syntézu některých růstových faktorů. Ví se, že nízké dávky megestrolacetátu působí přímo cytotoxicky. Dále se uplatňuje inhibice sekrece gonadotropinů v hypofýze, čímž se snižuje hladina estrogenů. **Inhibitory aromatáz** se dělí do tří generací. Z nich největší význam má generace

třetí, tzv. selektivní inhibitory aromatáz. U neselektivních docházelo k blokování funkce také dalších enzymů účastnících se tvorby steroidů. To vedlo k poklesu kortizolu, který se potom musel substituovat. Třetí generace inhibitorů aromatáz se rozpadá na steroidní (exemestan)/viz. obr. č. 5 v příloze/ a nesteroidní (anastrozol, letrozol)/viz. obr. č. 3 a 4 v příloze/. Je výhodou, že při selhání terapie steroidním IA lze pokračovat nesteroidním IA a obráceně. Toho se však již nyní v klinické praxi nevyužívá a při selhání léčby IA se indikuje terapie fulvestrantem. Fulvestrant spolu s třetí generací inhibitorů aromatáz si v této práci pro zjednodušení označíme jako tzv. Modernější (nové) hormonální preparáty.

U žen po menopauze s karcinomem s relativně příznivou prognózou a pozitivitou hormonálních receptorů je adjuvantní hormonální léčba hlavní léčebnou modalitou.

V **biologické léčbě** karcinomu prsu se již začaly uplatňovat monoklonální protilátky (trastuzumab). Inhibitory tyrozinkináz či protinádorová vakcína jsou zatím ve fázi klinického zkoušení.

Jednotlivé výše popsané léčebné modalitty se uplatňují buď samostatně nebo v kombinacích v závislosti na rozsahu onemocnění:

Léčba lokálně nepokročilého karcinomu

Primární léčba je lokoregionální. Nejčastěji se kombinuje konzervativní chirurgický výkon s radiací. Konzervativní chirurgický přístup je vhodný pro nádory prsu do velikosti 3 - 4 cm. U rizikových pacientek se připojuje adjuvantní chemoterapie.

Léčba lokálně pokročilého karcinomu

Lokálně pokročilý nádor je velký tumor s postiženými axilárními uzlinami nebo bez nich, nebo nádor jakékoliv velikosti s masivním postižením axilárních uzlin či uzlin podklíčkových. Zde se jako výhodný terapeutický postup jeví neoadjuvantní chemoterapie následovaná operací a posléze adjuvantní systémovou léčbou (chemoterapie, hormonoterapie).

Léčba disseminovaného karcinomu

Cílem terapie je co nejdelší kvalitní přežití nemocné. V případě pozitivních hormonálních receptorů se u premenopauzálních pacientek užívá hormonální ablativní léčba. U postmenopauzálních žen můžeme užít antiestrogeny či IA. Nejsou-li hormonální receptory přítomny, přichází na řadu chemoterapie. Dobré výsledky jsou s taxany. Dále lze užít kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin a jejich kombinace. Výhodná je rovněž kombinace taxanů či vinorelbinu s trastuzumabem při zvýšené expresi HER 2/neu.

Co stálo za vznikem studie

Po celém světě bylo koncipováno poměrně dost kvalitních studií, které srovnávaly účinnost a profil nežádoucích účinků tamoxifenu s modernějšími hormonálními preparáty. Tyto studie jako např. ATAC[Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination], Big 1,98[Breast International Group] ukázaly, že tyto **nové léky jsou oproti tamoxifenu v terapii karcinomu prsu účinnější**.⁴ Pacientky léčené těmito novými léky měly delší DFS (disease free survival „doba života bez známek onemocnění“) nebo PFS (progression free survival) či OS (overall survival „celkový počet žijících pacientek po určité době“ - pozn. Prodloužení OS nebylo statisticky

významné). Proč je tedy tamoxifen v České republice stále jedničkou v hormonální terapii karcinomu prsu a je stále užíván jako lék první volby? Ze srovnání nežádoucích účinků tamoxifenu a nových léků vyplývá následující. S užíváním tamoxifenu roste riziko karcinomu endometria, hyperproliferace endometria a tromboembolických příhod. Tyto nežádoucí účinky jsou svými možnými dopady jistě velice závažné a přechod na nové léky by byl řešením. Nežádoucí účinky nových léků se v podstatě omezují na ty, které jsou způsobené jejich farmakodynamickými vlastnostmi tj. estrogenní deprivací (návaly horka, slábnutí vlasů, suchost vaginální sliznice, dyspareunie a snížení libida). Tyto vedlejší účinky, ačkoli neohrožují na životě, snižují jeho kvalitu. Další nevýhodou nových léků oproti tamoxifenu je snižování hustoty kostní tkáně. Tento problém lze korigovat podáváním bisfosfonátů. To však dále nemalou měrou navyšuje léčebné výlohy. **Celkově lze ale konstatovat, že závažnost a frekvence nežádoucích účinků je u nových léků oproti tamoxifenu menší.**

V neposlední řadě, jak jsem již výše nastínil, je zde problém finanční. Zatímco měsíční terapie (r. 2005) tamoxifenem přijde na cca 200kč, terapie novými léky stojí minimálně 5400 kč (arimidex[anastrozol]-5477kč, aromasin[exemestam]-6269kč, faslodex[fulvestrant]-34 969kč)⁷. Při doporučené délce léčby 5 let stojí léčba jednoho pacienta tamoxifem 18 000kč, zatímco pacient léčený novými léky přijde stát na minimálně 270 000kč. Ve hře jsou však ještě další okolnosti, které se podílí na celkové částce vydané za lékařskou péči. Např. cena za provedené gynekologické výkony u pacientek užívající tamoxifen. Na druhé straně je tu léčba bisfosfonáty v případě pacientek užívajících nové léky atd.... **Zcela jistě je však léčba novými léky finančně náročnější.**

Odpověď na otázku jaký lék z výše zmíněných zvolit v případě hormonální terapie karcinomu prsu, není proto jednoduchá. Hledali ji mimo jiné i účastníci Fourth European Breast Cancer Conference (březen 2004) a názory zde prezentované zdaleka nebyly jednotné. Velkou roli v utváření názoru na danou problematiku hrála kvalita o dostupnost lékařské péče v té či oné zemi.

Tamoxifen je v České republice v současné době považován za lék první volby. Rozhodl jsem se zjistit, jak taková minimálně pětiletá léčba tamoxifinem v České republice vypadá na příkladu onkologické kliniky FNKV. Soustředil jsem se na to, jaké procento pacientek tuto léčbu vůbec dokončí, jaké závažné (řešitelné novými léky) nežádoucí účinky tuto léčbu provází a jaké procento pacientek bude indikováno ke změně terapie z tamoxifenu na léčbu novými léky.

Cíl

Tamoxifen patří mezi základní léčiva hojně užívaná při adjuvantní hormonální léčbě karcinomu prsu při pozitivitě ER (estrogenových) receptorů. Léčba tamoxifinem se však nejednou pojí s vedlejšími resp. nežádoucími účinky. Ty jsou často natolik závažné, že si vynutí ukončení léčby. Mým cílem bylo kvantifikovat, jaké procento pacientek léčených tamoxifinem tuto léčbu skutečně dokončí, jaké závažné nežádoucí účinky či komplikace tuto léčbu provází. Dalším významným sledovaným parametrem byl počet pacientek, které po ukončení léčby tamoxifinem z důvodů jeho nežádoucích účinků, zjištění kontraindikací tamoxifenu, či recidivy onemocnění, zahájily léčbu inhibitory aromatáz či tzv. čistými

antiestrogeny. Jedná se o modernější léky, které se v mnoha studiích ukázaly jako účinnější v porovnání s tamoxifenem.

Z takto získaných údajů spolu s ostatními poznatky a okolnostmi nastíněnými v předchozím bodě by se měla osvětlit současná role tamoxifenu v hormonální terapii karcinomu prsu v ČR. Je čas na změnu? Je současná praxe postačující?

Plán

Analýza terapie tamoxifenem u pacientek s diagnózou C50 (karcinom prsu) zařazených do databáze onkologické kliniky FNKV (Fakultní nemocnice královské Vinohrady) v r. 1998, 1999 a 2000.

Metody

Byla sledována dokumentace 736 pacientek s diagnózou C 50 zařazených do databáze onkologické kliniky FNKV (Fakultní nemocnice královské Vinohrady) v roce 1998, 1999 a v roce 2000. Z těch byla vybrána skupina pacientek, **kteřé byly léčeny tamoxifenem** a splňovaly níže uvedená **kriteria I, II**. Tím byl získán konečný soubor čítající 243 pacientek. Dokumentace takto vytříděných pacientek byla monitorována do data 31.8.2005 (včetně).

U pacientek v souvislosti s léčbou TMX jsem hodnotil přítomnost alespoň jednoho z následujících 10-ti parametrů:

- 1) Nemaligní změny endometria (hyperplazie endometria, hypertrofie endometria, cysty endometria, patologické krvácení z dělohy)
- 2) Maligní změny endometria (karcinom endometria)
- 3) Hluboká žilní trombóza a tromboflebitida
- 4) Recidiva či progrese onemocnění
- 5) Kontralaterální karcinom prsu
- 6) Jiné či v dokumentaci blíže nespecifikované komplikace související s léčbou tamoxifenem, či zjištění kontraindikací TMX
- 7) Léčba tamoxifenem po dobu nejméně 5-ti let bez přerušení léčby
- 8) Ukončení léčby tamoxifenem pro některé z výše zmíněných komplikací[1-6]
- 9) Léčba tamoxifenem po dobu nejméně 5-ti let bez objevení se jakýchkoli výše zmíněných komplikací[1-6]
- 10) Po ukončení léčby tamoxifenem pro komplikace[1-6] následuje terapie inhibitory aromatáz či čistými antiestrogeny

*Do konečného souboru čítajícího 243 pacientek byly zařazeny pouze ty, které splňovaly následující **kriteria I, II.***

- I) Dle zdravotnické dokumentace bylo naprosto zřejmé, že pacientka začala užívat tamoxifen do 31.8.2000 (včetně).
- II) Dokumentace pacientky obsahovala všechny náležitosti, podle kterých bylo možno průběh léčby pacientky jednoznačně zařadit do jedné z následujících tří variant:

Varianta 1) Pacientka byla sledována po dobu léčby tamoxifenem (nejméně 5 let) a nebyl u ní zjištěn žádný z výše uvedených parametrů [1-6]

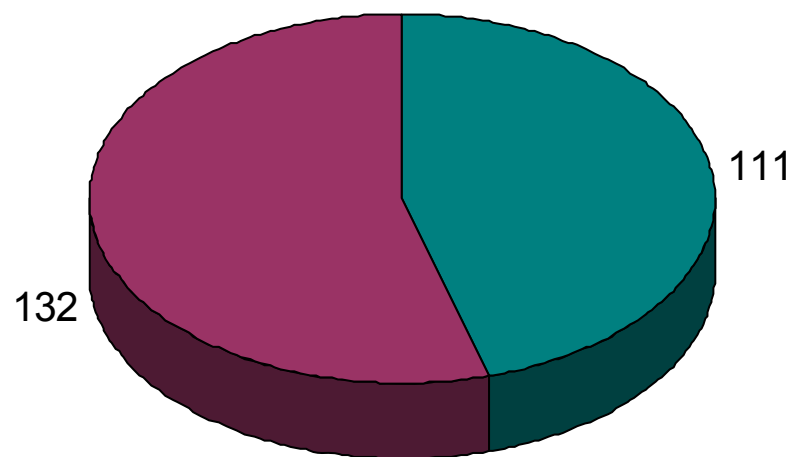
Varianta 2) U pacientky se v průběhu sledovaného období (po dobu léčby tamoxifenem) objevil výše zmíněný parametr[1-6], pro který musela předčasně ukončit léčbu tamoxifenem.

Varianta 3) U pacientky se v průběhu sledovaného období (po dobu léčby tamoxifenem) sice objevil výše zmíněný parametr[1-6], přesto léčba tamoxifenem nebyla předčasně ukončena a trvala minimálně 5 let.

Výsledky:

Počet pacientek v analyzovaném souboru			243	
Parametr	Počet pacientek s daným parametrem	% z 243	Počet pacientek, který pro daný parametr předčasně ukončily léčbu tamoxifenem	% z 243
1) Nemaligní změny endometria	31	12,8	28	11,5
2) Maligní změny endometria	0	0,0	0	0,0
3) Hluboká žilní trombóza a tromboflebitida	12	4,9	11	4,5
4) Recidiva či progrese onemocnění	73	30,0	73	30,0
5) Kontralaterální karcinom prsu	7	2,9	7	2,9
6) Jiné či v dokumentaci blíže nespecifikované komplikace související s léčbou TMX, či zjištění kontraindikací TMX	13	5,3	13	5,3
7) Léčba tamoxifenem po dobu nejméně 5-ti let bez přerušení léčby	111	45,7		
8) Ukončení léčby tamoxifenem pro některé z výše zmíněných komplikací[1-6]	132	54,3		
9) Léčba tamoxifenem po dobu nejméně 5-ti let bez objevení se jakýchkoli výše zmíněných komplikací[1-6]	107	44,0		
10) Po ukončení léčby tamoxifenem pro komplikace [1-6] následuje terapie inhibitory aromatáz či čistými antiestrogeny	107	44,0		

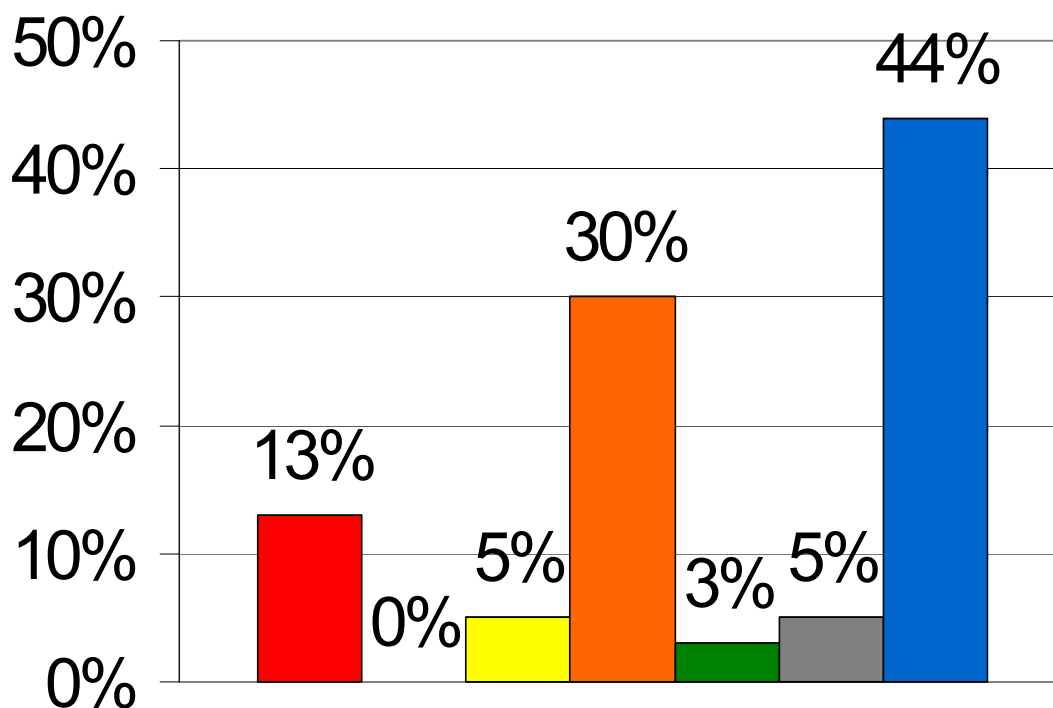
Léčba tamoxifenem u 243 žen



- 111(46%) žen dokončilo léčbu TMX
- 132(54%) žen předčasně ukončilo léčbu TMX

Graf č.1

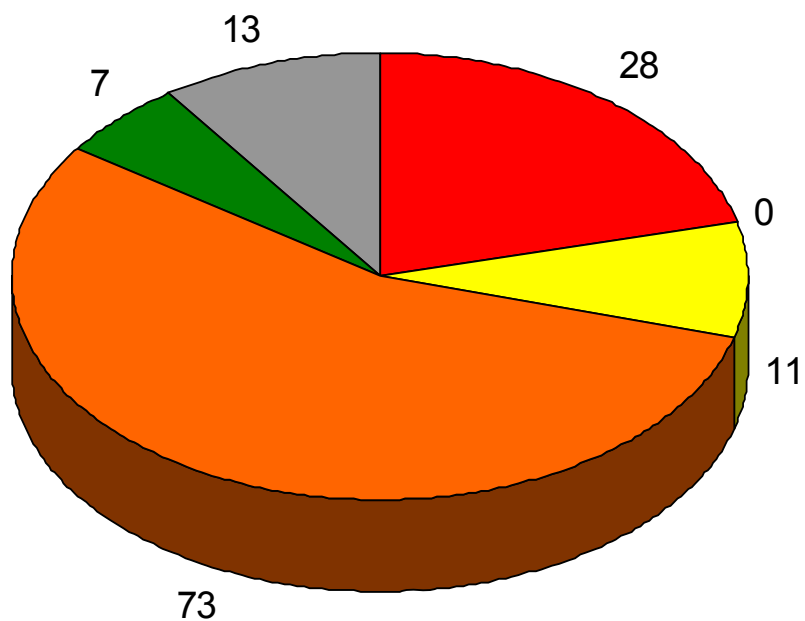
Léčba TMX u 243 žen



- Nemaligní změny endometria - 31 žen(13% ze 243)
- Maligní změny endometria - 0 žen(0%)
- Hluboká žilní trombóza a tromboflebitida - 12 žen(5%)
- Recidiva či progrese onemocnění - 73 žen(30%)
- Kontralaterální karcinom prsu - 7 žen(3%)
- Jiné komplikace(parametr 6) - 13 žen(5%)
- Bez závažných komplikací - 107 žen(44%)

Graf č.2

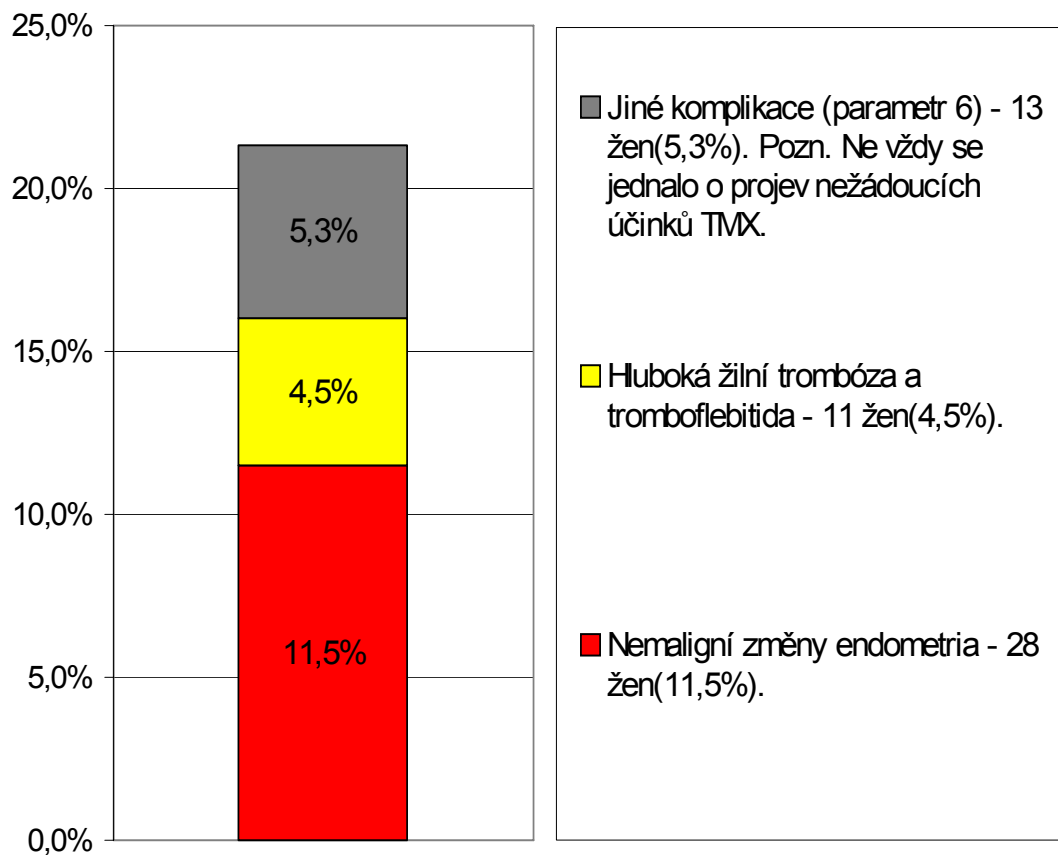
Příčiny předčasného ukončení terapie TMX u 132 žen



- Nemaligní změny endometria - 28 žen(21% ze 132)
- Maligní změny endometria - 0 žen(0%)
- Hluboká žilní trombóza a tromboflebitida - 11 žen(8%)
- Recidiva či progresse onemocnění - 73 žen(56%)
- Kontralaterální karcinom prsu - 7 žen(5%)
- Jiné komplikace(parametr 6) - 13 žen(10%)

Graf č.3

Procento žen, ze všech 243 pacientek, které pro NÚ tamoxifenu předčasně ukončily léčbu



Graf č.4

Diskuse

Stojí za povšimnutí, že více než polovina pacientek svoji léčbu tamoxifenem nedokončila (tj. 54% ze 243 žen, graf č.1). Je však nutné si uvědomit, že z velké většiny se na tom podílela progresse onemocnění (56% ze 132 žen, graf č.3). Nicméně za 29%-ty předčasného ukončení terapie stály klasické nežádoucí účinky tamoxifenu (nemaligní změny endometria - 21% + hluboká žilní trombóza či tromboflebitida - 8%, graf č.3).

Jinými slovy nežádoucí účinky (nemaligní změny endometria - 11,5% + hluboká žilní trombóza či tromboflebitida - 4,5%) byly důvodem přerušení léčby minimálně u 16,0% ze všech mnou sledovaných 243 pacientek užívajících tamoxifen (graf č.4). To je jistě dost v porovnání s exemestanem, kde v klinických studiích byly nežádoucí účinky důvodem k přerušení léčby u 2,8% ze všech pacientek, které užívaly denně 25mg exemestanu⁷. K tomu je navíc třeba dodat, že nežádoucí účinky tamoxifenu jsou již řadu let obecně známy a v případě, že se v osobní anamnéze pacientky nějaká z těchto nemocí (hluboká žilní trombóza, hyperproliferace endometria atd.) již dříve vyskytla, bylo od podání tamoxifenu primárně upuštěno. Z toho plyne, že do mé práce byly zařazeny pacientky již svým způsobem vyselektované, u kterých nepředpokládáme výraznou vrozenou predispozici k daným patologickým stavům. Kdyby selekce nebyla provedena a tamoxifen by byl u těchto pacientek nasazen, procento nežádoucích účinků by se zcela jistě zvýšilo. Je samozřejmé, že takovéto porovnávání tamoxifenu s exemestanem v sobě skrývá mnohá úskalí a je proto pouze orientační. Přehled o výskytu komplikací v souvislosti s léčbou tamoxifenem v celém souboru 243 pacientek ukazuje graf číslo 2.

Významným faktem je, že u 44% ze všech 243 pacientek primárně indikovaných k léčbě tamoxifenem byla tato jejich terapie dříve či později změněna na léčbu IA či fulvestrantem. Dalo by se rovněž s trochou nadsázky říci, že u 44% pacientek měly být v terapii karcinomu prsu jako první užity nové léky. Možná je na čase si zcela vážně položit otázku jako si ji položili účastníci Fourth European Breast Cancer Conference: „Máme pohřbít tamoxifen?“ Dle mého názoru ve světle posledních poznatků by se poučené pacientky měly mít možnost rozhodnout pro moderní terapii, jako léčbu první linie, pokud o tuto budou mít zájem. Tamoxifen by zůstal i nadále relativně bezpečnou a dobře poznanou léčebnou alternativou.

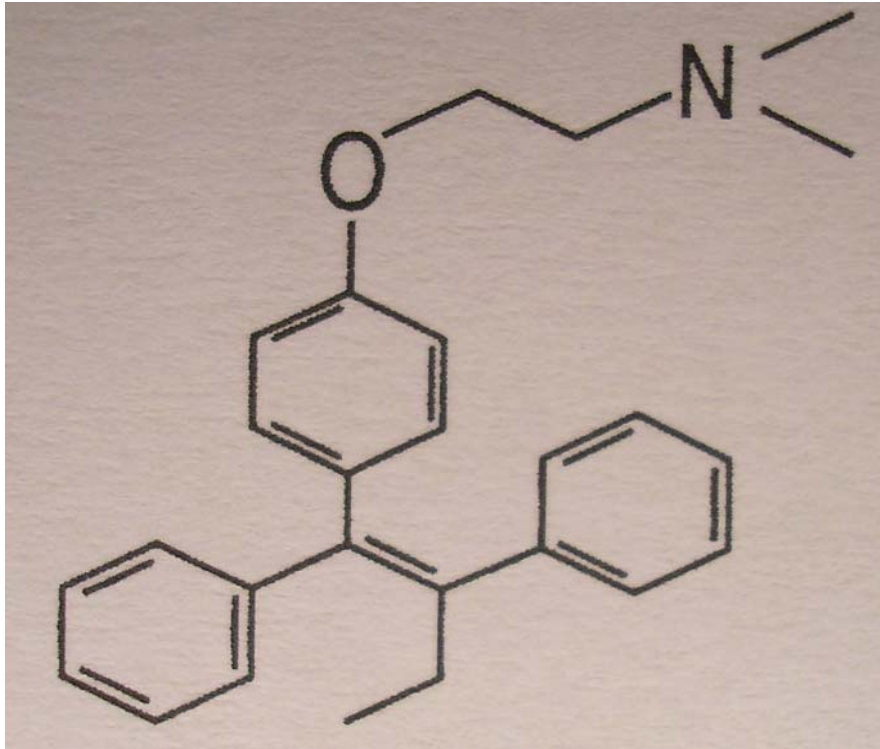
Závěr

Tato práce měla za cíl zhodnotit současný stav hormonální terapie karcinomu prsu se zaměřením na léčbu tamoxifenem v českých podmínkách na příkladu onkologické kliniky FNKV. Výsledky této práce podporují myšlenku širšího využití potenciálu nových léků v hormonální terapii karcinomu prsu.

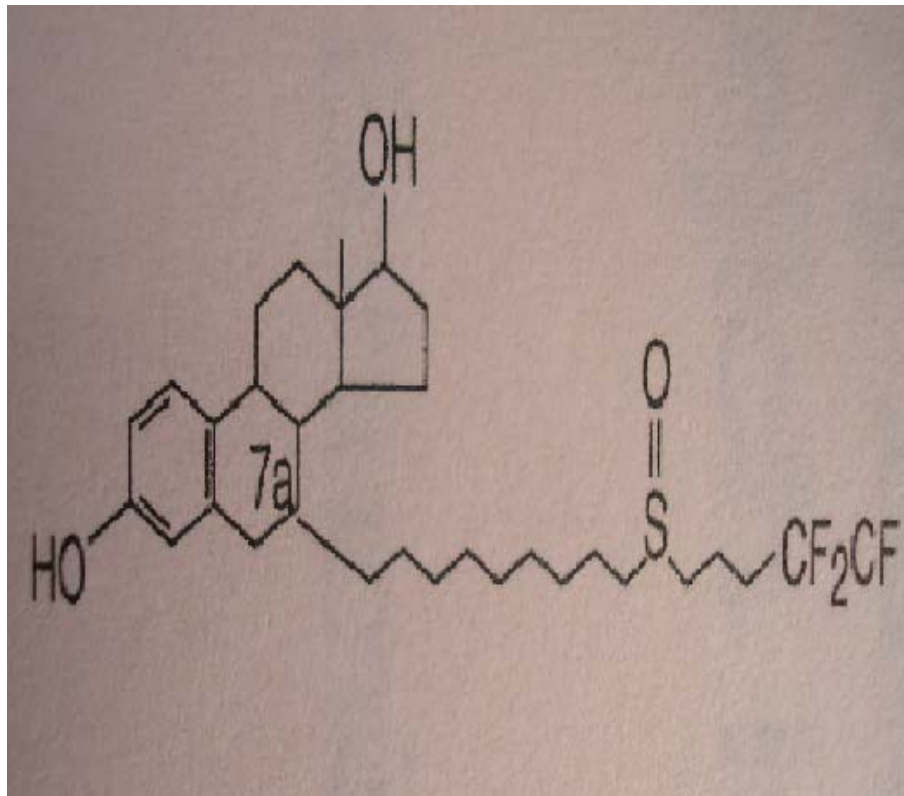
Literatura:

- 1) Pavel Klener, Klinická onkologie. Praha: Galén, Karolinum, 2002, str. 495-513
- 2) Karel Citterbart et al., Gynekologie. Praha: Galén, Karolinum, 2004, str.197-203
- 3) Bednář B. et al., Základy klasifikace nádorů a jejich léčení. Praha : Avicenum, 1987.
- 4) James N. Ingle, Mitchell Dowsett, Advances in Endocrine therapy of Brast Cancer. Summit Communications LLC, Dekker, 2004
- 5) Ctibor Povýšil, Speciální patologie II. Díl. Praha: Karolinum, 1997, str. 148-151
- 6) Doc. MUDr. Jitka Abrahámová, Karcinom prsu, Portál Zdravotnických novin dostupný na www.zdn.cz (<http://www.zdn.cz/scripts/detail.asp?id=43561>).
- 7) Mikro-verze AISLP – ČR 2005 pro MS Windows

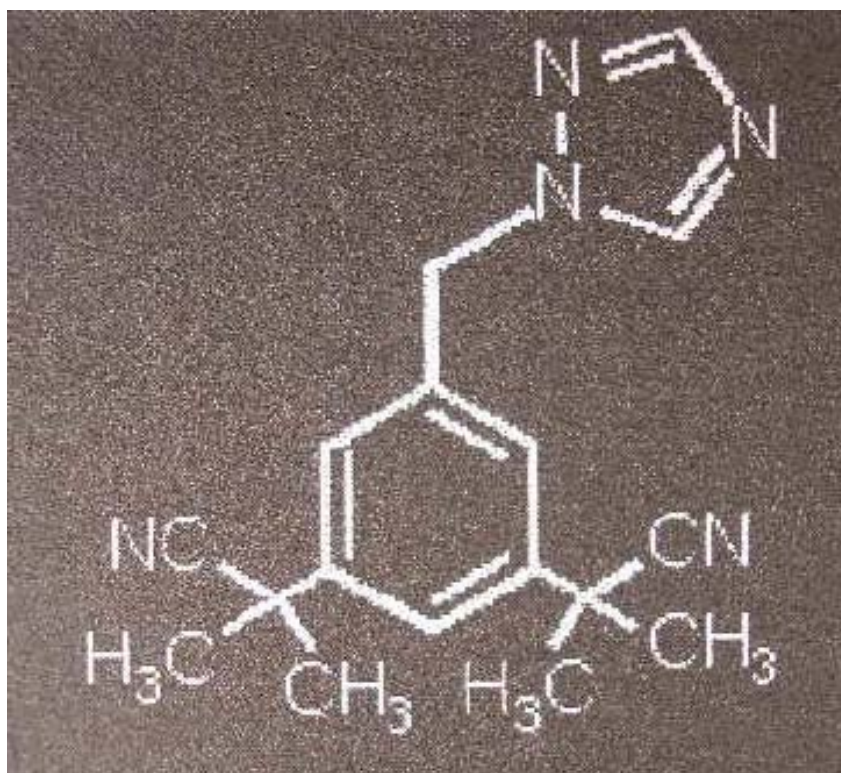
Příloha⁴



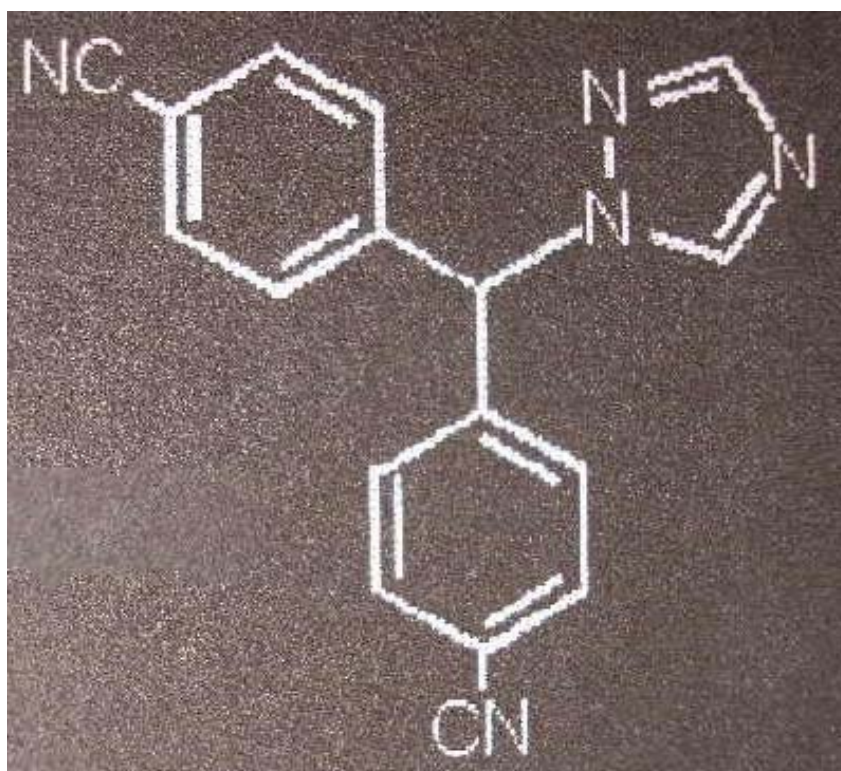
Obr. č. 1 - Tamoxifen



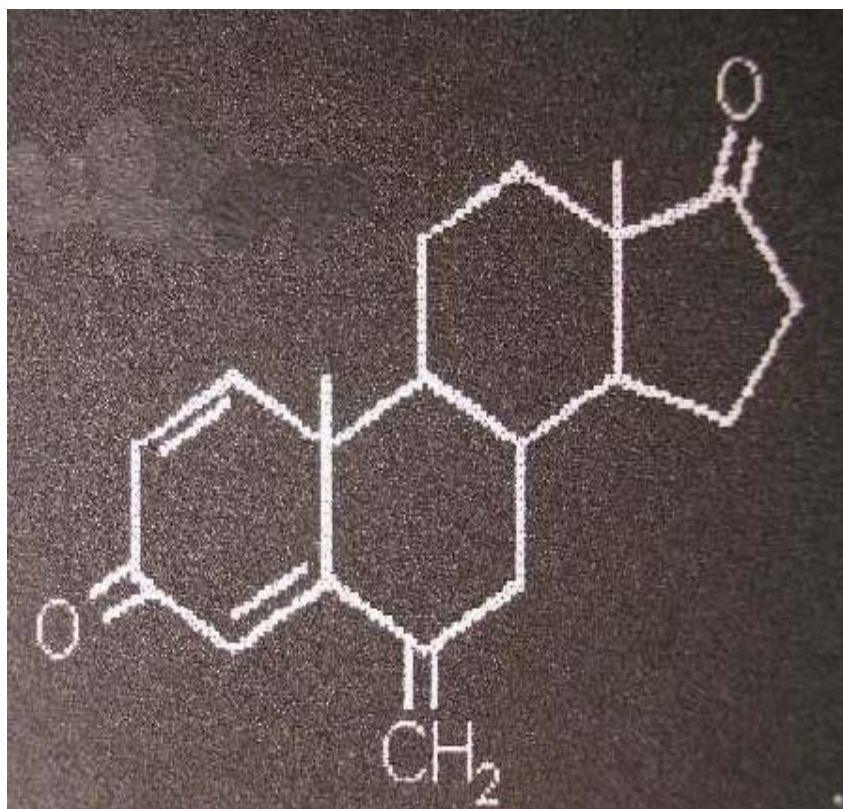
Obr. č. 2 - Fulvestrant



Obr. č. 3 - Anastrozol



Obr. č 4 - Letrozol



Obr. č. 5 - Exemestan