

Onkološki inštitut, Ljubljana
Predstojnik prof. dr. Božena Ravnikar
Prim. dr. Jože Žitnik

Hormonsko zdravljenje — integralni del zdravljenja karcinoma dojke

UVOD

Vemo, da 70 let kirurškega in 50 let radiološkega zdravljenja raka ne zado-
voljuje, ker ne zadostuje. Razumljivo je torej, da je potrebno za karcinomsko
zdravljenje iskati novih, popolnejših in uspešnejših metod. Še do nedavnega je
prevladovalo mnenje, da raka ne moremo zdraviti medikamentozno. V zadnjih
dveh desetletjih pa se je pojmovanje o terapevtskem karcinomskem vprašanju
spremenilo. To potrjujejo velike denarne dajatve v številnih deželah, zlasti v ZDA,
ki so namenjene preučevanju medikamentozne karcinomske terapije, tako imenovani
kemoterapiji. Lahko rečemo, da bomo v bodoče napredovali v pobijanju raka le,
če bomo v doglednem času našli metodo za splošno zdravljenje raka.

Posebna vrsta kemoterapije je tako imenovano endokrino zdravljenje maligno-
mov, ki so hormonsko odvisni. Mnogotere skušnje nas učijo namreč, da po-
segajo hormoni v potek rakave bolezni, toda samo pri raku tistih organov, katerih
delovanje uravnavaajo hormoni že normalno. To velja predvsem za raka na dojki,
ki je izmed najpogostnejših rakov pri ženskah, in za raka na prostati, ki je po
vrstnem redu pogostnosti pri moških na tretjem mestu. Z endokrino terapijo
karcinoma dojke se ukvarjamo načrtno v onkološkem inštitutu v Ljubljani šele
zadnji dve leti. Namen tega članka je, da opišemo načela, vrste in uspehe hor-
monske terapije raka na dojki.

Preden se spustimo na svojevrstno področje hormonskega zdravljenja maligno-
noma dojke, se mi zdi primerno, da priključem v spomin nekatera dejstva iz bio-
logije tega malignoma.

Biološke lastnosti raka na dojki

Karcinom zavzema v patologiji dojke najvažnejše mesto. Dojka je namreč
med najpogostnejšimi lokalizacijami karcinoma pri ženskah.

Po neki norveški statistiki (Reunes 1960) pride na 100.000 žensk: 47 karcino-
mov dojke, 36 želodčnih karcinomov, 20 materničnih in 13 ovarialnih karcinomov.
V Sloveniji je na tretjem mestu (1. ca colli uteri, 2. ca ventriculi, 3. ca mammae).

V ZDA, računamo s 175.000.000 prebivalcev, na novo zbolijo za rakom na dojki
vsako leto 52.000 žensk. Okoli 75 odstotkov od njih, tj. približno 39 000, jih umrje
za metastazami.

Petletno preživetje, ki zajame okoli 45 odstotkov bolnic, pove o dokončnem
ozdravljenju malo. Še dolgo po petih letih umira določeno število bolnic za reci-
divami oziroma metastazami.

Prognoza je odvisna od mnogih dejavnikov: od stadija bolezni, od velikosti malignoma in njegove lokalizacije v dojki, od histološke malignostne stopnje in še prav posebno od dejavnosti ovarijev.

Znano je, da se metastazirajoči rak dojke ne širi neovirano do smrti, ko ga diagnosticiramo, ampak gre skozi menjajoče se faze. Obdobja hitre rasti se menjavajo z obdobji počasnega širjenja. Včasih opazamo, da za daljši čas preneha rasti in da celo spontano remitira, čeprav redko. Čas, ki preteče od radikalne operacije do pojava prvih metastaz, imenujemo prosti interval. Zelo približno lahko rečemo, da je pri zelo kratkem prostem intervalu slaba prognoza, pri zelo dolgem pa bistveno boljša. Poudarimo tudi lahko, da je med trajanjem prostega intervala in remisjsko pogostnostjo — po hormonski terapiji z androgeni ali estrogeni — statistično jasno dokazana pozitivna korelacija.

Karcinom dojke metastazira skoraj po vseh organih, predvsem pa po koži, v podkožju, regionalnih bezgavkah, okostju, možganih, pljučih, jetrih in endokrinih žlezah (posebno v ovarijih).

Pri kostnih metastazah gre rentgenološko za osteolitične, redkeje za osteoblastične metastaze. Včasih vidimo mešane oblike. Podčrtati moramo, da ne moremo rentgenološko prikazati vseh kostnih lezij. Včasih jih vidimo šele v remisiji, ko se zaradi rekalcifikacije zmanjša prepustnost za rentgenske žarke. Pri osteolitičnih metastazah se poveča izločanje kalcija v urinu in serumu; prav tako je povečana tudi stopnja alkalne serumske fosfataze. Spremembe v izločanju kalcija in spremembe pri alkalni fosfatazi lahko porabimo za važne objektivne kriterije o uspešnosti hormonske terapije. Te biokemične spremembe moramo vedno nadzorovati. Pogostnost fraktur na področju metastaz znaša 15—18% (Stalcy 1956).

Dostikrat pa napravi malignom izolirane zasevke v kostnem mozgu, ki jih rentgenološko ne moremo prikazati. V periferni krvi vidimo tedaj v zvezi z anemijo nezrele razvojne oblike levkocitov in eritrocitov. V punktatih kostnega mozga najdemo včasih karcinomske celice. Važno je, da poznamo te vrste metastaz, ker je v teh primerih radiološka terapija kontraindicirana. Izboljšanje krvne slike pa je važen objektivni kriterij za uspešnost terapije.

Plevropulmonalne metastaze opazamo pogosto pri kostnih metastazah. Po statistikah nekaterih se dogaja to v 33 odstotkih (Stalcy). Pljučnih lezij pred kostnimi metastazami navadno ni. Negativna rentgenska pljučna slika torej nikakor ne izključuje generalizacije malignoma.

Jetrne metastaze se na splošno pojavljajo pozno. Spoznamo jih težko, včasih le z laparoskopijo. Z jetrno biopsijo verificiramo 70 odstotkov jetrnih metastaz. Važen pripomoček za diagnosticiranje jetrnih metastaz je scintigrafija. Funkcijski jetrni testi so tudi v napredovalih primerih redko patološko spremenjeni. Tipljivih metastatičnih jeter pa klinično ne moremo zgrešiti.

Možganske metastaze se nam javljajo s splošnimi simptomi povečanega možganskega pritiska in z ustreznimi nevrološkimi simptomi izpadlega možganskega dela, z zastojo papile in pozitivnim EEG. Zginevanje nevrološke simptomatike, zastoje papile in elektroenceleografskega dognanja je koristen terapevtski kriterij.

Zelo pogosto in zgodaj se pojavljajo ovarialne metastaze, ki pa jih najdemo šele pri ovariektomiji. Zasevke opazamo tudi v adrenalkah, hipofizi in drugih endokrinih žlezah. Simptomatiko ustvarja endokrini funkcijski izpad zaradi večjega ali manjšega uničenja žleznega parenhima.

Kriteriji za opredelitev terapevtskih uspehov

Za presojo kemoterapevtskih uspehov moramo torej na drobno poznati biološke lastnosti malignomov. Na jasnem si moramo biti nadalje o sodilih, s katerimi bomo presojali, ali je zdravljenje uspešno ali ne.

Internistično zdravljenje malignomov s kemoterapevtiki in hormoni temelji na skušnjah, ki si jih pridobimo na človeku samem. Izsledkov, ki jih dobimo pri živalskih malignomih, ne moremo kar tako prenesti na človeka. Klinične preizkušnje citostatikov in hormonov so torej veliko pomembnejše kakor preizkušnje drugih farmakov. Zaradi tega pa je tudi odgovornost kliničnih zdravnikov temu primerno večja.

Za presojanje uspehov hormonske terapije uporabljamo subjektivna in objektivna sodila.

Subjektivno izboljšanje se pri bolnici, ki se je hormonsko zdravila, kaže: v dobrem splošnem počutju in prenehanju bolečin; v zbolšanju teka, v pridobitvi teže in v zbolšanju eritropoeze (nastajanju rdečih krvničk). Vse to je sicer važno za pacientke, ne moremo pa tega jemati za merilo uspešnosti svojevrstne tumorske terapije. Subjektivno se namreč lahko bolnice počutijo prav dobro, ne da bi se tumor objektivno zmanjšal. Važna so predvsem objektivna sodila.

Za objektivno izboljšanje štejemo regresije, v katerih se tumor ali metastaze vidno zmanjšajo ali celo izginejo, ne da bi sočasno napredovale druge lezije ali pa se razvile nove metastaze.

Nikakor pa ne smemo podcenjevati subjektivnega izboljšanja. Zdravljenje, ki sicer uniči rakavo tkivo, a ne more izboljšati splošnega stanja bolnic, moramo šteti za nezadostno.

Kriteriji za objektivno regresijo tumorja v mehkih delih in kosteh so prvič: Zmanjšanje ali zginitev primarnega tumorja; epitelizacija in zmanjšanje velikega ulkusa ali zginitev tumorja, ki leži pod njim; vidno zmanjšanje ali zginitev kožnih, podkožnih ali bezgavčnih metastaz; očitno zmanjšanje metastatičnega tumorja v jetrih; rentgenološko jasno zmanjšanje ali zginitev pljučnih metastaz; rekaloifikacija osteolitičnih metastaz. Drugič: Objektivno tumorsko regresijo lahko ugotovimo s histološko serijsko analizo tumorja oz. metastaz. Tretjič: Pojavijo se značilne biokemične spremembe med hormonskim zdravljenjem pri bolnicah z metastazami pri karcinomu dojke. Navedene biokemične alteracije napovedujejo spremembe v ravnem stanju tumorja in so nam terapevtska vodila v hormonskem postopku. Najbolj uporabne so določitve kalcija, fosforja in alkalne fosfataze v serumu.

Poleg kriterijev za objektivno remisijo tumorjev pa je za presojo uspehov zelo važno podaljšano preživetje.

Spoznanje, da ne more posamezna klinika ali še celo posamezni zdravnik v uporabnem roku opazovati dovoljno število pacientov in presoditi uspešnosti snovi, ki ovirajo rast tumorjev, neskladnost terapevtskih uspehov različnega vira, celo v dozdevno enakih okoliščinah, vse to je ustvarilo v ZDA kooperativne skupine, ki delajo po enotnih, za vse sodelujoče obveznih glediščih glede izbire pacientov in glede oblikovanja kriterijev za terapevtske uspehe.

Ena izmed kooperativnih ameriških skupin je: The American Breast Cancer Group, ki ji načeluje in jo vodi dr. Albert Segalof. Deluje od leta 1954. Ima svoj pravilnik, ki ga mora vsak član skupine držati strogo in brezkompromisno. Ameriški skupini podobna in z njo povezana The European Breast Cancer Group. Njen moderator je kirurg H. Tagnon iz »Institute Jules Bordet Bruxelles«.

Hormonska odvisnost pomeni, da je tumor v svoji rasti odvisen od istih hormonov, ki sicer uravnavaajo rast in dejavnost dojk. Računamo, da je okoli 50 odstotkov karcinoma dojke hormonsko odvisnih. Ker danes nimamo še nobene zanesljive metode, s katero bi mogli naprej določiti hormonsko odvisnost tumorjev, naj bi dosledno temu že načeloma endokrino zdravili vsako bolnico, kadar tumorja ne moremo več operirati.

Čeprav nam je hormonsko uravnavanje normalne dojke razumljivo, je vendar še toliko nerešenih vprašanj pri karcinomu tega organa. Poglejmo samo na navidezno paradokšno dejstvo, da dosežemo npr. pri enem delu ca mammae s kastracijo, tj. z izločitvijo estrogenov, objektivne remisije, pri drugem delu pa z dajanjem estrogenov — posebno po menopavzi — enak učinek, torej tudi objektivno remisijo.

Indikacije za hormonsko zdravljenje

Vsi vemo, kako velika je še danes zmeda in temu ustrezno tudi nejasnost v indikacijah in vrsti hormonske terapije. Dejstvo je, da ne zdravimo vseh karcinomov dojke enako dobro. Rezultati za to na svoj način urejenih klinik in institutov so boljši od rezultatov na ustanovah z manjšimi izkušnjami. Ne motimo se, če računamo, da 75 odstotkov za karcinomom dojke obolelih žensk umre prej ali pozneje za metastazami.

Za hormonsko zdravljenje so primerni vsi inoperabilni primeri metastazirajočega karcinoma dojke. Zvečine začnemo z zdravljenjem na koncu prostega intervala, se pravi, ko se pokažejo prve metastaze. Druga možnost za endokrino zdravljenje pa je v tem, da začnemo z njim takoj po mastektomiji. Ta metoda je profilaktičen ukrep, ki ima namen podaljšati prosti interval in tako čas, ko so pacientke brez težav. Pri tem težimo za tem, da bi uničili morebitne mikrometastaze.

Na splošno zdravimo le take bolnice, pri katerih smo dognali hiter progres bolezni. Tistih, pri katerih nismo objektivirali progredientnosti, naj bi hormonsko ne zdravili. Seveda pa opazovanja ne smemo zavleči predolgo, ker preti nevarnost, da postane pacientkino stanje brezupno, tako da ne bi bila več primerna za najuspešnejše postopke, za operativne metode, ki zahtevajo dobro splošno stanje. Pri izoliranih metastazah (pljuča, kosti) je rentgensko obsevanje na prvem mestu. Kombinirali pa naj bi ga vedno s hormonsko terapijo, ker dognanje enega kotišča še ne izključuje generalizacije procesa!

Katere hormone bomo uporabljali, pa je odvisno od bioloških lastnosti tumorja, fiziološke dejavnosti bolnice in od odziva malignoma na hormonsko terapijo. Izmed fizioloških dejavnikov je najpomembnejša menstruacija. Dejstvo, ali je bolnica v dobi pred menopavzo ali po njej, določi vrsto zdravljenja. Biološke značilnosti malignoma, npr. trajanje rasti, nam lahko pomagajo pri napovedi, kakšen bo odziv. Ugoden odziv na vse vrste hormonske terapije pričakujemo lahko pri bolnicah, ki imajo že dolgo malignom, kjer je prosti interval zelo dolg ali kjer že dolgo obstajajo metastaze. Vnetna vrsta karcinoma ali hitro metastazirajoči rak nista primerna za hormonsko terapijo. Tudi lokalizacija metastaz napoveduje, kako se bo malignom odzval terapiji: Pri primarni leziji, pri kožnih in bezgavčnih metastazah je uspeh boljši kakor pri osalnih in visceralnih metastazah. Kostne zasevke uničimo prej kakor drobovinske. Mali zasevki v pljučih se pozdravijo bolj kot difuzni pljučni limfangitis. Slabo pa je z metastazami centralnega živčevja in jeter. Odziv malignoma na hormonsko zdravljenje nam pove, kakšne vrste je tumor. To nam pomaga pri izbiri nadaljnje hormonske terapije.