

HORMONÁLNÍ TERAPIE

2015

HORMONOTERAPIE

empirická metoda - nevyjasněný mechanismus účinku

1836 Cooper - změny růstu v závislosti na menstruačním cyklu

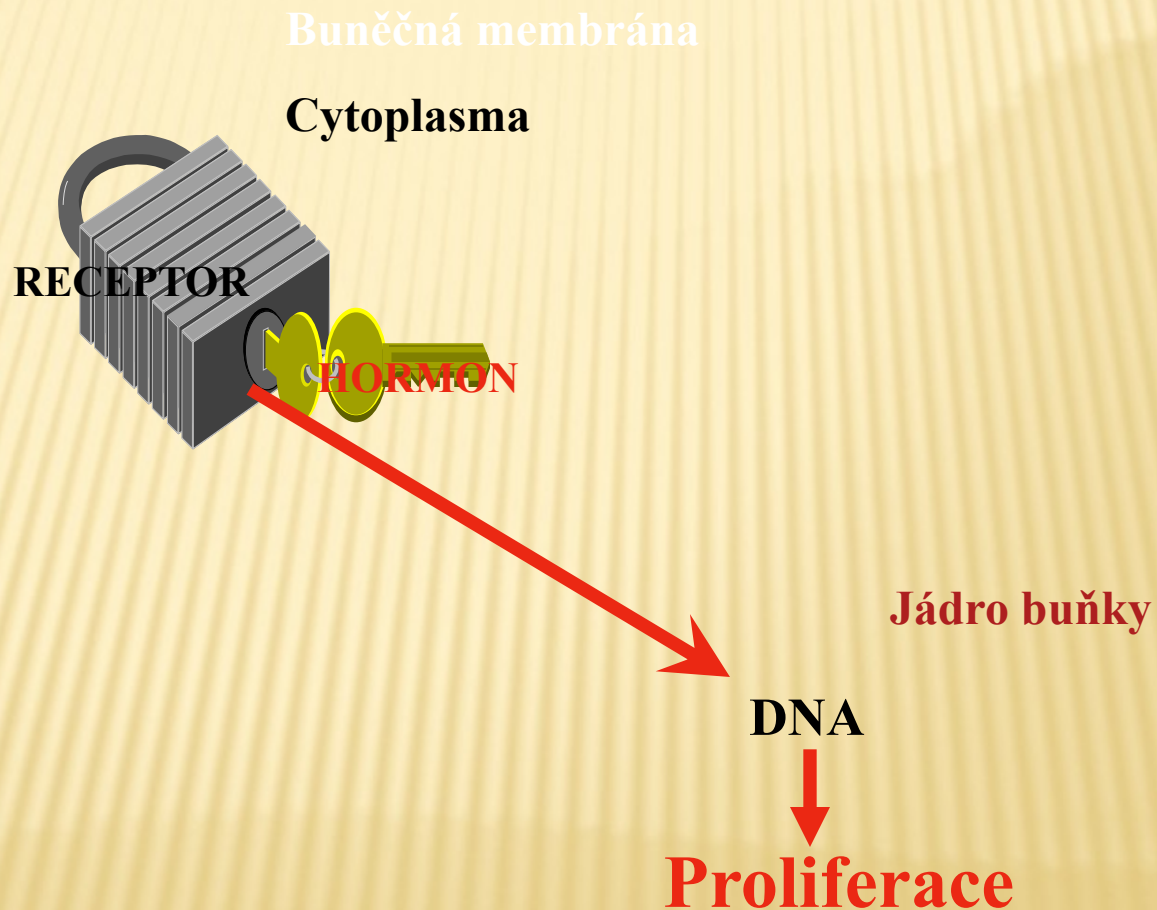
1889 Schinzinger - vliv estrogenů na růst u premeno i postmenopausálních žen

1896 Beatson - terapeutická ovariectomie u karcinomu prsu

1936 Lacassagne - blokáda receptorů estrogeny

1971 Jensen - koncept struktury a blokace receptoru

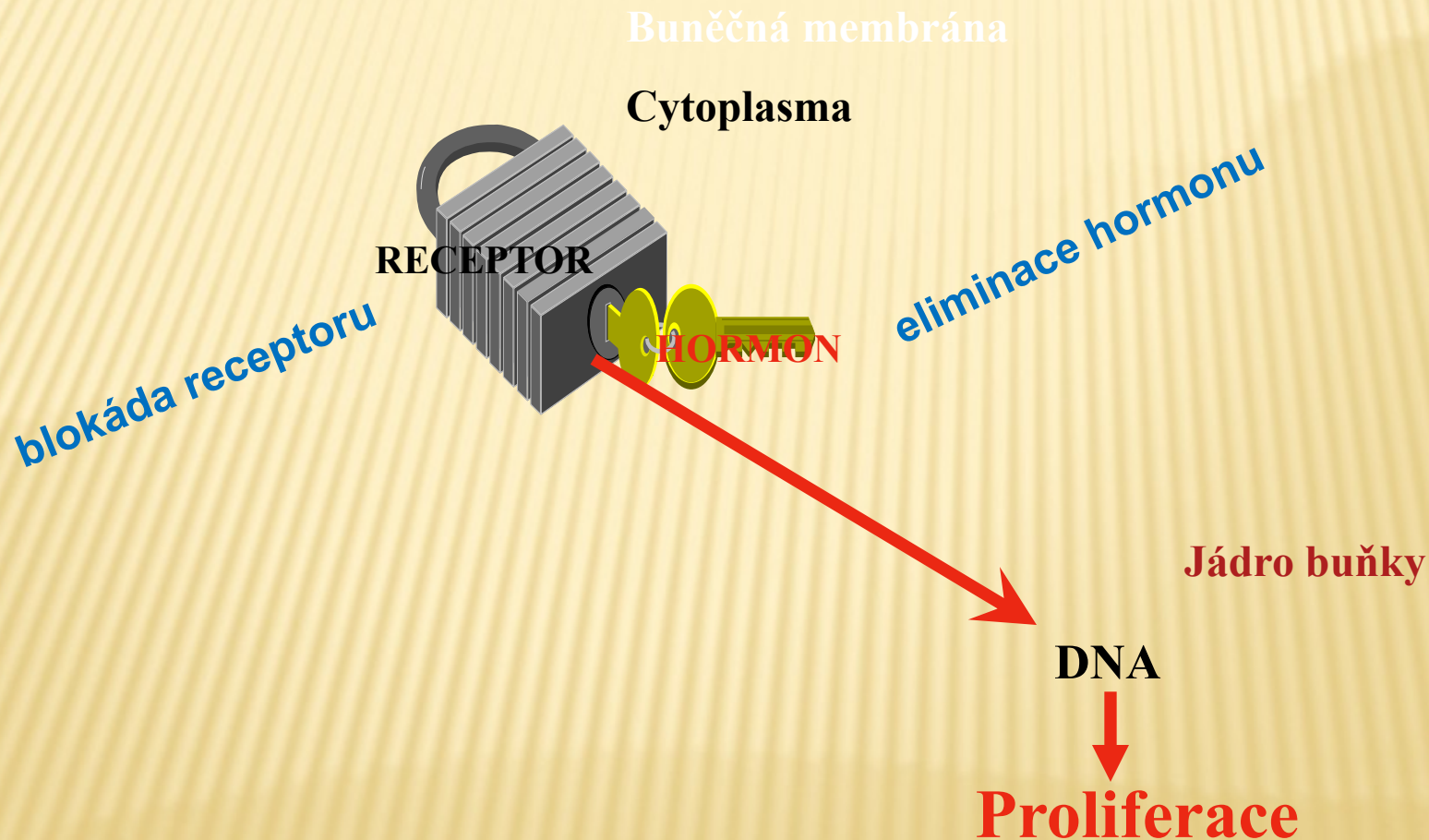
MECHANISMUS ÚČINKU



HORMONOTERAPIE U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

- **Karcinom těla děložního**
 - **Karcinom prostaty**
 - **Karcinom mléčné žlázy**
- Karcinom ovaria endometroidní (FSH,LH)
 - Hepatocelulární karcinom(estrogen)
 - Grawitzův tumor(estrogen)
 - NHL(kortikoidy)

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ



HORMONOTERAPIE

- **Farmakologická**

- **estrogeny**
- **antiestrogeny**
- **gestageny**
- **androgeny**
- **antiandrogeny**
- **antiaromatázy**
- **LH-RH analogy**
- **glukokortikoidy**

- **Chirurgická**

- **kastrace**
- **adrenalectomie**
- **hypofyzeckomie**

- **Radiační**

- **hypofyzeckomie**
- **kastrace**

HORMONOTERAPIE - INDIKACE

- neoadjuvantní
- adjuvantní
- paliativní

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

(*ESTROGENY*)

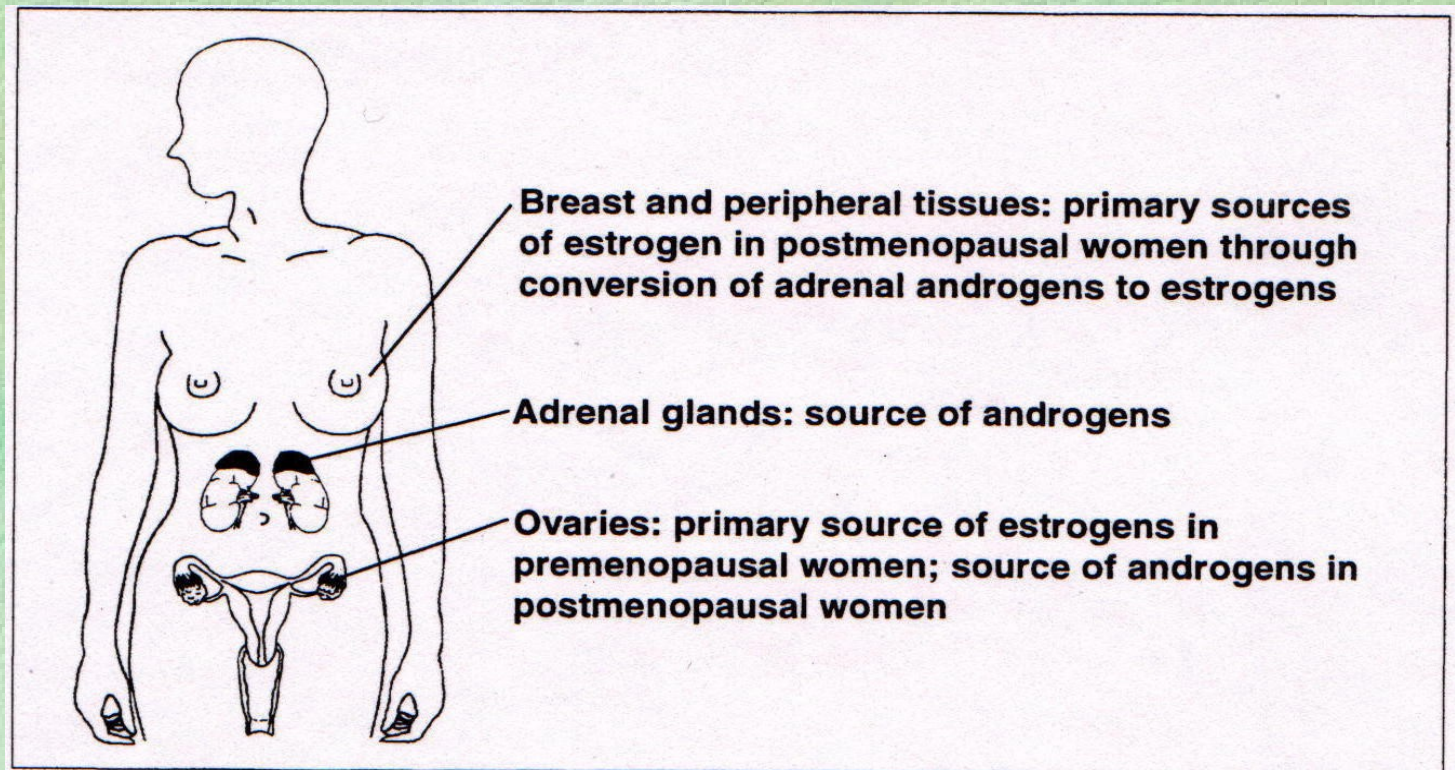
- × neoadjuvantní
- × adjuvantní
- × paliativní

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

- cílem hormonální léčby je zabránit stimulaci nádorových buněk endogenními **estrogeny**
- předpokladem senzitivity k hormonální léčbě je přítomnost exprese receptorů pro estrogeny a/nebo progesterony

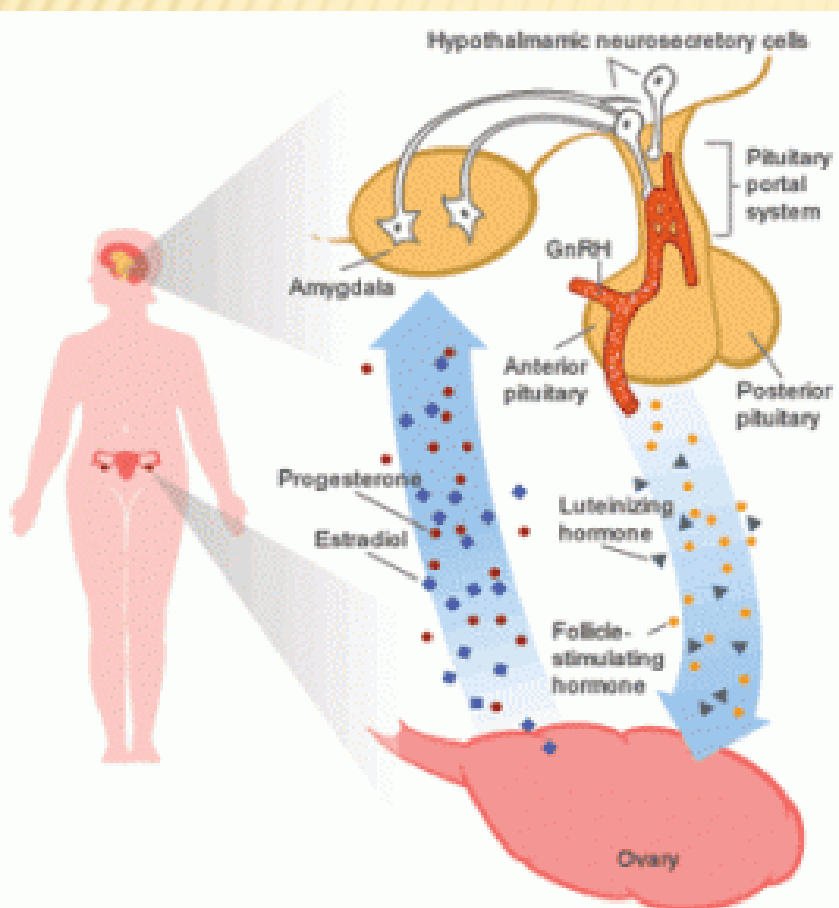
HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

Místa tvorby estrogenů u pre- a postmenopauzálních žen

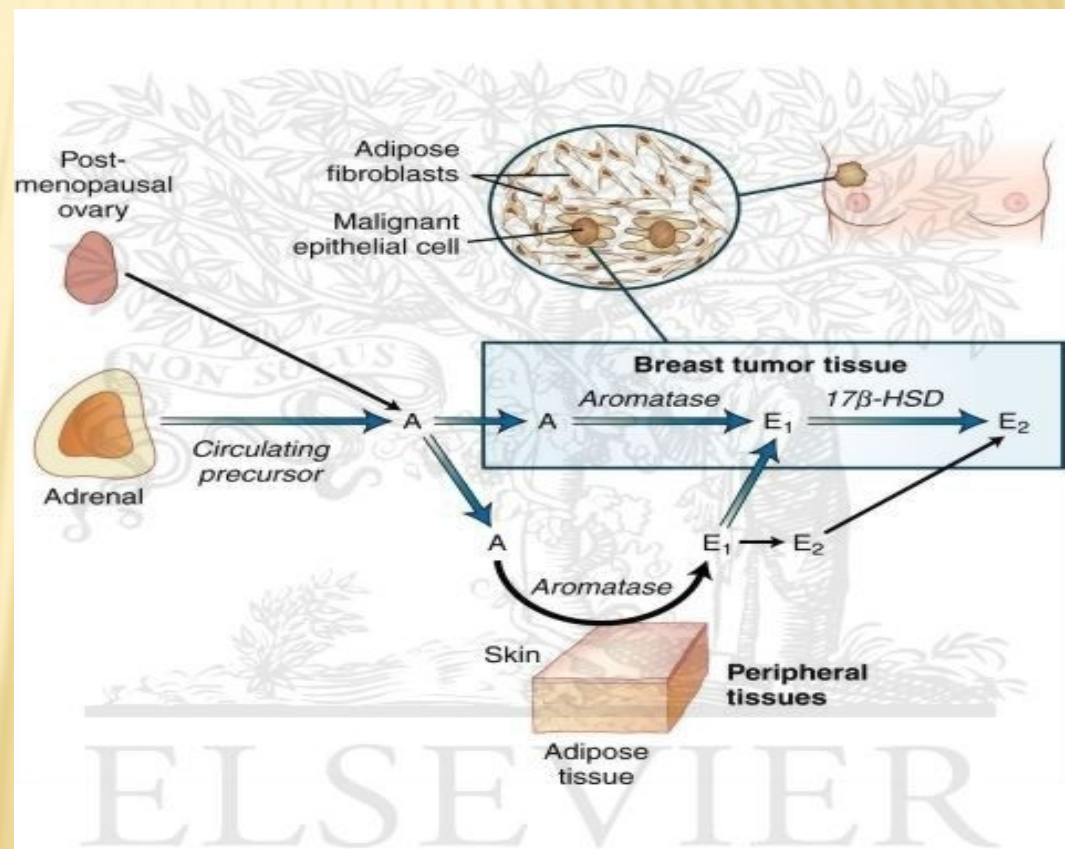


HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

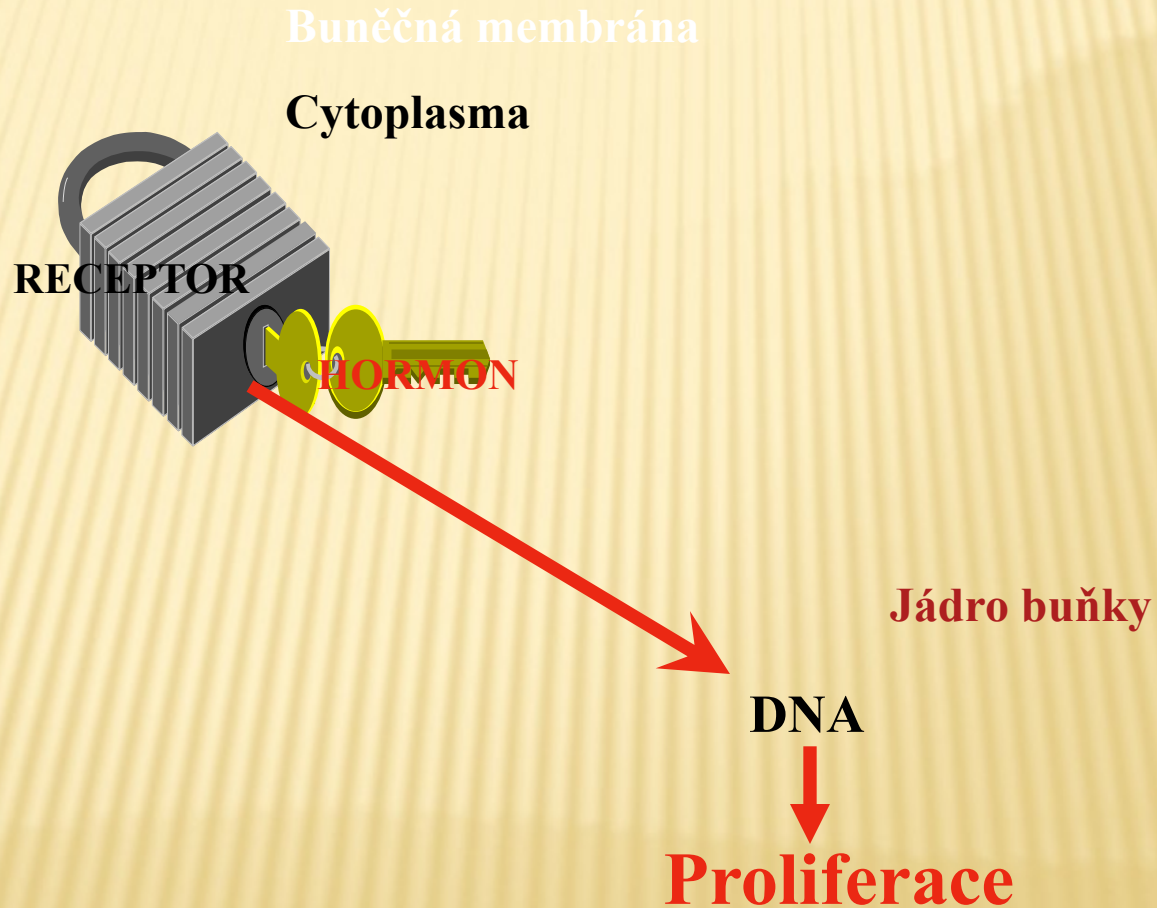
premenopausální ženy



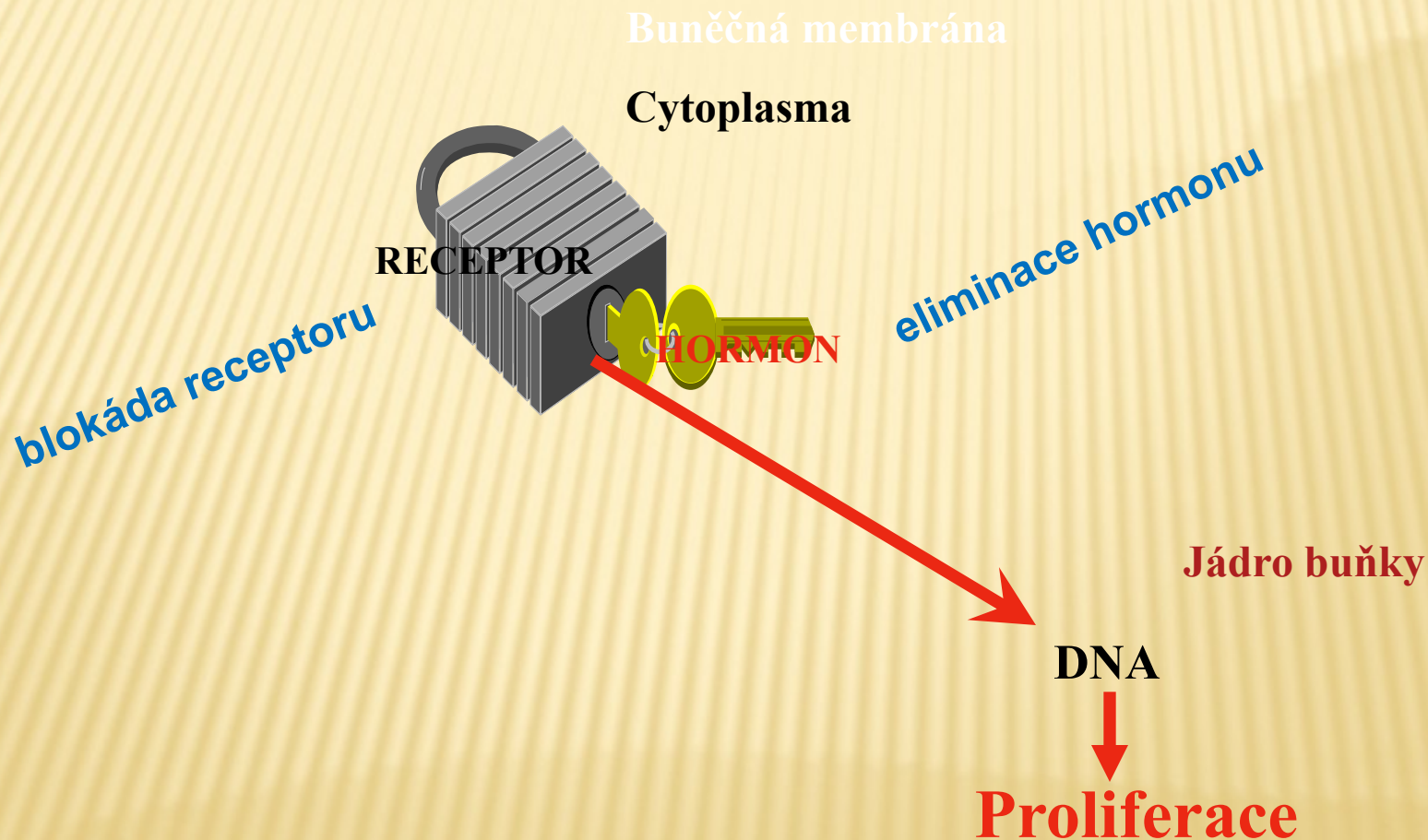
postmenopausální ženy



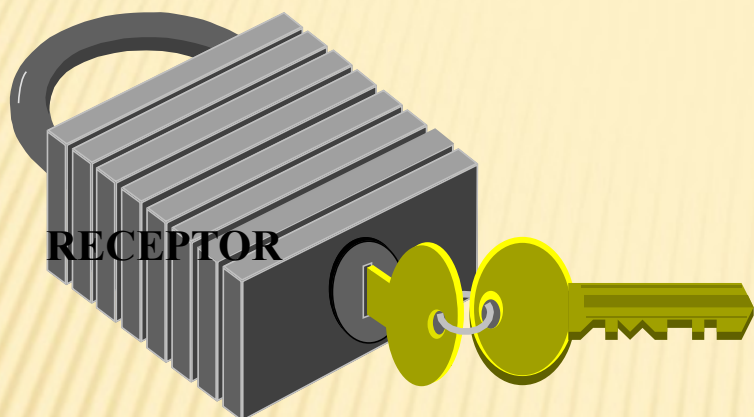
MECHANISMUS ÚČINKU



MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ



HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

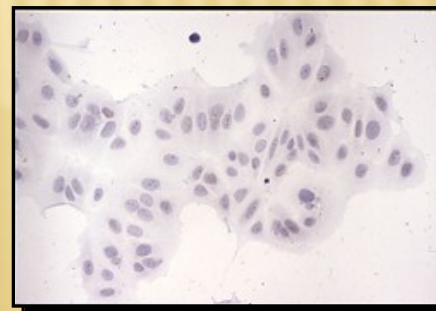
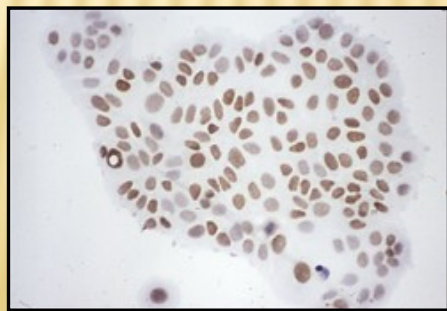
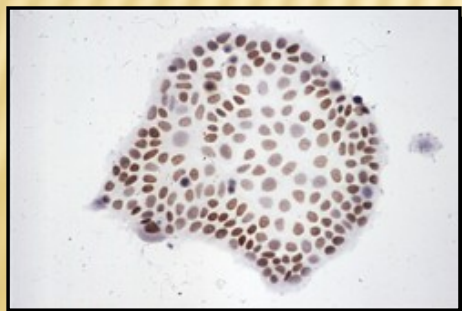


**hladina hormonálních ER
a PR receptorů má
prognostický a prediktivní
význam**

cílem hormonální léčby je zabránit stimulaci nádorových buněk endogenními **estrogeny**

předpokladem senzitivity k hormonální léčbě je **přítomnost** exprese **receptorů** pro estrogeny a/nebo progesterony

- × funkčnost receptoru !?
- × změna receptoru
- × heterogenita nádoru
- × receptory α a β ?

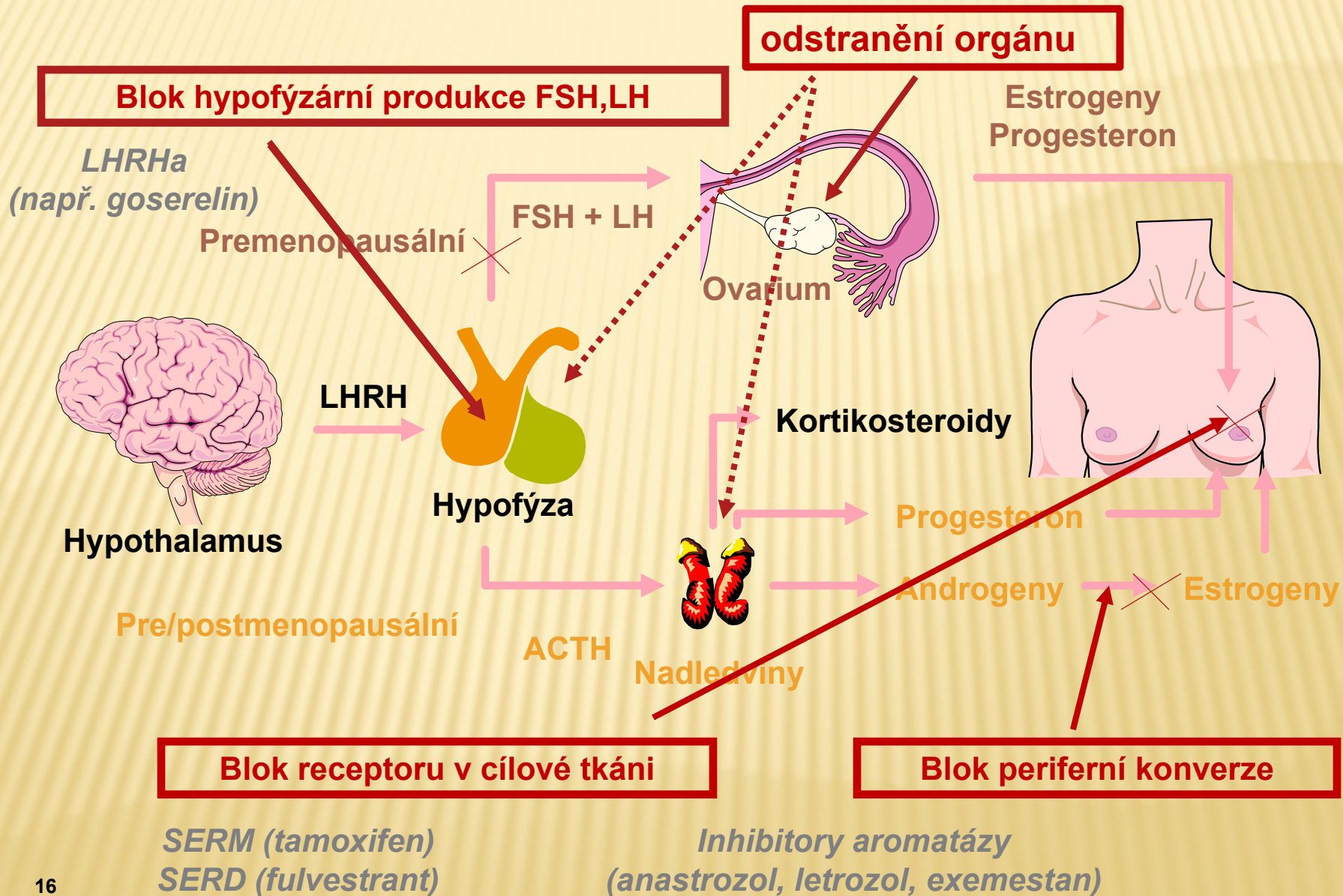


HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

(ESTROGENY)

- **ablativní** (ovarectomie)
- **kompetitivní** (antiestrogeny)
- **inhibiční** (antiaromatázy)
- **aditivní** (gestageny, androgeny, estrogeny)

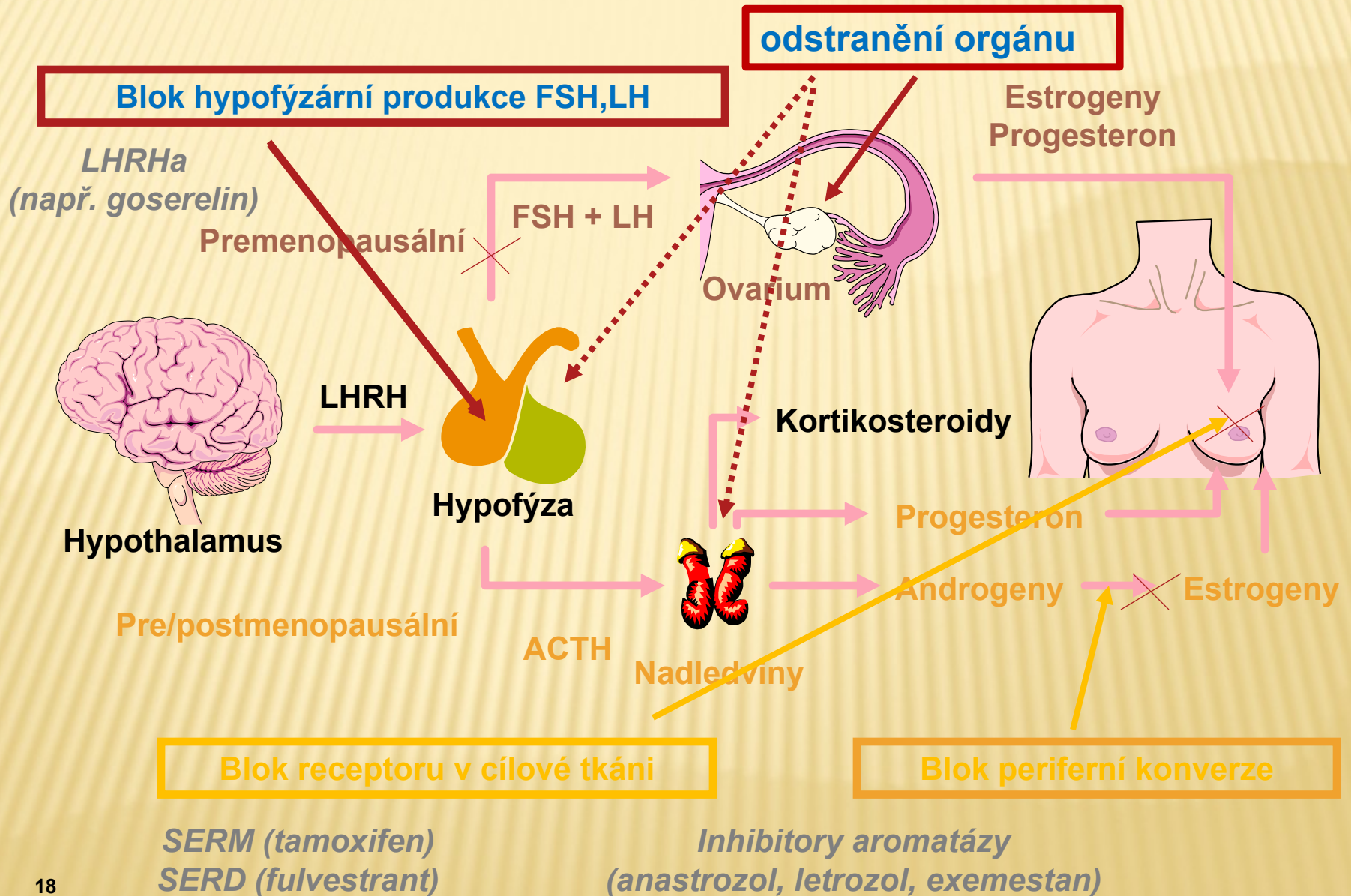
HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU



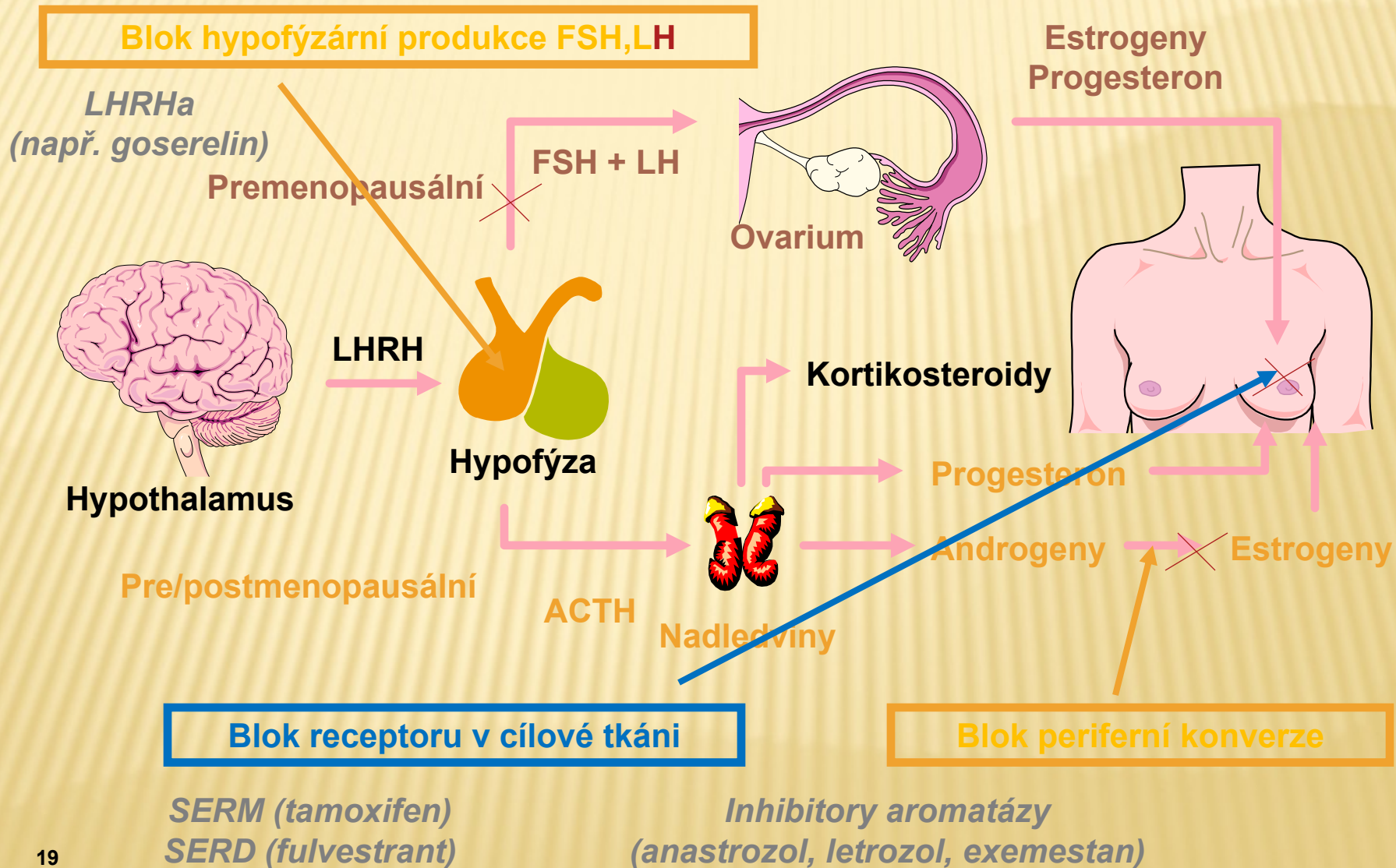
HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

- **Farmakologická**
 - **estrogeny**
 - **antiestrogeny**
 - **gestageny**
 - **androgeny**
 - **antiaromatázy**
 - **LH-RH analogy**
 - **glukokortikoidy**
- **Chirurgická**
 - **kastrace**
 - **adrenalectomie**
 - **hypofyzeckomie**
- **Radiační**
 - **hypofyzeckomie**
 - **kastrace**

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU – ABLATIVNÍ TERAPIE



HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU – KOMPETITIVNÍ TERAPIE



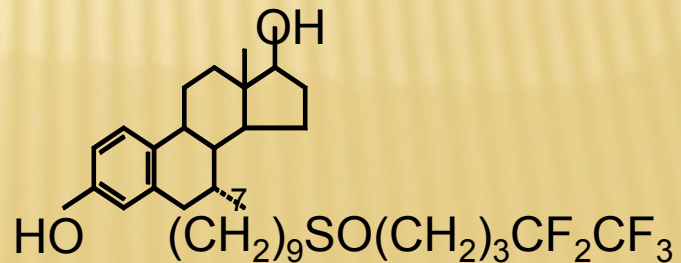
HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU – KOMPETITIVNÍ TERAPIE

**A)SERM – selektivní modulátory
estrogenních receptorů : tamoxifen**

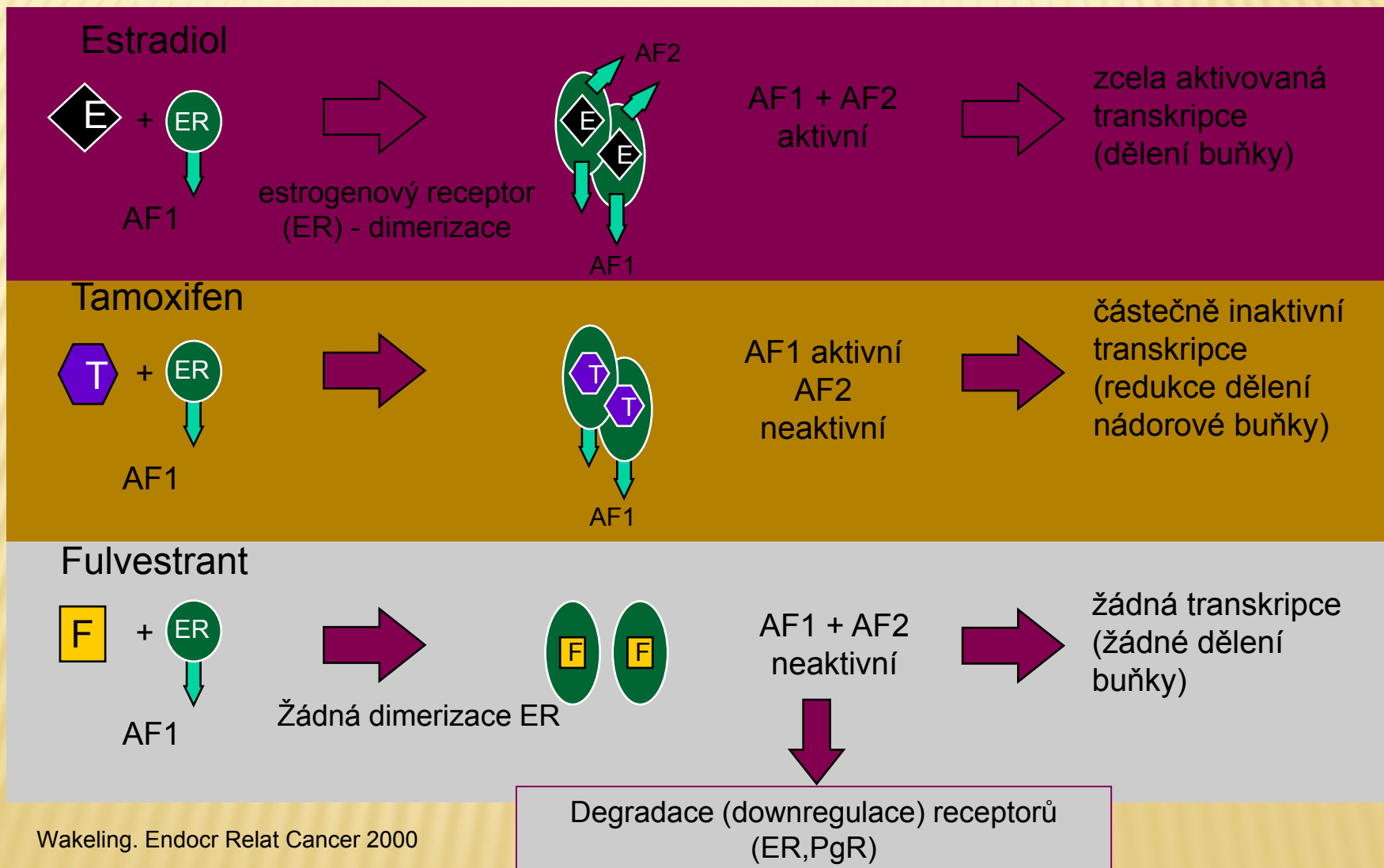
**B) SERD – selektivní deregulátor
estrogenních receptorů : fulvestrant**

ANTIESTROGENY

- tamoxifen (SERM)
- toremifen (Fareston) (SERM)
- raloxifen (Evista) (SERM)
- fulvestrant (SEDR)



Antiestrogeny mechanismus účinku



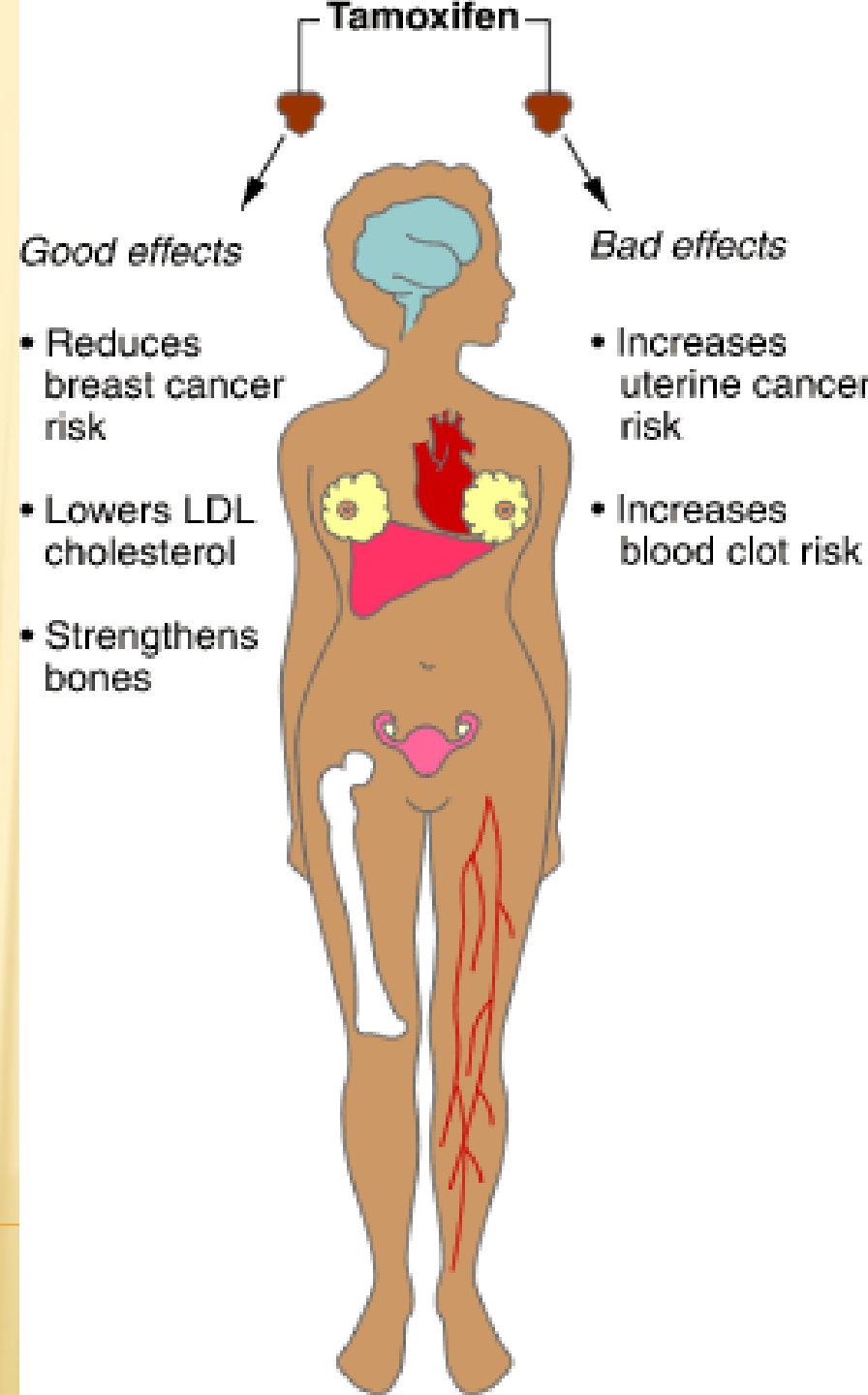
TAMOXIFEN

Nežadoucí účinky:

- ✘ Menopauzální syndromy : návaly horka, atrofická vaginitida
- ✘ Tromboembolické komplikace
- ✘ Hyperplázie endometriální sliznice a endometriální karcinom
- ✘ (pravidelné gynekologické vyšetření v intervalu 12 měsíců se doporučuje u pacientek léčených tamoxifenem, které nejsou po HYE)

PŘÍZNIVÝ EFEKT:

SNÍŽENÍ CELKOVÉHO CHOLESTEROLU A LDL
KOSTNÍ MINERÁLOVÝ METABOLISMU U
POSTMENOPAUZ. ŽEN



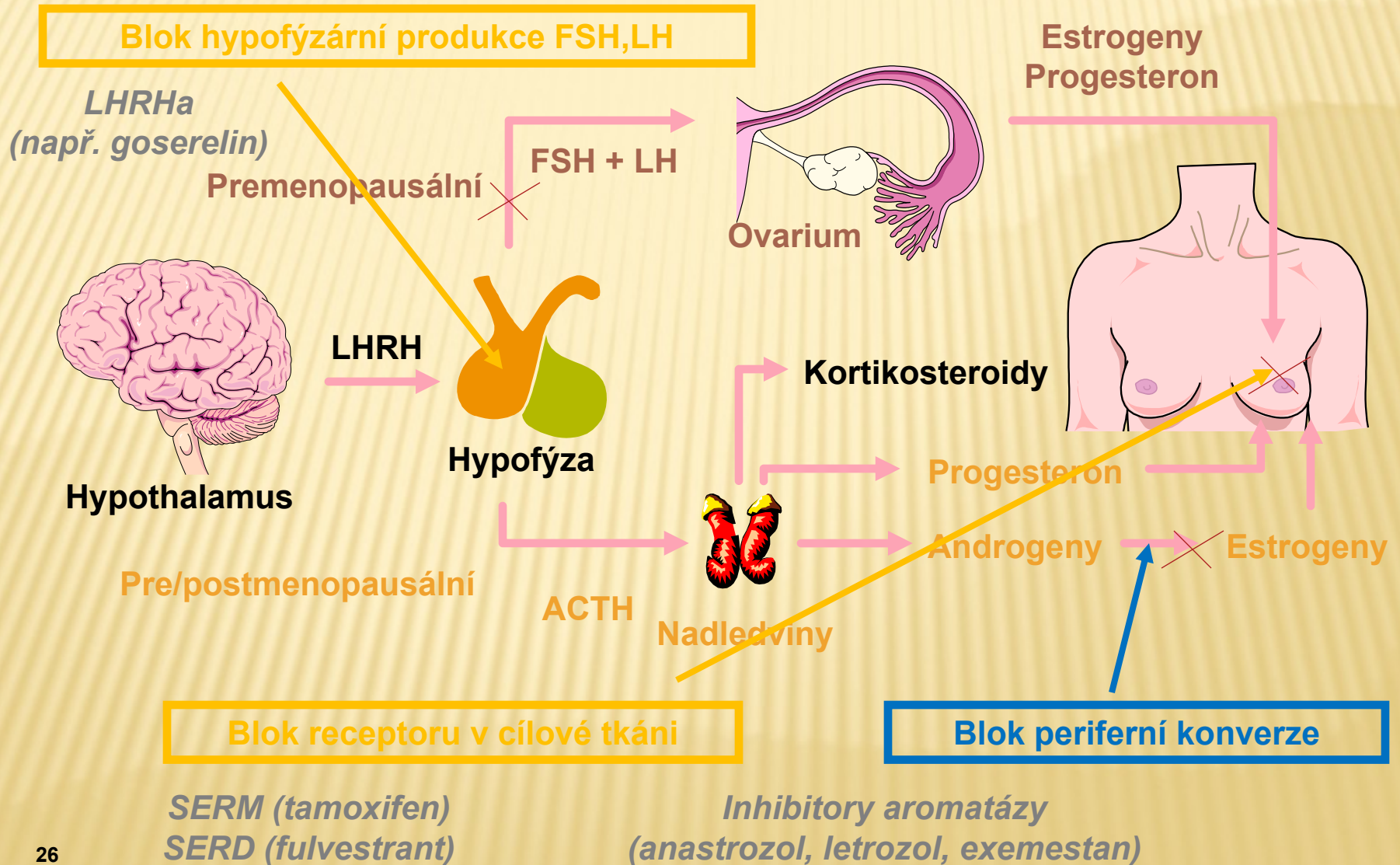
TAMOXIFEN- PREMENPAUZÁLNÍ PACIENTKY

- u premenopauzálních pacientek způsobuje nepravidelnou menstruaci, neruší fertilitu
 - premenopauzální pacientky při užívání tamoxifenu **kostní denzitu ztrácejí !** - nutné denzitometrické kontroly a případná substituční léčba kalciem a vitamínem D
-

FULVESTRANT - NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- reakce v místě injekce (bolest , zánět)
- abnormální hladiny jaterních enzymů
- nauzea, zvracení

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU – INHIBIČNÍ TERAPIE



HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU – INHIBIČNÍ TERAPIE

INHIBITORY AROMATÁZ - snižují koncentraci estrogenů u postmenopauzálních žen inhibicí syntézy E nejen v periferních tkáních, ale i ve vlastním nádor

■ Nesteroidní

(reverzibilní inhibice)

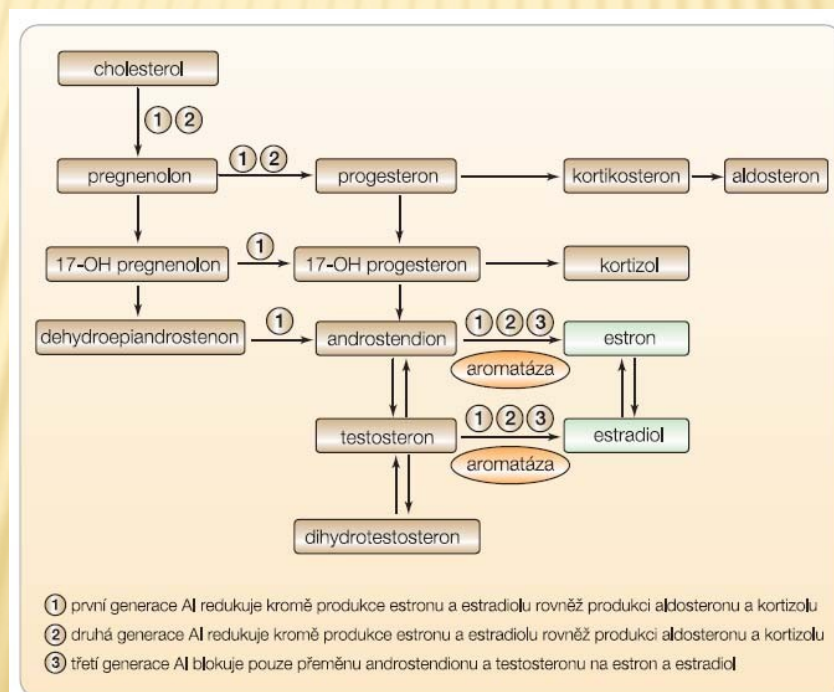
➤ anastrozol

➤ letrozol

■ Steroidní

(ireverzibilní inhibice)

➤ exemestan



Obr. 1 Místa zásahu inhibitorů aromatázy (AI) v syntéze estrogenů.

INHIBITORY AROMATÁZ

Nežadoucí

účinky:

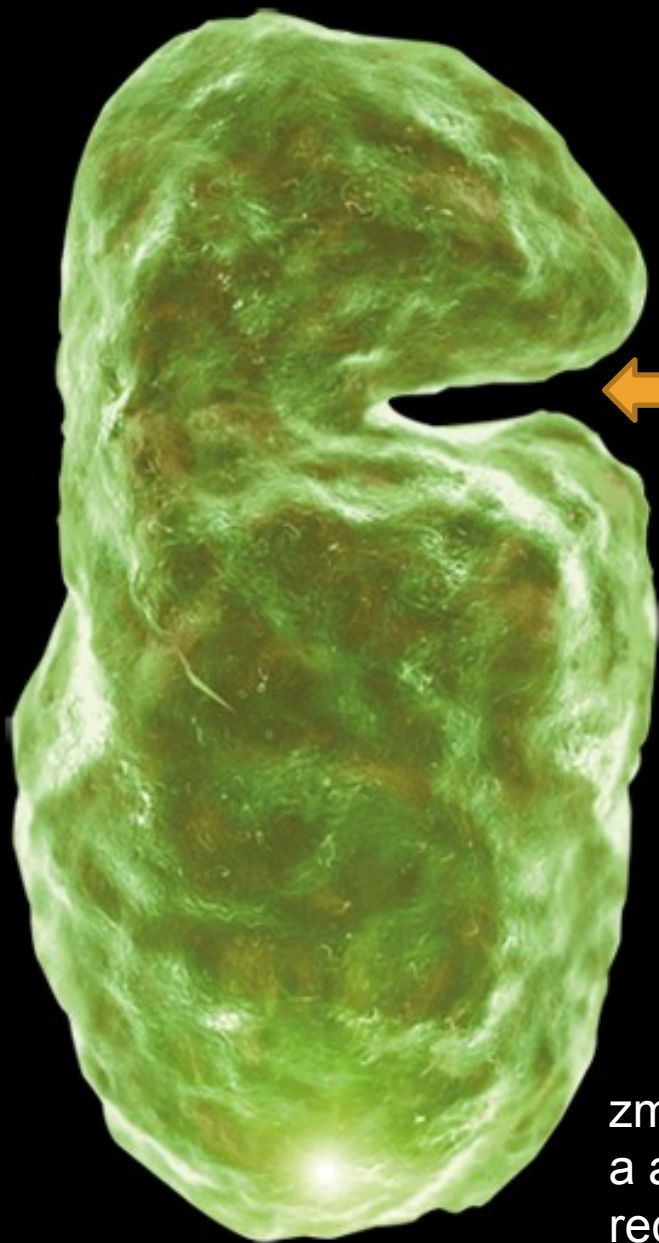
- ✘ **návaly horka, pocení a dysforie** – SSRI (Venlafaxin), gabapentin
- ✘ **gynekologické obtíže : vaginální dyskomfort**
- ✘ **osteoporóza** – monitorace kostní denzity denzitometrií a substituce kalcia a vitamínu D
- ✘ **muskuloskeletální problémy: atralgie, myalgie**

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU – ADITIVNÍ TERAPIE

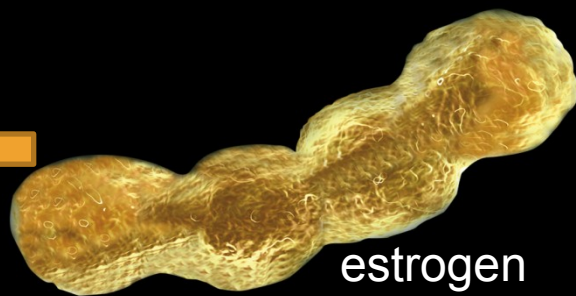
- **Gestageny**
- **Androgeny**
- **Estrogeny**

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

- mechanismus účinku



estrogenový receptor



estrogen



AF2

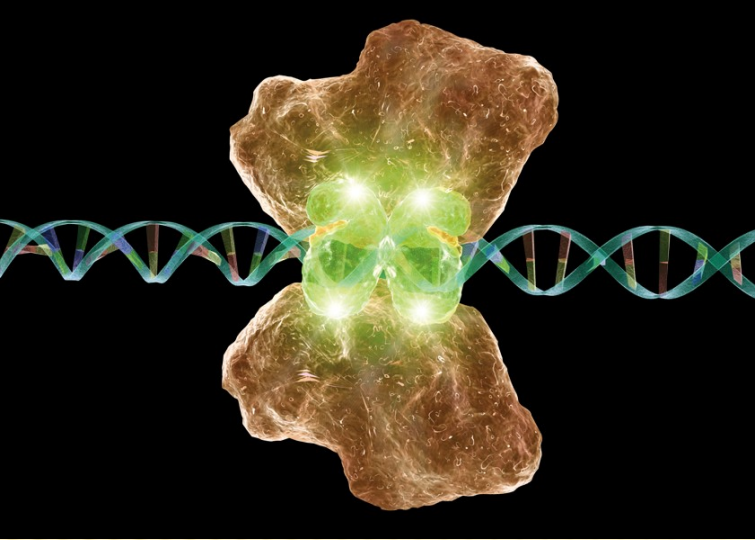


změna tvaru
a aktivace
receptoru

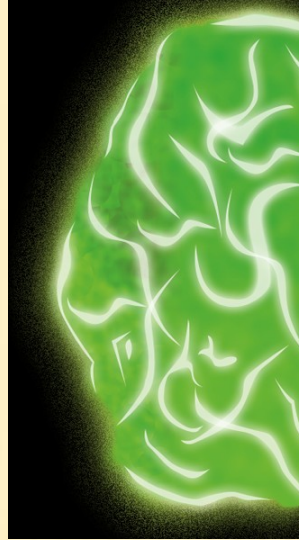
AF1



tvorba dimerů



navázání ER dimerů na DNA
(oblast „estrogen response
elements“) a navázání
koaktivátorů

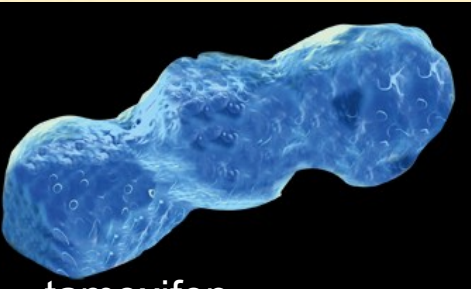


jádro

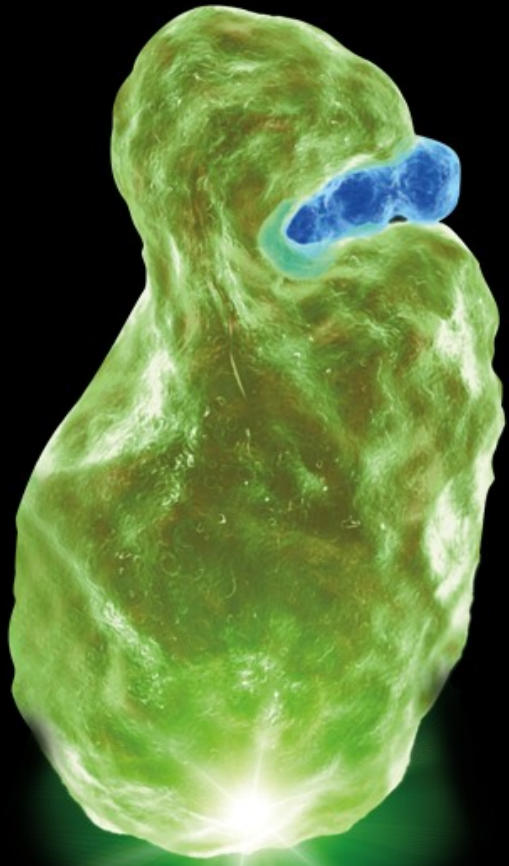
**transkripce estrogen
senzitivních genů vedoucí k
buněčnému dělení**



buněčné dělení



tamoxifen



AF1

po navázání
tamoxifenu dojde
ke změně tvaru
ER
změna tvaru ER je
rozdílná
po navázání
tamoxifenu než
po navázání
estradiolu

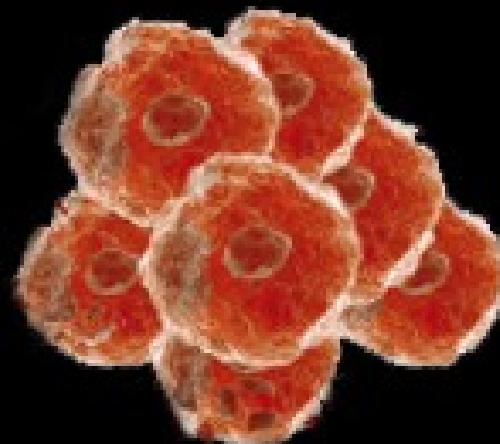


navázání na „estrogen receptor elements“
návazní koaktivátorů je zpomaleno

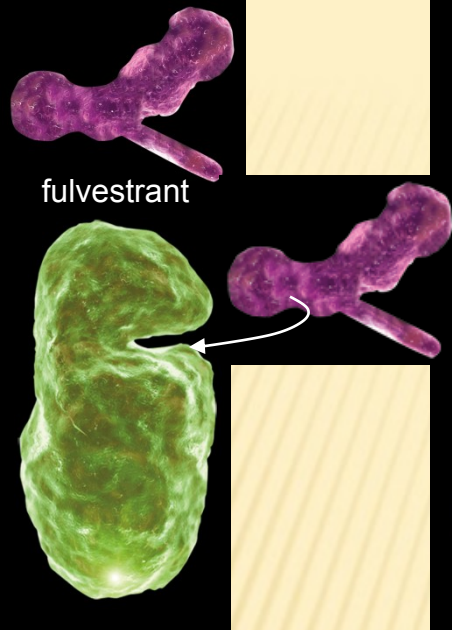
aktivita RNA
polymerázy 2 je
zpomalena



jádro

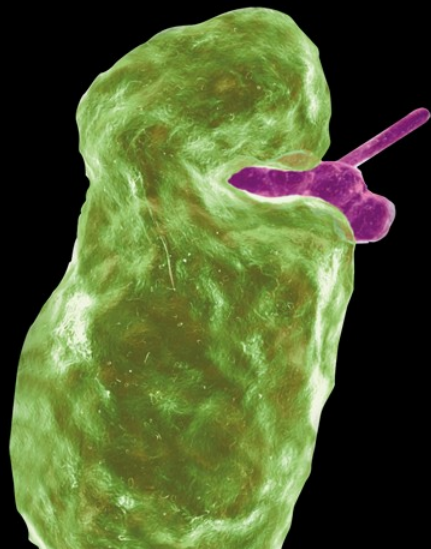


částečná inhibice
buněčného dělení

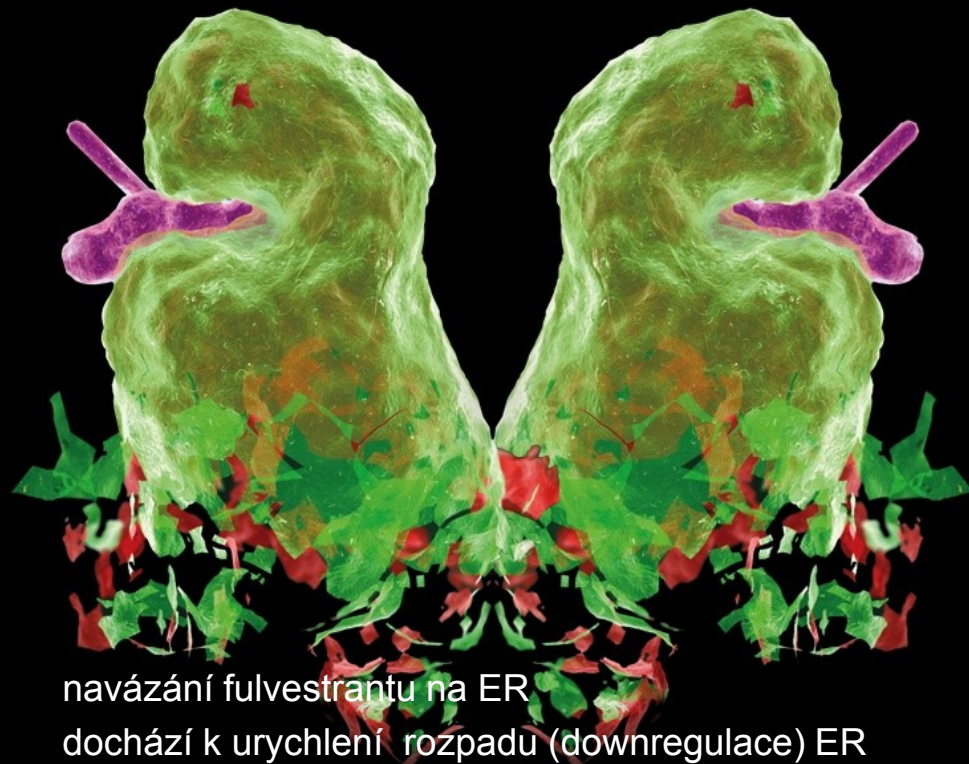


fulvestrant

fulvestrant se váže na ER s větší afinitou než tamoxifen

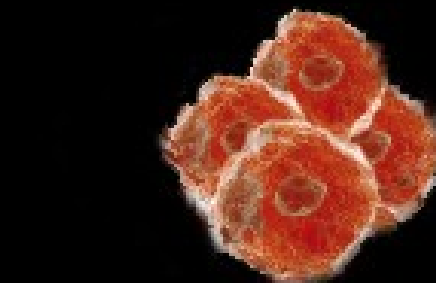
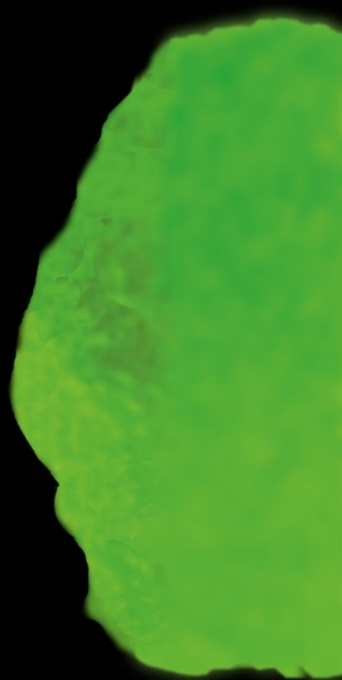


po navázání fulvestrantu dojde ke změně tvaru ER a ten zůstává inaktivní

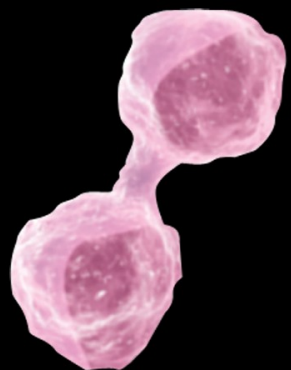


navázání fulvestrantu na ER dochází k urychlení rozpadu (downregulace) ER

nedochází k aktivaci genů odpovídajících na estrogení stimulaci



nedochází k dělení nádorových buněk závislému na estrogení stimulaci



Inhibitor aromatázy

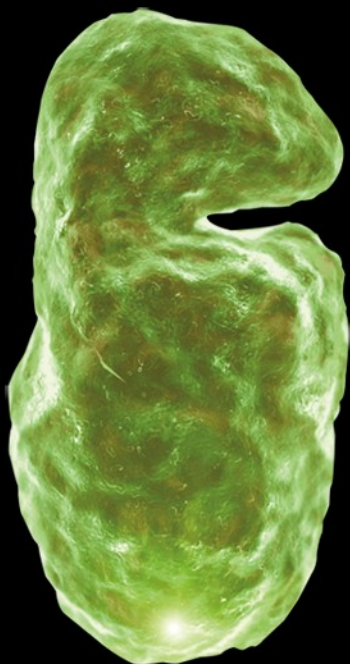


navázání inhibitoru (IA) na aromatázu

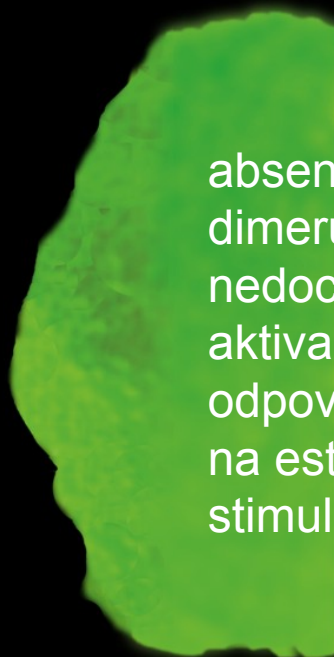


androgen

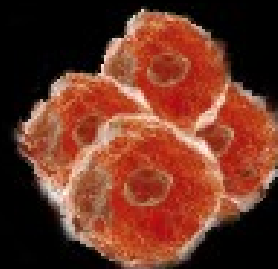
po navázání IA
nedochází k
přeměně androgenů
na estrogeny



při blokování
tvorby
estrogenů
přeměnou z
androgenů u
postmenopau
zálních žen
dojde ke
snížení
hladiny
estrogenů,
které se váží
na ER



absencí ER
dimerů
nedochází k
aktivaci genů
odpovídajících
na estrogení
stimulaci



nedochází k dělení nádorových
buněk závislému na estrogení
stimulaci

HORMONOTERAPIE KARCINOMU PRSU

- příčiny rezistence

REZISTENCE K HORMONÁLNÍ LÉČBĚ

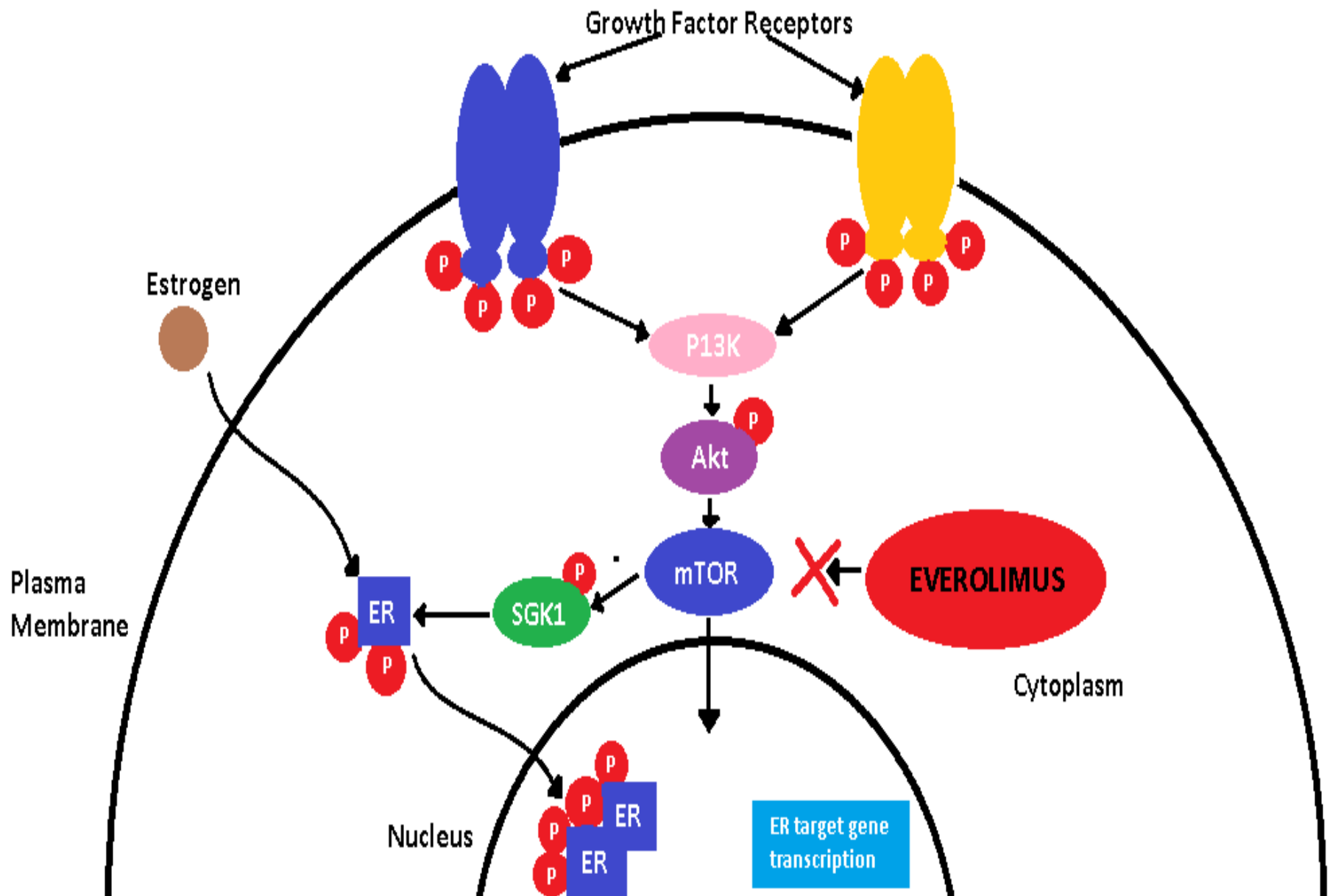
- největší limitaci dlouhodobého účinku hormonální léčby
- při každé vyšší linii se snižuje pravděpodobnost léčebné odpovědi a současně se zkracuje doba trvání léčebné odpovědi
- přesný mechanismus rezistence není znám:
 - ztráta exprese nebo funkce ER/ PR
 - změny koregulačních proteinů ER
 - proliferace hormonálně independentních klonů (*heterogenita nádoru*)
 - **interference signálních drah receptorů růstových faktorů a ER**

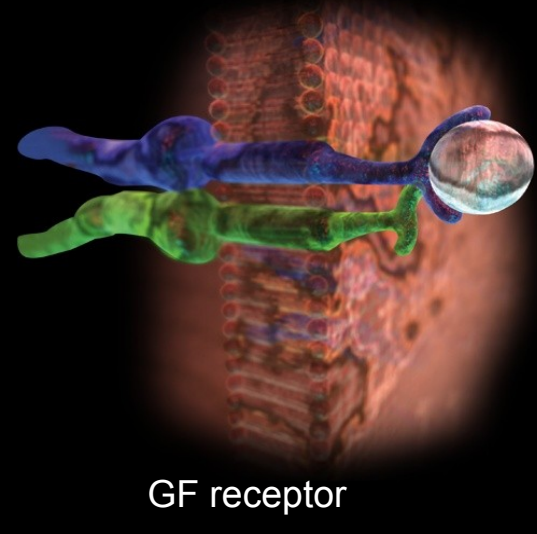
REZISTENCE K HORMONÁLNÍ LÉČBĚ - INTERFERENCE SIGNÁLNÍCH DRAH

- terén ovlivnění hormonálního receptoru
(*kompetitivní terapie*)

- terén nízké hladiny estrogenu (*inhibiční terapie*)

REZISTENCE K HORMONÁLNÍ LÉČBĚ

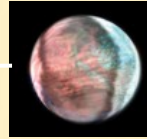




GF receptor

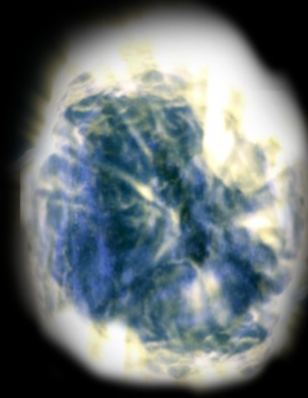
alternativní cesta aktivace ER je působením růstových faktorů (aberrantní metabolická signalizace)

mTOR-mammalian target of rapamycin

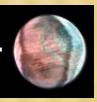
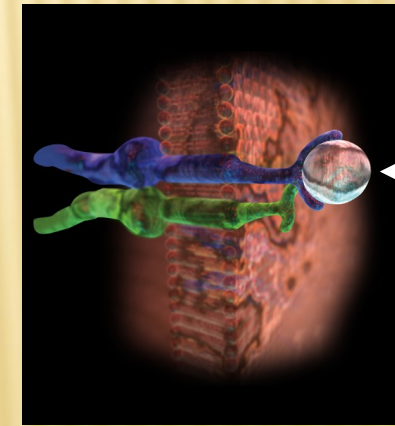
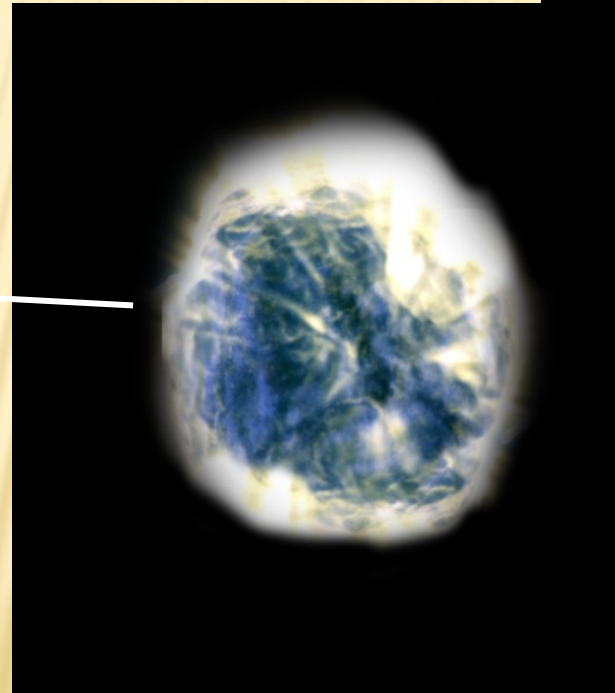
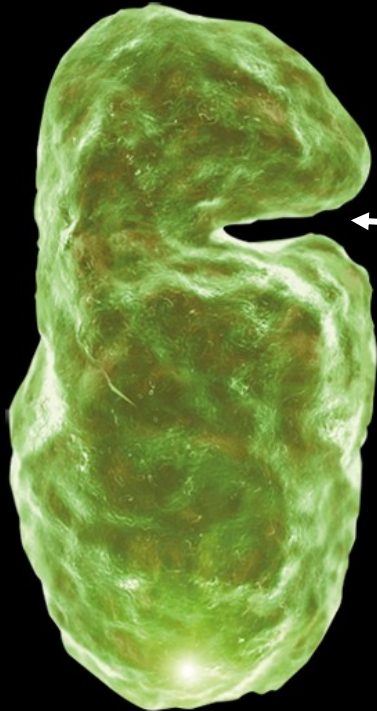


růstový faktor GF

*mTOR dráha –proliferační stimulace a urychlení přechodu buněk z G1 do S
Blokáda dráhy inhibuje proliferaci a indukuje apoptozu*



fosforylace proteinů



po navázání růstového faktoru na příslušný receptor dojde ke spuštění řetězce přeměny nitrobuněčných proteinů, jehož následkem je aktivace ER (AF1?)



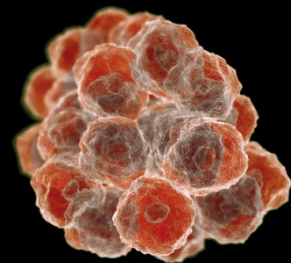
aktivovaný ER



ER dimer



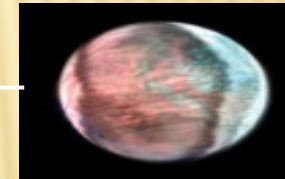
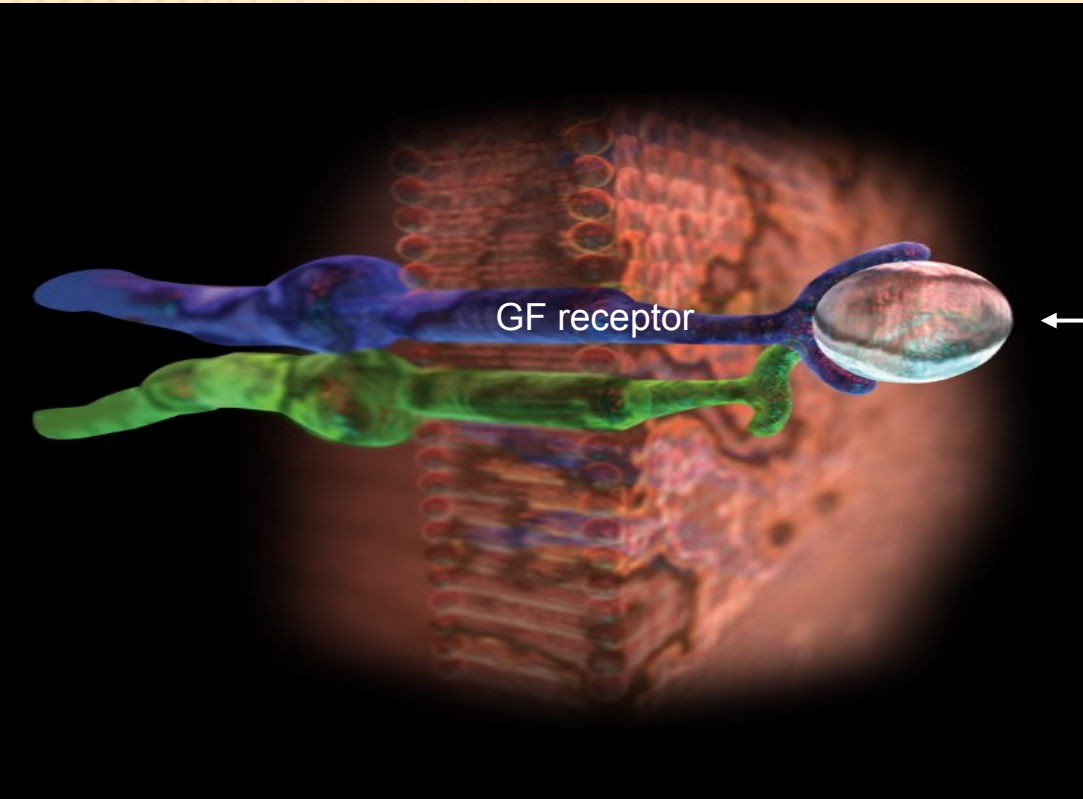
stimulace RNA polymerázy 2



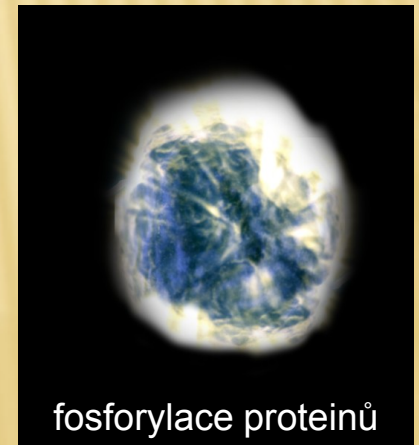
buněčné dělení

alternativní cesta aktivace ER je
působením růstových faktorů
(aberrantní metabolická signalizace)

mTOR-mammalian target of rapamycin

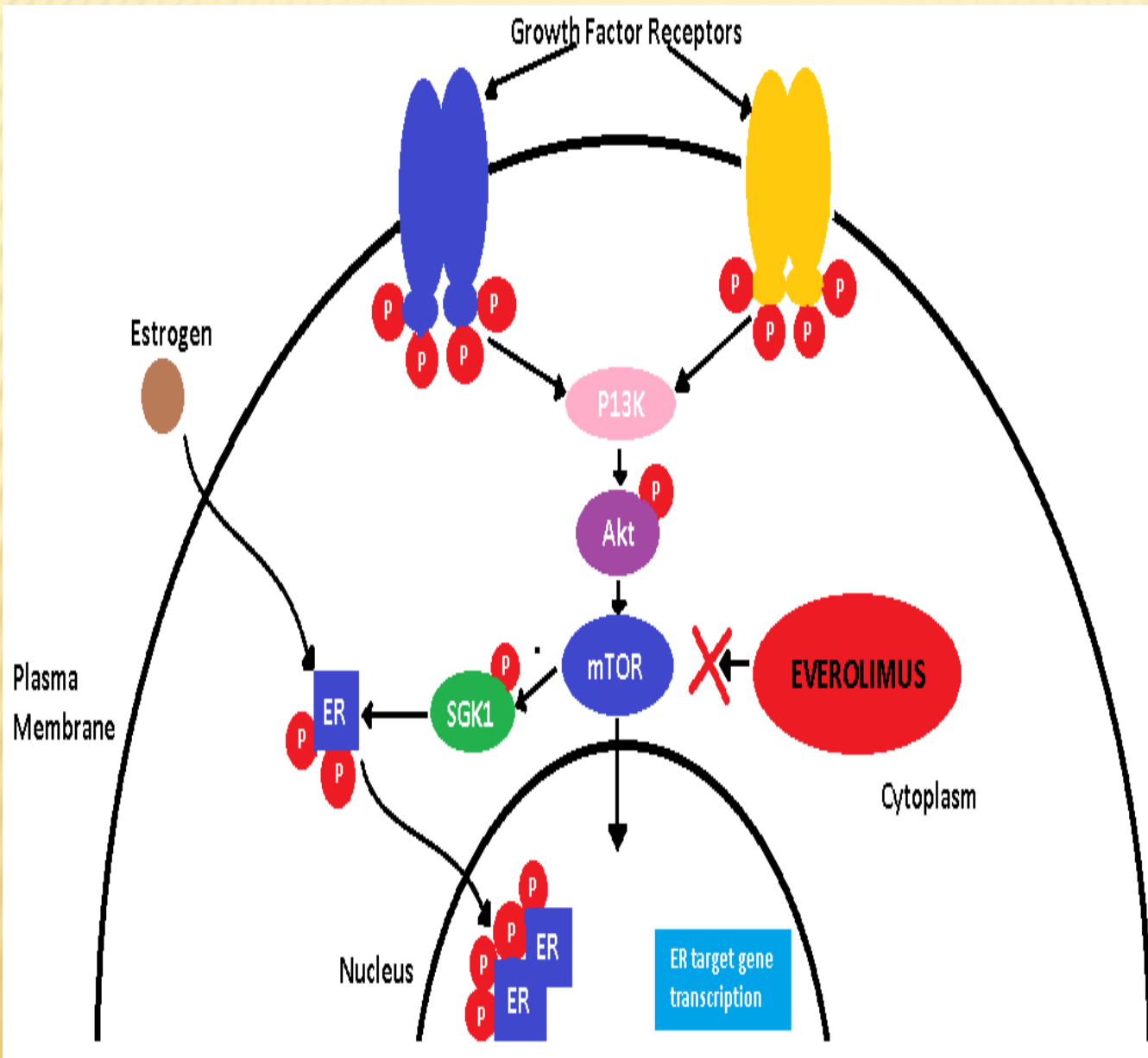


růstový faktor GF



fosforylace proteinů

DRÁHA PI3K-AKT-MTOR



- ✗ aberatní metabolická signalizace přes fosfatidylinozitol 3-kinázu (PI3K) cestou mTOR aktivace - „cross-talk“ mechanismus
- ✗ Everolimus inhibicí dráhy mTOR zabraňuje růstu nádoru v prostředí chudém na estrogen a oddaluje vznik rezistence na hormonální

HORMONOTERAPIE - INDIKACE

- neoadjuvantní
- adjuvantní
- paliativní

NEOADJUVANTNÍ HORMONTERAPIE

- ✘ vhodná pro postmenopauzální pacientky s 3cm a větším nádorem s vysokou pozitivitou ER a PR a s nízkou proliferační aktivitou, které chtějí dosáhnout operace zachovávající prs a kde je užití CHT rizikové
- ✘ neoadjuvantní studie s hormonální léčbou ukázaly, že naděje na výkon šetřící prs je vyšší při léčbě AI než při léčbě TX a zároveň je vyšší při léčbě AI u ER+ pacientek než po CHT
- ✘ doba užívání minimálně 4 měsíce

ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBA

A) PREmenopausální pacientky

B) POSTmenopauzální pacientky

ADJUVANTNÍ LÉČBA – PREMENOPAUŠÁLNÍ PACIENTKY

A.nižší riziko: (T1-2,N0,G1)

TAMOXIFEN na 5 let

- 1) **premenopausální** – zvážit Tamoxifen do celkové doby 10let*/ bez další terapie
- 2) **postmenopausální** – inhibitor aromatázy 5 let
- Tamoxifen do celkové doby 10 let

* **ATLAS, aTTom studie – 10 let adjuvatní terapie** Tamoxifenem **signifikantně snížilo riziko recurence** karcinomu prsu, pro hodnocení vlivu na celkovou mortalitu je potřeba další sledování
- s delším užíváním Tamoxifenu byla spojená vyšší četnost NÚ, ale celkový benefit terapie převyšuje její riziko

aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer., J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5)

Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial, Lancet. 2013 Mar 9; 381(9869): 805–816.

ADJUVANTNÍ LÉČBA – PREMENOPAUSÁLNÍ PACIENTKY

B. vyšší riziko : (věk <35 let, pN1+, extrakapsulární šíření)

**TAMOXIFEN na 5 let + OVARIÁLNÍ
SUPRESE/ ABLACE**
(AI – SOFT,TEXT)

- ovariální ablace: oophorektomie/ RT - režimy od 4,5 Gy v jedné frakci až po 10–20 Gy v 5–6 frakcích
- ovariální suprese: LH-RH analoga (goserelin)3,6 mg sc. 1× za 28 dní 24 měsíců

ADJUVANTNÍ LÉČBA INHIBITORY AROMATÁZ U PREMENOPAUSÁLNÍCH PACIENTEK

TEXT and SOFT Study Designs

Enrolled: 11/03-4/11

- Premenopausal
- ≤ 12 wks after surgery
- Planned OFS
- No planned chemo
- OR planned chemo

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

TAMOXIFEN AND EXEMESTANE TRIAL (N=2672)

→ Tamoxifen 20 mg PO Daily + OFS x 5 years*

→ Exemestane 25 mg PO Daily + OFS x 5 years*

*started 6-8 weeks after OFS or after completion of chemotherapy

Stratification:

- Use of chemotherapy
- Nodal stage

- Premenopausal
- ≤ 12 wks after surgery
- No chemo
- OR
- Remain pre-menopausal ≤ 8 mos after chemo

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

SUPPRESSION OF OVARIAN FUNCTION TRIAL (N=3066)

→ Tamoxifen 20 mg PO Daily x 5 years

→ Tamoxifen 20 mg PO Daily + OFS x 5 years

→ Exemestane 25 mg PO Daily+ OFS x 5 years

OFS = Ovarian Function Suppression:

TEXT:

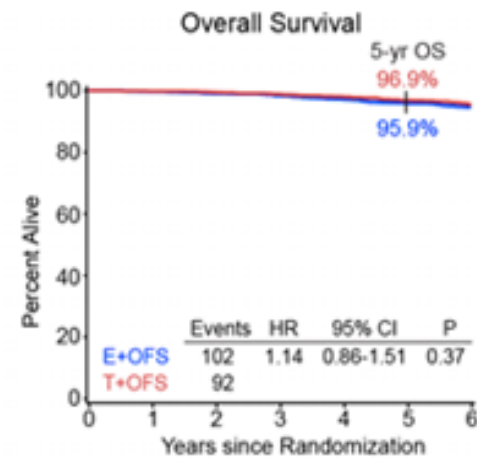
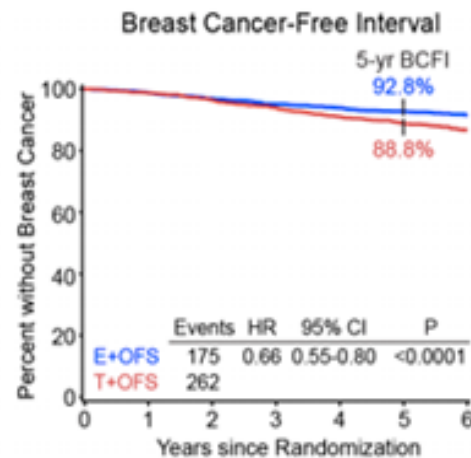
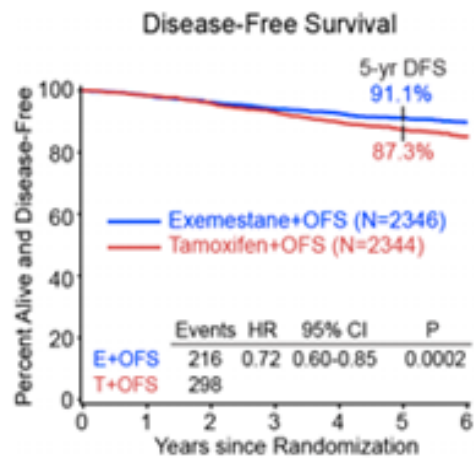
- Triptorelin (IM Q28D) initiated concurrently with chemotherapy
- B/L oophorectomy (after 6 months)
- Irradiation (after 6 months)

SOFT:

- Any method was allowed

ADJUVANTNÍ LÉČBA INHIBITORY AROMATÁZ U PREMENOPAUSÁLNÍCH PACIENTEK

Adjuvant Exemestane+OFS Significantly Reduced Risk of Recurrence



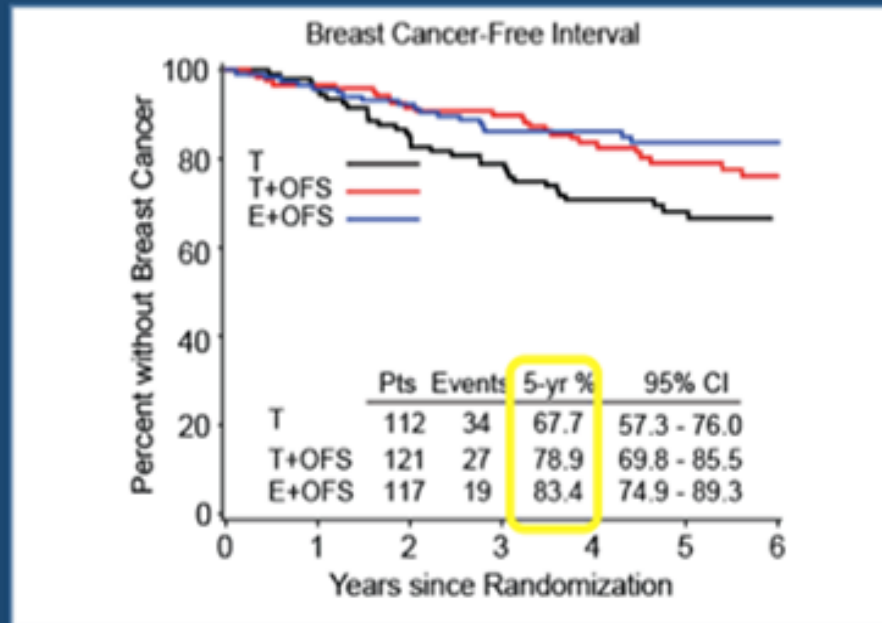
- 28% relative reduction in risk of subsequent invasive cancer or death
- 34% relative reduction in recurrence of breast cancer

- >96% of women alive at 5 years
- No significant difference in survival; conclusions about survival premature after 5yr follow-up of HR+ breast cancer

ADJUVANTNÍ LÉČBA INHIBITORY AROMATÁZ U PREMENOPAUSÁLNÍCH PACIENTEK

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014

All women < 35 years of age



Tamoxifen alone: 1 in 3 had further breast cancer within 5 yrs
Exemestane+OFS : 1 in 6 had further breast cancer within 5 yrs

ADJUVANTNÍ LÉČBA – POSTMENOPAUZÁLNÍ PACIENTKY

- **Nízké riziko:** 1. Tamoxifen na 5/10 let
2. při KI Tamoxifenu- inhibitor aromatázy na 5 let

- **Vysoké riziko:** N+, T2+, cerb 3+
 1. Iniciální podání inhobitoru aromatáz (**up front**)- 5 let
 2. Sekvenční podání (**switch**)- Tamoxifen 2roky- inhibitor aromatázy na 5 let(celkem 7 let)
 3. Primárně prodloužená adjuvance – Tamoxifen 5let – 5let inhibitor aromatázy

PALIATIVNÍ HORMONOTERAPIE

- **závisí na způsobů adjuvantní hormonální léčby nebo léčby 1. linie**
- **optimální sekvence léčby není dosud jasná, podávají se zpravidla postupně jednotlivé látky až do vzniku kompletní hormonorezistence**
- **předností je příznivý profil nežádoucích účinků, nízká toxicita ve srovnání s CHT**
- **limitovaný rozsah diseminace, kostní a měkkotkáňové postižení, orgánové metastázy - jaterní nebo plicní - asymptomatické a rozsah není velký**