

## Vrste hormonskega zdravljenja pri karcinomu dojke

Dokazano je, da je okoli 50 odstotkov primerov karcinoma dojke v svoji rasti odvisnih od dejavnosti ovarijev, adrenalk in hipofize. Vsaka izmed teh žlez namreč proizvaja dejavnike, ki pospešujejo rast raka na dojki. Zaradi tega uničujemo ali vsaj zaviramo dejavnost teh žlez kirurško, radiološko ali kemoterapevtsko. V izbranih primerih napredovalega primarnega karcinoma dojke ali v primerih z metastazami, ki jih ne dosežemo s kirurško ali radiološko terapijo, uporabljamo hormonsko terapijo kot začetni ukrep. Pri karcinomu, ki smo ga v začetku zdravili operativno ali radiološko, pa smo eno ali drugo že tako ali tako izčrpali, da nam za nadaljevalno terapijo služi hormonska terapija. Aplikiramo jo pa tudi kot kombinirano terapijo s kirurško in radiološko, zadnji čas tudi v zvezi s citostatiki.

Hormonsko zdravimo na dva, bistveno različna načina:

1. **Izločitveni ali ablacijski postopek.** Pri tem gre za operativno izločitev vseh tistih hormonov, ki pospešujejo tumorsko rast:

- a) ovariectomy (kastracija), b) adrenalectomia,
- b) hypophysectomia (v nadaljnjem besedilu: oe, ae, he).

2. **Hormonski postopek.** Z androgeni, estrogeni in kortikoidi spremenimo endokrine in metabolične razmere organizma.

3. **Kombinirani postopek,** to je ovariectomy in kemična andrenalectomija (corticosteroidi).

V novejšem času pa se uveljavljajo poskusi s kombinacijo hormonov in citostatikov.

### Začetno zdravljenje Ovariectomy — kastracija

Pri ženskah, ki menstruira ali pa so pred menopavzo, začnemo hormonsko terapijo s kastracijo (obojestranska oe), ki je izbrana metoda za to obdobje. Najpravi jo kirurško ali radiološko. Z njo izločimo estrogene.

Kirurška kastracija ne zapusti nobene rezidualne dejavnosti jajčnikov. Izboljšanje simptomov (subjektivno počutje) nastopi v nekaj dneh, objektivno zmanjšanje tumorja pa v 4 do 12 tednih. Remisijska pogostnost znaša povprečno 25 odstotkov; remisija traja poprečno eno leto. Načeloma se kastracija izvrši šele ob bolezenski recidivi ( t e r a p e v t s k a k a s t r a c i j a ) in ne že ob mastektomiji ( p r o f i l a k t i č n a k a s t r a c i j a ). Terapevtska kastracija nam pokaže, če je tumor hormonsko odvisen ali ne, in nam tako omogoča posebno izbiro nadaljnje hormonske terapije pri reaktiviranju karcinoma. Profilaktična kastracija sicer zavleče nastop metastaz, ne prepreči pa ponovitve bolezni. Zelo slaba stran profilaktične kastracije je, da ne odkrije nobenih razpoložljivih hormonskih značilnosti malignoma. Zato

ne moremo izbrati nobene uspešne nadaljnje terapije. Poročajo o pospešeni rasti karcinoma pri nekaterih kastriranih bolnicah. Vzrok utegne biti v tem, da s kastracijo odstranimo zaviralno delovanje ovarijev na hipofizo. Če je tako, je to nadaljnja kontraindikacija za profilaktično kastracijo. Kastracija ne pomeni v pravi postmenopavzi ničesar.

Ženskam, ki ugodno reagirajo na kastracijo, se močno obeta, da bodo dosegle ponovno remisijo z nadaljnjo sekundarno terapijo, bodisi s hormonsko terapijo ali pa z ablativnima metodama: z ae oziroma s he. Tiste, ki ne reagirajo na kastracijo, se lahko izognejo neprijetnostim sekundarne terapije. Te so kandidatke za kemoterapijo.

Rentgenska kastracija učinkuje ob ustrezni dozi enako kakor kirurška kastracija, le da potrebuje več časa, preden se pojavi učinek (še le po 3—4 mesecih). Popolnega jamstva, da bo ovarialna dejavnost zakrnela, pa nimamo. Če je potreben hiter učinek, če je splošno pacientkino stanje dobro, če je pacientka privolila v operacijo, ima prednost operativna kastracija. V vseh drugih primerih uporabimo rentgensko kastracijo.

Uporabljali so tudi androgene hormone za tako imenovano kemično kastracijo. Ker se androgeni dejno spremenijo v estrogene, lahko spodbujajo rast malignoma. Tako androgeni bolnicam pred menopavzo ne koristijo nič, niti pri zdravljenju metastaz niti kot pomoč profilaktični kastraciji.

Ovariektomija in rentgensko obsevanje ovarijev zmanjšata endogeno nastajanje estrogenov, ne izločita jih pa popolnoma. Del estrogenov proizvajata suprarenalki. Ta del estrogenske produkcije izločimo z operativno andrenalektomijo.

Pri ženskah po menopavzi zdravimo napredovali karcinom dojke z androgeni in estrogeni.

**Androgeni:** najbolj preizkušen je testosteron-propionat. Po literaturi znaša regresija 21 odstotkov. Odstotek objektivnih remisij je v razmerju z lokalizacijo metastaz in z menopavzalno starostjo (tako npr. imajo pacientke z razsevky v mehkih delih večji odstotek remisij kakor pa tiste z visceralnimi metastazami); z rastočo starostjo se odstotek še poveča.

Za terapevtsko aplikacijo je važna doza hormona, ki ga uporabljamo. Dejanska doza uporabljenega hormona naj znaša najmanj 300 mg testosterona na teden (3-krat po 100 mg). Po izkušnjah traja remisija po trimesečnem zdravljenju dvakrat tako dolgo, kakor če zdravimo manj časa. Posebno prepričljivo je zboljšanje subjektivnega počutja in prenehanje bolečin!

**Komplikacije pri zdravljenju s testosteronom oz. z anaboličnimi steroidi.**

Testosteron sodi med anabolične steroide, to je tiste naravne ali pa sintetične hormone, ki imajo lastnost, da zadržujejo dušik v organizmu in ga usposabljaajo za sintezo beljakovin. Na splošno pravimo testosteronu kar »spolni hormon«. To pa seveda ni točno. Poleg spolne svojevrstne t. i. androgene dejavnosti, ki vpliva na genitalno sfero, ima namreč še značilne učinke na presnavljanje.

Pod vplivom testosterona se zadržujejo v organizmu tudi Ca, P, Na, K in S.

Tako so nam razumljive komplikacije, ki se pojavljajo pri zdravljenju s testosteronom in so dobro znane. Izhajajo iz značilnih in splošnih dejavnosti anabolikov.

Pri velikih dozah in dolgotrajnejši uporabi testosterona lahko pri ženskah nastopijo virilizacijski pojavi: poraščenost, globok moški glas itd. Pogosto spremlja virilizacijo neznoson, vedno bolj rastoči libido, ki bolnice psihično zelo obremenjuje. Često prosijo bolnice, naj prav zaradi tega prenehamo s hormonskim zdravljenjem. Testosteron zavira gonadotropine. Pojavijo se menstrualne nepravilnosti.

Testosteron vpliva na presnovo mineralov, tako da pride do retencije natrija, kar opazamo zlasti pri starejših ženskah. Posebno se moramo bati retencije kalcija, ki včasih povzroča pri osteolitičnih metastazah hiperkalcemijo. Zgodnja znamenja hiperkalcemije so: navzeja, suha usta, žeja in poliurija, ki preide pozneje lahko v anurijo in komo.

Tekoče primerjave kalcija v krvi in v urinu so zelo važne pri zdravljenju s testosteronom oziroma z anaboličnimi steroidi sploh. Hiperkalcemija, ki je obstajala že pred zdravljenjem, pomeni brezpogojno kontraindikacijo za takšno zdravljenje. Če se pojavi hiperkalcemija, moramo s tem zdravljenjem takoj prenehati. Zaradi tega ne priporočajo preparatov z dolgoročnim učinkom, ker nas ovirajo, da bi pri nastalih komplikacijah takoj posredovali. Virilizacija pri teh preparatih pa je manjša.

V nekaterih primerih testosteron celo pospešuje tumorsko rast zaradi delne konverzije v estrogene, kar vodi do smrtno nevarnih komplikacij, kot so npr.: hiperkalcemija pri osteolitičnih metastazah; možganski edem pri možganskih metastazah; hepatična koma pri jetrnih metastazah in respiratorična insuficienca pri pulmonalnih metastazah.

**Estrogeni:** Tudi z estrogeni, kot npr. z domačim estradiolpropionatom, ino-zemskim dietilstilboestrolom in etiniloestradiolom ipd., uspešno zdravimo karcinom dojke. To zveni nesmiselno, je pa preizkušeno dognanje. Estrogeni so najučinkovitejši pri starejših ženskah, in sicer pri takih, ki so že več kot pet let v menopavzi. Kontraindicirani so, če smo s kastracijo dosegli objektivno remisijo ali če z laboratorijskimi metodami doženemo povečano izločanje estrogenov, npr. v urinu. Objektivne remisije znašajo 30 odstotkov, ki se stopnjujejo s starostjo pacientk. Poprečno preživetje znaša 27,3 meseca v primerih, ki so ugodno reagirali na estrogene, in samo 10,4 meseca, pri katerih z estrogeni nismo uspeli.

Doza je tudi pri teh velikega pomena. Dnevna doza dietilstilboestraola naj znaša 15 mg (3 x 5 mg). Z zdravljenjem nadaljujemo, dokler se remisija ne konča in ne nastopijo stranski pojavi ali celo aktivizacija tumorske rasti ter z njo nastopajoče komplikacije.

Estrogeni lahko aktivirajo tumorsko rast, kar se dogaja predvsem pri bolnicah, ki so tik pred menopavzo ali po njej. Pri obširnih osteolitičnih metastazah estrogensko zdravljenje lahko povzroči smrtno nevarno hiperkalcemijo. Takoj moramo prenehati z estrogensko terapijo in začeti z ustrezno specifično terapijo. — Pojavi se lahko krvavitev iz maternice, zlasti če prenehamo s terapijo. Lahko se razširi medenično dno, kar povzroči inkontinenco urina in prolapsus uterusa. — Relativno pogosto se pojavi navzeja. Zaradi nje naj bolniki nikoli ne jemljejo estrogenov na tešče. Zmanjšati moramo včasih dozo, zamenjati preparat ali preiti k injekcijam. — Nevarnost je, da se natrij retinira. Ta nevarnost preti zlasti pri velikih dozah in ovira terapijo ledvičnih in srčnih komplikacij. Restrikcija natrija z morebitno kombinacijo z diuretiki brez živega srebra utegne edeme pogosto odstraniti. — Zvečine se pri estrogenski terapiji bradavice izrazito pigmentirajo. Če pigmentacije ni, je znamenje, da bolnice niso redno jemale hormonov. O tem se lahko prepričamo tudi z vaginalnim brisom.

**Primerjava androgenov in estrogenov:** Pri ženskah po menopavzi je hormonska terapija vedno na prvem mestu. Nekateri avtorji (The American Breast Cancer Group) dokazujejo, da so si estrogeni in androgeni glede remisijske pogostnosti in glede trajanja remisije enakovredni. Po drugih avtorjih (Kenedy in sodel.) pa je razlika očitna v prid estrogenom. Obojni hormoni so najučinkovitejši nekako v 8. letu po menopavzi. Bolnice, pri katerih nastopijo metastaze v prvem letu po menopavzi, pa so za hormonsko terapijo ponavadi skoraj neobčutljive.

V zadnjem času trdijo nekateri avtorji, da lahko genetska struktura tumorske celice odloči, ali bomo uporabili androgene ali estrogene.

Po genetski strukturi naj bi bile namreč tumorske celice individualno kromatinsko pozitivne, tj. karcinomi ženskega spola, ali pa kromatinsko negativne, tj. karcinomi moškega spola. Po mnenju EHLERSA IN HIENZA (1958) naj bi imeli karcinomi ženskega spola boljšo prognozo kakor karcinomi moškega spola. Dvomljivo pa je, ali bi mogla ta metoda odločati o praktično tako važnem vprašanju, se pravi, ali naj zdravimo z androgeni ali z estrogeni, če pomislimo samo na to, kako težko določimo spolni kromatin posebno v tumorskih celicah.

Najnovejši biokemični test, ki naj bi nam dal trdnjšo oporo za izbiro določenih hormonalnih terapevtskih postopkov, je določevanje t. i. »Diskriminant« Funktion z analizo steroidov v urinu. BULBROOK in HAYWARD (1967) sta našla razliko pri izločanju 17 hidrokortikosteroidov in testikularnih hormonov (etiocholanolon) v določeni realizaciji, ki sta jo imenovala »diskriminant« in jo izračunala po določeni formuli. Izkazalo se je, da je neposredno razmerje med pozitivnim diskriminantom in reakcijo na adrenalektomijo in hipofizektomijo ter brezuspešnostjo le-teh pri negativnem diskriminantu. Najpomembnejši rezultat teh študij pa je prognostični pomen »diskriminanta«. Izkazalo se je namreč, da je preživetje pacienta s pozitivnim diskriminantom dvakrat daljše kakor pri bolniku z negativnim diskriminantom.

Za oba hormona velja, da traja zdravljenje in preživetje od začetka hormonske terapije znatno dlje pri tistih, ki reagirajo nanjo. Trajanje remisije je pri obeh hormonih enako. Na oba hormona pogosteje reagirajo lezije mehkih delov bolj kot pa visceralne. Stilbestrol je pri visceralnih lezijah uspešnejši kakor testosteron. Fiziološki učinek estrogena iznakazi manj kot androgena virilizacija.

Pri nadaljnji terapiji se ženska, ki se ni popravila z androgeni, zboljša z estrogeni. Manj verjetno pa je nasprotno.

**K o r t i k o s t e r o i d i :** Poleg že omenjene posebne naloge pri zapori estrogenske proizvodnje suprarenalk imajo kortikosteroidi tudi še nalogo pomožne terapije; to pa zaradi svojega sistemskega učinka in protivnetne dejavnosti. Pogosto se bolniki počutijo bolje, tek se povrne, bolečine prenehajo; edemi izginejo, pulmonalne lezije se npr. izboljšajo itd. Zlasti pomembna je njih uporaba pri resnih, akutnih simptomih lezij, ki jih moramo čimprej odpraviti (možganske in jetrne metastaze). Brezpogojno indicirani so pri hiperkalcemiji.

**P r o g e s t o g e n i :** Tudi sintetični derivati testosterona (anabolični steroidi) so uspešni v zdravljenju metastatičnega karcinoma na dojki. Niso pa uspešnejši od andro- in estrogenov.

**K o m b i n a c i j e h o r m o n o v i n c i t o s t a t i k o v :** do sedaj niso pripočali. V novejšem času pa so začeli preučevati vprašanje, ki je zelo pomembno, če bi lahko terapevtski uspeh estrogenov in androgenov povečali še s citostatiki, npr. s 5-Fluoracilom ali Endoxanom.

### Sekundarna terapija

Kako reagirajo ženske pred menopavzo na terapevtsko kastracijo in po menopavzi na estro- ali androgensko terapijo, nam pove, ali je karcinom hormonsko odvisen ali ne. To nam pomaga pri izbiri sekundarne, nadaljevalne terapije.

Pri kastriranih pacientkah se povečata adrenalki in hipofiza. Ta hipertrofija je izvor dejavnikov, ki povzročajo eksacerbacijo karcinoma.

**A d r e n a l e k t o m i j a :** Bolnice, ki so na kastracijo reagirale ugodno, imajo posebno veliko upanja, da bodo z obojestransko totalno ae dosegle novo remisijo,

zlasti v primerih visceralnih metastaz. Odstotek objektivnih remisij je v tem primeru največji, kar jih poznamo. Znaša maksimalno 50 odstotkov, poprečno trajanje remisije je eno leto.

Na ae najugodnejše reagirajo visceralne metastaze. Zato nekateri avtorji menijo, da zdravimo visceralne metastaze načelno z adrenalektomijo in ne s hormoni.

Možno je pa tudi, da ustavimo estrogensko produkcijo suprarenalk z malimi dozami kortikosteroidov, npr. kortisona ali prednisona. Pri tem izrabimo ACTH za zaviralno delovanje kortikosteroidov.

**Hipofizektomija:** Nje namen je izločiti tiste hipofizne hormone, za katere mislimo, da spodbujajo rast karcinoma dojke. To sta predvsem adrenokortikotropni in rastni hormon. Radikalna endokrina terapija zahteva izločitev ne le estrogenov, ampak tudi hipofiznih hormonov. Remisijska pogostnost znaša 31,3 odstotka s poprečnim trajanjem enega leta.

Hipofizo odstranimo oz. uničimo na 3 načine: kirurško, radiološko (obsevanje npr. z gamatronom) in kombinirano (hipofizo odstranimo kirurško, nato pa aplikiramo izotope v sella turcica).

Odstranitveni postopek pri he in ae zahteva po operaciji strokovno substitucijo. Kdor oskrbuje takšne bolnice, mora obvladati osnove za njih substitucijsko terapijo.

### **Hormonsko zdravljenje karcinoma dojke pri moških**

Napredovalega raka na dojki pri moških zdravimo uspešno, če izberemo podobno endokrino terapijo, kot smo jo opisali pri ženskah. Ker pospešujejo rast karcinoma dojke pri moških androgeni hormoni, je obojestranska orhidektomija začetna hormonska terapija pri diseminaciji tega malignoma. Pri ponovitvi bolezni lahko znova dosežemo remisijo z masivnimi estrogenskimi dozami. Za začetno hormonsko terapijo pa uporabimo lahko tudi estrogene.

**Profilaktično zdravljenje metastazirajočega karcinoma dojke:** Danes prevladuje splošno mnenje, da začnemo z endokrino terapijo takrat, ko se pojavijo prve metastaze, se pravi, ko se konča prosti interval in preteče čas med mastektomijo in metastazami.

Z razpoložljivimi operativnimi in medicinskimi postopki moremo doseči objektivne remisije in tako pacientkam podaljšati življenje.

Druga pot pa je, da začnemo z endokrinim zdravljenjem takoj po mastektomiji v upanju, da bomo vplivali na razvoj tumorja oziroma morebitnih metastaz kar se da zgodaj. To pa iz dobro utemeljenih razlogov odklanjajo.

Težave pri uporabi profilaktičnih ukrepov pa so v tem, da ne vemo, če je operater odstranil tumor radikalno ali ne in če se bodo pojavile metastaze, zaradi katerih bo pacientka končno umrla.

Velika nevarnost poznejših metastaz govori za profilaktično zdravljenje; domneva, da je pacient z operacijo ozdravljen, pa je proti njej. Vsekakor moramo poskušati, da pretehtamo prognozo, ko se odločamo za profilaktične ukrepe. Uporabiti moramo vse kriterije, ki jih imamo in ki smo jih že navedli: stadij bolezni, obsežnost in lokalizacija tumorja, trajanje rasti, histološka stopnja malignosti in funkcijsko stanje ovarijev.

Po statističnih podatkih se zdi, da je kastracija edini postopek, ki ga priporočamo lahko za profilaktični ukrep. Adrenalektomija in hipofizektomija za to nista primerni. Uporabimo jih, ko se pojavijo metastaze. Androgenov, anaboličnih steroidov in estrogenov prav tako ne priporočajo, ker lahko spodbudijo tumor.