

Inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi

Aromatase inhibitors in therapy of breast cancer

Piotr Potemski, Anna Płużańska

Klinika Chemioterapii Onkologicznej AM w Łodzi

STRESZCZENIE

Praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego inhibitorów aromatazy z uwzględnieniem dostępnych w Polsce: aminoglutetymidu, formestanu, anastrozolu i letrozolu. Leki z tej grupy stanowią obecnie alternatywę dla progestynów w terapii hormonalnej drugiego rzutu u chorych z zaawansowanym rakiem sutka. Formestan, anastrozol i letrozol są lekami swoiście hamującymi aktywność aromatazy, co wiąże się z ich mniejszą toksycznością. Letrozol jest jedynym lekiem z tej grupy, który był porównany w badaniu randomizowanym z aminoglutetymidem i wykazano jego większą skuteczność.

SŁOWA KLUCZOWE: *zaawansowany rak piersi, inhibitory aromatazy, badania randomizowane*

ABSTRACT

The paper is a review concerning mostly aromatase inhibitors available in Poland: aminoglutethimide, formestane, anastrozole and letrozole. These agents are now the alternative of progestins for a second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. Formestane, anastrozole and letrozole selectively inhibit aromatase activity and thus have less toxicity. Letrozole is the only one compared with aminoglutethimide in a randomized trial and its greater efficacy was proven.

KEY WORDS: *advanced breast cancer, aromatase inhibitors, randomized trials*

WSTĘP

W 1967 r. Cash i wsp. zasugerowali możliwość wykorzystania aminoglutetymidu, pierwszego i przez długi czas jedynego leku hamującego aktywność aromatazy, w terapii raka piersi (5). Cztery lata później opublikowano korzystne efekty zastosowania antyestrogenu tamoksyfen u chorych z tym nowotworem (7). Wkrótce tamoksyfen stał się standardem w terapii hormonalnej pierwszego rzutu w raku piersi, a aminoglutetymid zaczęto wykorzystywać w leczeniu drugiego rzutu. Jak dotychczas, żaden inny lek o działaniu antyestrogenowym nie okazał się skuteczniejszy i mniej toksyczny niż tamoksyfen. Inaczej przedstawia się to w przypadku inhibitorów aromatazy. W ostatnich 10 latach do leczenia wprowadzono kolejne preparaty: formestan, anastrozol, worozol, fadrozol, rogletymid, letrozol i eksemestan. Na polskim rynku farmaceutycznym poza aminoglutetymidem dostępne są: formestan (Lentaron), anastrozol (Arimidex) i letrozol (Femara). Lekarz musi więc dokonać wyboru, który z wymienionych leków zastosować w praktyce klinicznej. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie podstawowych wiadomości o tych preparatach i wyników badań nad ich klinicznym zastosowaniem.

PRODUKCJA ESTROGENÓW

U kobiet w okresie rozrodczym (miesiączkujących) do czasu menopauzy estrogeny są syntetyzowane przede wszystkim w pęcherzykach jajnikowych. Zgodnie z tzw. teorią dwóch przedziałów proces ten przebiega dwuetapowo. Komórki tekalne pod wpływem lutropiny (LH) produkują androgeny: testosteron i androstendion. Hormony te dyfundują do wnętrza pęcherzyka jajnikowego, gdzie w komórkach ziarnistych dochodzi do ich aromatyzacji i powstania odpowiednio 17 β -estradiolu i estronu. Reakcja ta jest pobudzana przez folitropinę (FSH). W czasie skomplikowanego procesu aromatyzacji androgenów dochodzi do trzech następujących po sobie hydroksylacji z udziałem tlenu i zredukowanego fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADPH). Przekształcenie testosteronu w 17 β -estradiol, a androstendionu w estron zachodzi pod wpływem kompleksu enzymatycznego zawierającego oksydazę cytochromu P-450, określanego jako aromataza (15).

Powszechnie znana jest niedostateczna skuteczność inhibitorów aromatazy w hamowaniu produkcji estrogenów u kobiet z zachowaną czynnością endokrynną jajników. Główną tego przyczyną jest kompensacyjny wzrost

uwalniania przez przysadkę lutropiny i folitropiny, co prowadzi do pobudzenia produkcji androstendionu w komórkach tekalnych i wzrostu aktywności aromatazy w komórkach ziarnistych. Sprawia to, że blok enzymatyczny zostaje ominięty (33).

U kobiet przed menopauzą synteza estrogenów zachodzi także, choć w znacznie mniejszym stopniu, w nadnerczach, łożysku, komórkach ciążka żółtego, wątrobie, skórze, a także tkance tłuszczowej i mięśniowej.

Odmienne przedstawia się zagadnienie biosyntezy estrogenów po wygaśnięciu wewnątrzwydzielniczej czynności jajników. Tylko niewielka ilość androgenów produkowana jest w zachowanych resztkowych komórkach tekalnych pęcherzyków jajnikowych (37), jednakże aromataza traci aktywność w komórkach ziarnistych.

Aktywność aromatazy jest stwierdzana przede wszystkim w tkance tłuszczowej, mięśniach i wątrobie (17). Substratem dla obwodowej aromatyzacji są głównie androstendion i w mniejszym stopniu testosteron, syntetyzowane w warstwie pasmowatej i siateczkowatej kory nadnerczy. Najważniejsze szlaki metaboliczne syntezy steroidów nadnerczowych przedstawione są na rycinie 1 (16).

Aktywność obwodowej aromatazy nie zależy od stężenia folitropiny, stąd u kobiet po menopauzie po zastosowaniu inhibitorów aromatazy następuje zmniejszenie produkcji estrogenów. Wtórny wzrost uwalniania LH i FSH nie może zwiększyć syntezy tych hormonów w niemal nieczynnych wewnątrzwydzielniczo jajnikach. Wyjaśnia to, dlaczego inhibitory aromatazy są mało skuteczne u kobiet miesiączkujących.

Stwierdzono również, że prawidłowe, a także nowotworowe komórki gruczołu piersiowego mogą zawierać aromatazę i konwersja androgenów do estrogenów może odbywać się w samym nowotworze (26). Ważnym mechanizmem działania inhibitorów aromatazy może być zatem także hamowanie aktywności tego enzymu w komórkach nowotworowych (22).

PODZIAŁ INHIBITORÓW AROMATAZY

Leki należące do tej grupy dzieli się w zależności od sposobu działania na inhibitory aromatazy kompetycyjne i „samobójcze”. Pierwsze współzawodniczą z naturalnym substratem o aromatazę. Po połączeniu z enzymem w sposób odwracalny blokują jego miejsce katalityczne. Inhibitory kompetycyjne mogą odłączyć się od enzymu, co przywraca jego aktywność. Inhibitory „samobójcze” w początkowej fazie działają podobnie, jednakże w dalszym etapie, po reakcji enzymu z cząsteczką leku, powstają między nimi wiązania chemiczne nieodwracalnie inaktywując enzym.

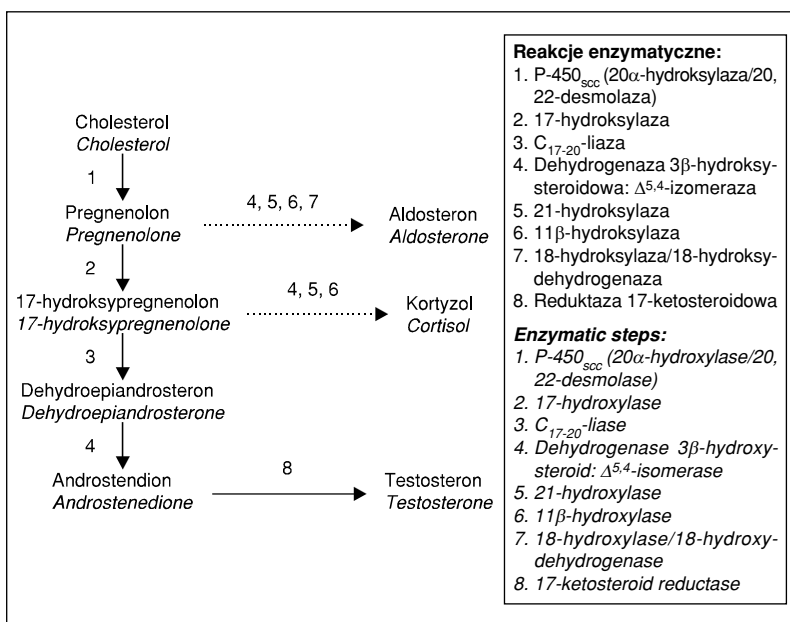
Inhibitory aromatazy dzieli się również według budowy chemicznej. Wyróżnia się związki o budowie steroidowej i niesteroidowej. O ile inhibitory kompetycyjne mogą należeć do obu grup, o tyle „samobójcze” mają budowę wyłącznie steroidową (32). Inhibitory kompetycyjne o budowie steroidowej nie mają obecnie klinicznego zastosowania.

Ostatnim wreszcie sposobem klasyfikacji inhibitorów aromatazy jest podział na generacje. Jest to podział umowny, ponieważ jest pozbawiony ścisłych kryteriów. Przyjmuje się, że pierwsza generacja reprezentowana przez aminoglutetymid to leki o dość szerokim zakresie działania, reagujące nie tylko z aromatazą, ale także z niektórymi enzymami biorącymi udział w biosyntezie steroidów w nadnerczach. Inhibitory drugiej i trzeciej generacji specyficznie wpływają tylko na aktywność aromatazy. Do drugiej generacji bywa zaliczany formestan, a do trzeciej nowe preparaty stosowane doustnie.

Podział inhibitorów aromatazy wraz z przykładami przedstawiono w tabeli I.

AMINOGLUTETYMID

Aminoglutetymid był początkowo stosowany jako związek hamujący czynność nadnerczy. Leczone nim chorych z zespołem i chorobą Cushinga, uzyskując dobre rezultaty (27). Na początku lat siedemdziesiątych zauwa-



RYCINA 1. Główne szlaki biosyntezy steroidów nadnerczowych

FIGURE 1. Major pathways of adrenal steroids biosynthesis

TABELA I. Podział inhibitorów aromatazy
TABLE I. Classification of aromatase inhibitors

Budowa chemiczna <i>Type of compound</i>	Sposób działania <i>Type of inhibition</i>	Przykłady preparatów <i>Name of compound</i>
Niesteroidowe <i>Non-steroid</i>	Kompetycyjne <i>Competitive</i>	Aminoglutetymid <i>Aminoglutethimide</i>
		Letrozol <i>Letrozole</i>
		Anastrozol <i>Anastrozole</i>
		Fadrozol <i>Fadrozole</i>
		Rogletymid <i>Rogletimide</i>
		Worozol <i>Vorozole</i>
		Formestan <i>Formestane</i>
Steroidowe <i>Steroid</i>	Samobójcze <i>Suicide</i>	Eksemestan <i>Exemestane</i>

żono, że lek jest skuteczny u kobiet w wieku pomenopauzalnym z rakiem piersi, ale efekt terapeutyczny wiązano mylnie z zahamowaniem czynności nadnerczy. Związek ten, hamując aktywność P-450_{sc}, uniemożliwia przekształcenie cholesterolu w pregnenolon (8). Wkrótce okazało się, że aminoglutetymid jest też silnym inhibitorem aromatazy i to właśnie działanie warunkuje jego skuteczność w hormonoterapii raka piersi (34). Lek wpływa hamująco także i na inne enzymy biorące udział w biosyntezie steroidów nadnerczowych, jak np. 11-hydroksylaza, C₁₈-hydroksylaza czy C₂₁-hydroksylaza, ale kliniczne znaczenie tego faktu jest niepewne (32, 36).

Stwierdzono, że u kobiet po menopauzie aminoglutetymid zmniejszał aktywność aromatazy o 90%, a stężenie estradiolu o 76% (24).

Lek stosowano początkowo w dawce 1000 mg dziennie łącznie z substytucją hydrokortyzonem. Harris i wsp. (18) w grupie 190 chorych uprzednio leczonych tamoksyfenem uzyskali 28% obiektywnych odpowiedzi, a u 41% stabilizację choroby. Odsetki odpowiedzi różniły się znacząco u chorych, które korzystnie zareagowały na wcześniejszą hormonoterapię (38%) w porównaniu z kobietami, które miały progresję podczas terapii I rzutu (19%).

W tak dużej dawce dobowej lek był niezbyt dobrze tolerowany. W grupie 213 kobiet, które można było ocenić pod względem występowania objawów niepożądanych, u 33% leczonych występowała senność i osłabienie, u 23% rumienie skórne często skojarzone z objawami rzekomo-grypowymi i u 15% nudności. 11 chorych wyłączone z badania z powodu nietolerancji preparatu (18). Opisywano także występowanie niedoczynności tarczycy, leukopenii i małopłytkowości (2, 6, 32).

W mniejszych dawkach dobowych aminoglutetymid w znacznie mniejszym stopniu wpływa na aktywność

P-450_{sc}, nie tracąc przy tym powinowactwa do aromatazy. Rozpoczęto więc próby obniżania dawki dobowej leku do 500 mg, a nawet 250 mg. Podczas stosowania mniejszych dawek wykazano podobną skuteczność leczenia i rzadsze występowanie objawów niepożądanych. Podając niższe dawki dobowe aminoglutetymidu, niektórzy badacze rezygnowali z substytucji hormonami kory nadnerczy. Niestety, większość tych badań nie była randomizowana i dlatego wysnuwane z nich wnioski są przedmiotem ciągłej dyskusji. Przedstawiono także badania kliniczne, w których grupa kontrolna była losowo dobrana i ich wyniki częściowo potwierdziły te obserwacje.

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu przeprowadzonym we Francji porównano dawki 1000 mg i 500 mg. Obie grupy chorych otrzymywały substytucję hydrokortyzonem. Do badania włączono 170 chorych po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem. Pod względem skuteczności terapii oceniono 149, a toksyczności 161 osób. Odsetki odpowiedzi nie różniły się znamienne i wynosiły 19% i 24% w grupie otrzymującej odpowiednio 500 mg i 1000 mg aminoglutetymidu. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu i czasie trwania odpowiedzi. Tolerancję leczenia oceniono jako dobrą u 91% leczonych mniejszą dawką i u 78% chorych otrzymujących większą dawkę leku. Różnica ta była istotna statystycznie (2).

Podobne doświadczenie przeprowadzili badacze włoscy oceniając 91 chorych. Odpowiedziało na leczenie 28% w grupie otrzymującej 500 mg aminoglutetymidu oraz 35% chorych, którym podawano 1000 mg. Mediany czasu przeżycia wynosiły odpowiednio 20 i 22 miesiące. Częstości występowania objawów niepożądanych różniły się wyraźnie (6 vs. 25%). W obu grupach stosowano kortyzon (30).

Cocconi i wsp. (6) ocenili, czy dodanie hydrokortyzonu do aminoglutetymidu stosowanego w leczeniu hormonalnym pierwszego rzutu w dawce dobowej wynoszącej 500 mg poprawia wyniki terapii lub zmniejsza jej toksyczność. Do badania włączono 149 chorych. Nie wystąpiły między obiema grupami różnice w odsetkach uzyskanych odpowiedzi (44% w grupie z hydrokortyzonem i 41% bez suplementacji), medianie czasu trwania odpowiedzi (15,8 vs. 13,7 mies.), medianie czasu przeżycia (34,2 vs. 36,3 mies.) oraz częstości występowania objawów niepożądanych.

Opublikowano wyniki randomizowanych porównań skuteczności aminoglutetymidu i octanu megestrolu w terapii „drugiej linii”. Dwieście osiemdziesiąt osiem chorych podzielono na trzy grupy: leczone octanem megestrolu w dawce 160 mg, otrzymujące 1000 mg aminoglutetymidu z hydrokortyzonem oraz grupa ze skojarzeniem tych środków. Nie stwierdzono różnic w częstości odpowiedzi na terapię ani w czasie przeżycia. Toksyczność leczenia była większa w dwóch grupach otrzymujących aminoglutetymid (31).

Przedstawiono również pracę, w której zastosowano aminoglutetymid w dawce 250 mg dziennie w leczeniu drugiego rzutu, ale badanie to przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej liczbie, bo tylko na 56 chorych (25).

Wspomnieć należy, że skuteczność aminoglutetymidu porównano także z efektem leczniczym tamoksyfenu w te-

rapii pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi. Do badania włączono 216 chorych. W grupie z tamoksyfenem 27%, a w grupie z aminoglutetymidem 45% chorych odpowiedziało na leczenie, ale nie zaobserwowano różnic w czasie przeżycia. Toksyczność aminoglutetymidu była większa (12).

Oceniono, czy aminoglutetymid jest skutecznym lekiem w terapii uzupełniającej po radykalnym zabiegu operacyjnym u chorych po menopauzie z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Wprawdzie po okresie obserwacji wynoszącym 4 lata zaznaczyła się pewna poprawa w przeżyciu u chorych otrzymujących lek w porównaniu z placebo, ale w miarę upływu czasu różnica ta wyraźnie zmniejszała się. Biorąc dodatkowo pod uwagę objawy niepożądane, Jones i wsp. (21) wyrażają pogląd, że aminoglutetymid w terapii adiuwantowej jest lekiem mniej skutecznym i obciążonym większą toksycznością niż tamoksyfen.

FORMESTAN

Formestan jest swoistym inhibitorem aromatazy nie wpływającym na enzymy biorące udział w syntezie steroidów kory nadnerczy. Lek jest dostępny w formie preparatu o przedłużonym działaniu i podawany jest zwykle w dawce 250 mg domięśniowo co 14 dni. Stwierdzono, że formestan hamuje wtedy aktywność obwodowej aromatazy o około 85% i zmniejsza stężenie estradiolu w surowicy o około 65% (10).

Niedawno opublikowano pracę dotyczącą efektywności formestanu i tolerancji tego leku w terapii pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi w dawkach wynoszących 250 mg lub 500 mg podawanych co dwa tygodnie. Okazało się, że zarysowała się wyraźna tendencja częstszego występowania remisji u chorych otrzymujących większą dawkę formestanu (38,6% vs. 26,5%). Częstość występowania objawów niepożądanych, w tym podrażnień w miejscu wstrzyknięcia, była podobna w obu grupach (1).

W jednym z badań randomizowanych formestan zastosowano u 348 chorych z zaawansowanym rakiem piersi w terapii hormonalnej pierwszego rzutu, porównując go do tamoksyfenu. Do badania zakwalifikowano chore z dodatkami bądź nieznanymi receptorami hormonalnymi w komórkach guza. Obiektywną remisję stwierdzono u 33% leczonych formestanem i u 37% leczonych tamoksyfenem. Mediany czasu trwania odpowiedzi wynosiły odpowiednio 15 i 20 miesięcy, a przeżycia 35 i 38 miesięcy. Różnice znamienne statystycznie dotyczyły tylko czasu do progresji i czasu do niepowodzenia leczenia – wartości te były korzystniejsze w grupie leczonej tamoksyfenem (28).

Thürlimann i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania, w którym 179 chorych po nieskutecznej terapii tamoksyfenem leczono formestanem w dawce 250 mg co 14 dni lub octanem megestrolu w dawce 160 mg dziennie. Odsetki korzystnych odpowiedzi w obu ramionach wynosiły 17%, a dalsze 25% leczonych formestanem i 22% chorych, którym podawano octan megestrolu, miało stabilizację choroby trwającą co najmniej 6 miesięcy. Czas do progresji był także podobny i wynosił odpowie-

dnio 120 i 111 dni. Toksyczność leczenia była zbliżona w obu grupach, chociaż u leczonych formestanem obok podrażnień w miejscu wstrzyknięcia częściej występowały uderzenia gorąca i zaburzenia snu oraz łagodna leukopenia, a u osób otrzymujących octan megestrolu objawy niepożądane ze strony układu krążenia, zakrzepica żył głębokich i przyrost masy ciała (35).

ANASTROZOL

Jest selektywnym inhibitorem aromatazy podawanym doustnie. W trakcie stosowania leku w dobowej dawce 1 mg stwierdzono zahamowanie aktywności tego enzymu o 96,7% oraz obniżenie stężenia estradiolu w surowicy o 83,5% (13).

Dotychczas opublikowano wyniki dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych doświadczeń porównujących anastrozol do octanu megestrolu w terapii drugiego rzutu. W Europie badaniem objęto 378 chorych – 135 otrzymało anastrozol w dawce 1 mg dziennie, 118 anastrozol w dobowej dawce 10 mg, a 125 octan megestrolu w dawce 160 mg dziennie. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 192 dni nie wystąpiły różnice w częstości uzyskiwanych odpowiedzi (całkowite i częściowe remisje oraz stabilizacje choroby) między trzema ramionami badania (odpowiednio: 34, 33,9 i 32,8%). Leczenie było dobrze tolerowane. U chorych otrzymujących anastrozol głównym objawem niepożądanym były łagodne nudności, podczas gdy w grupie z octanem megestrolu przyrost masy ciała, obrzęki i duszność (20).

Drugie z badań przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych. Spośród 386 kobiet włączonych do protokołu, 128 otrzymało anastrozol w dawce 1 mg, 130 anastrozol 10 mg, a 128 octan megestrolu. Obiektywne odpowiedzi na terapię stwierdzono odpowiednio u 10, 6 i 6% chorych, a stabilizacje choroby trwającą przynajmniej 24 tygodnie u dalszych 27, 24 i 30% kobiet. Toksyczność leczenia była niewielka i zbliżona do wykazanej w badaniu europejskim (4).

Ostatnio ukazała się łączna analiza tych dwóch badań. Okazało się, że chore leczone anastrozolem w dawce dobowej 1 mg miały większy odsetek przeżyć dwuletnich niż otrzymujące 10 mg anastrozolu lub octan megestrolu (odpowiednio: 56,1, 54,6 i 46,3%). Między grupami pierwszą i trzecią różnica była znamienna statystycznie. Z doniesienia tego wynika, że anastrozol może mieć pewną przewagę nad octanem megestrolu w terapii drugiego rzutu (3).

Obecnie w kilku ośrodkach w Europie prowadzi się zakrojone na szeroką skalę badania kliniczne, w których anastrozol jest stosowany w leczeniu adiuwantowym, ale ich wyniki nie są jeszcze dostępne (29).

LETROZOL

Letrozol selektywnie hamuje aromatazę i jest stosowany doustnie. W badaniach I fazy oceniono wpływ leku na stężenia estrogenów i aktywność aromatazy. Letrozol podawany w dawce dobowej 0,5 mg lub 2,5 mg obniżał stężenie estronu o 80,8-82,0%, estradiolu o 68,1-84,1%

i zmniejszał aktywność aromatazy o 98,4-98,9%, nie wpływając na produkcję glikokortykoidów, mineralokortykoidów i czynność tarczycy (11, 23).

Dombernowsky i wsp. (9) przedstawili wyniki randomizowanego badania, w którym porównali skuteczność i toksyczność letrozolu i octanu megestrolu w leczeniu hormonalnym drugiej linii. Do badania włączono 551 chorych z zaawansowanym rakiem piersi. Letrozol w dagiennej dawce 0,5 mg otrzymało 188 chorych, w dawce 2,5 mg – 174, a octan megestrolu 160 mg/dobę – 189. Odsetki uzyskanych odpowiedzi, włączając chore ze stabilizacją choroby trwającą przynajmniej 6 miesięcy, wynosiły odpowiednio: 27, 35 i 32%. Statystycznie znamienne różnice stwierdzono w czasie trwania odpowiedzi. Był on dłuższy w grupach otrzymujących letrozol niż octan megestrolu (odpowiednio: 18,1, 23,5 oraz 14,5 miesiąca). Większa dawka letrozolu okazała się skuteczniejsza zarówno w odniesieniu do całkowitego przeżycia, jak i czasu do progresji. Uwzględniając tylko całkowite i częściowe remisje, najbardziej efektywny okazał się letrozol w dawce 2,5 mg (odpowiednio: 12,8, 23,6 oraz 16,4%). Nie stwierdzono jednak różnic w całkowitym przeżyciu między chorymi, które otrzymały letrozol w dawce większej, a tymi, które były leczone octanem megestrolu. Częstości występowania poważnych objawów niepożądanych wynosiły dla letrozolu w dawce mniejszej 15%, większej 10%, a dla octanu megestrolu 29%.

Ostatnio opublikowano rezultaty jedyne, jak dotychczas, randomizowanego badania porównującego inhibitor aromatazy nowej generacji (selektywny) z aminoglutetymidem w terapii drugiego rzutu (14). Do badania zakwalifikowano 555 chorych. Podzielono je na trzy grupy: 192 otrzymały letrozol 0,5 mg dagienne, 185 letrozol 2,5 mg, a 178 aminoglutetymid 500 mg na dobę łącznie z suplementacją glikokortykosteroidem. Odsetki obiektywnych odpowiedzi wynosiły odpowiednio: 16,7, 19,5 i 12,4%, a u dalszych 16,1, 16,8 oraz 16,9% chorych stwierdzono stabilizację choroby. Wprawdzie te różnice nie były znamienne statystycznie, ale zaznaczyła się dość wyraźna tendencja na korzyść letrozolu podawanego w większej dawce. Mediany czasu trwania odpowiedzi wynosiły 18, 21 i 14 miesięcy. Zanotowano znamienne mniejszą liczbę zgonów u chorych leczonych letrozolem w dawce 2,5 mg (odpowiednio: 60, 53 i 69%). Mediany czasu całkowitego przeżycia wynosiły 21, 28 i 20 miesięcy. Różnica między grupą drugą a trzecią była znamienista statystycznie ($p=0,002$). Częstość występowania wszystkich objawów niepożądanych była podobna w trzech grupach (75, 76

i 71%), ale wyraźne różnice zaznaczyły się po uwzględnieniu tylko tych, które były uznane przez badaczy za związane z lekiem (29, 33 i 46%). Aminoglutetymid najczęściej powodował rumień (11,2%), a letrozol nudności (7,3% w dawce 0,5 mg i 10,3% w dawce 2,5 mg). Poważne objawy niepożądane wystąpiły u 5 osób leczonych aminoglutetymidem i tylko u 1 chorej z obu grup otrzymujących letrozol.

Letrozol okazał się skuteczny w terapii hormonalnej drugiego rzutu. Po zastosowaniu leku w dawce 0,5 mg lub 2,5 mg dagienne uzyskano obiektywną remisję odpowiednio u 20 i 22% chorych. Mediany czasu do progresji wynosiły 97 i 154 dni (19).

PODSUMOWANIE

Niewątpliwie najlepiej przebadanym lekiem z grupy inhibitorów aromatazy jest aminoglutetymid. Lek ten w początkowym okresie stosowania odznaczał się znaczną toksycznością, ale po zmniejszeniu dawki dagowej do 500 mg częstość występowania objawów niepożądanych, zwłaszcza istotnych klinicznie, uległa zmniejszeniu. Na podstawie dotychczas opublikowanych doniesień wydaje się, że przy wyborze aminoglutetymidu jako terapii w zaawansowanym raku piersi istnieją obecnie podstawy do preferowania dawki 500 mg na dobę jako optymalnej i wtedy suplementacja steroidami kory nadnerczy nie jest konieczna.

Nowsze leki charakteryzują się jeszcze mniejszą toksycznością, co niewątpliwie można wiązać z ich selektywnym działaniem.

Inhibitory aromatazy zwykle podawane są jako leki w hormonoterapii drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie po niepowodzeniu antyestrogenu. Aminoglutetymid i formestan wydają się wtedy równie skuteczne, a anastrozol i letrozol nieco bardziej skuteczne niż octan megestrolu.

Obecnie prowadzone są badania nad ich wartością w leczeniu pierwszego rzutu, a nawet w leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny. Dotyczy to zwłaszcza inhibitorów aromatazy drugiej i trzeciej generacji (29).

Jedynie letrozol ma, udowodnioną w zakrojonym na szeroką skalę randomizowanym badaniu, przewagę w porównaniu z aminoglutetymidem w terapii drugiego rzutu. Inne inhibitory aromatazy nie były jak dotychczas w taki sposób ocenione. Wydaje się zatem, że letrozol może stanowić alternatywę dla aminoglutetymidu u chorych źle tolerujących ten lek.

Piśmiennictwo

1. Bajetta E., Zilembo N., Noberasco C. i wsp.: *Antitumor activity of two doses of formestane as first line treatment of advanced breast cancer*. Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, 15, A106.
2. Bonnetterre J., Coppens H., Mauriac L. i wsp.: *Aminoglutethimide in advanced breast cancer: clinical results of a French multicenter randomized trial comparing 500 mg and 1 g/day*. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1985, 21, 1153-1158.
3. Buzdar A.U., Jonat W., Howell A. i wsp.: *Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials*. The Arimidex Study Group. Cancer 1998, 83, 1142-1152.
4. Buzdar A.U., Jones S.E., Vogel C.L. i wsp.: *A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma*. The Arimidex Study Group. Cancer 1997, 79, 730-739.
5. Cash R., Brough A.J., Cohen M.N. i wsp.: *Aminoglutethimide (Elipten-Ciba) as an inhibitor of adrenal steroidogenesis: mechanism of action and therapeutic trial*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967, 27, 1239-1248.
6. Cocconi G., Bisagni G., Ceci G. i wsp.: *Low-dose aminoglutethimide with and without hy-*

- drocortisone replacement as a first-line endocrine treatment in advanced breast cancer: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research.* J. Clin. Oncol. 1992, 10, 984-989.
7. Cole M.P., Jones C.T.A., Todd I.D.H.: *A new antioestrogenic agent in late breast cancer. An early appraisal of ICI 46474.* Br. J. Cancer 1971, 25, 270-275.
 8. Dexter R.N., Fishman L.M., Ney R.L. i wsp.: *Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by aminoglutethimide: studies of the mechanism of action.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967, 27, 473-480.
 9. Dombrowsky P., Smith G., Falkson G. i wsp.: *Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate.* J. Clin. Oncol. 1998, 16, 453-461.
 10. Dowsett M., Coombes R.C.: *Second generation aromatase inhibitor – 4-hydroxyandrostenedione.* Breast. Cancer Res. Treat. 1994, 30, 81-87.
 11. Dowsett M., Jones A., Johnston S.R. i wsp.: *In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer.* Clin. Cancer Res. 1995, 1, 1511-1515.
 12. Gale K.E., Andersen J.W., Tormey D.C. i wsp.: *Hormonal treatment for metastatic breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen.* Cancer 1994, 73, 354-361.
 13. Geisler J., King N., Dowsett M. i wsp.: *Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatization and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer.* Br. J. Cancer 1996, 74, 1286-1291.
 14. Gershanovich M., Chaudri H.A., Campos D. i wsp.: *Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer.* Ann. Oncol. 1998, 9, 639-645.
 15. Granner D.K.: *Hormony gonadalne.* [w:] R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes i wsp.: *Biochemia Harpera*, PZWL, Warszawa 1994, 652-670.
 16. Granner D.K.: *Hormony kory nadnerczy.* [w:] R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes i wsp.: *Biochemia Harpera*, PZWL, Warszawa 1994, 629-644.
 17. Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C.: *Source of estrogen production in postmenopausal women.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36, 207-214.
 18. Harris A.L., Powles T.J., Smith I.E.: *Aminoglutethimide in the treatment of advanced postmenopausal breast cancer.* Cancer Res. 1982, 42, (supl. 8), 3405-3408.
 19. Ingle J.N., Johnson P.A., Suman V.J. i wsp.: *A randomized phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma.* Cancer 1997, 80, 218-224.
 20. Jonat W., Howell A., Blomqvist C. i wsp.: *A randomized trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer.* Eur. J. Cancer 1996, 32A, 404-412.
 21. Jones A.L., Powles T.J., Law M. i wsp.: *Adjuvant aminoglutethimide for postmenopausal patients with primary breast cancer: analysis at 8 years.* J. Clin. Oncol. 1992, 10, 1547-1552.
 22. Lee K., Macaulay V.M., Nicholls J.E. i wsp.: *An in vivo model of intratumoural aromatase using aromatase-transfected MCF7 human breast cancer cells.* Int. J. Cancer 1995, 62, 297-302.
 23. Lipton A., Demers L.M., Harvey H.A. i wsp.: *Letrozole (CGS 20267). A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer.* Cancer 1995, 75, 2132-2138.
 24. MacNeill F.A., Jones A.L., Jacobs S. i wsp.: *The influence of aminoglutethimide and its analogue rogletimide on peripheral aromatization in breast cancer.* Br. J. Cancer 1992, 66, 692-697.
 25. Mercer P.M., Ebbs S.R., Fraser S.C. i wsp.: *Trial of aminoglutethimide vs hydrocortisone as second-line hormone treatment of advanced breast cancer.* Eur. J. Surg. Oncol. 1993, 19, 254-258.
 26. Miller W.R., Forrest A.P.M.: *Estradiol synthesis from C19 steroids by human breast cancers.* Br. J. Cancer 1976, 33, 116-118.
 27. Misbin R.I., Canary J., Willard D.: *Aminoglutethimide in the treatment of Cushing's syndrome.* J. Clin. Pharmacol., 1976, 16, 645-651.
 28. Perez Carrion R., Alberola Candel V., Calabresi F. i wsp.: *Comparison of the selective aromatase inhibitor formestane with tamoxifen as first-line hormonal therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer.* Ann. Oncol. 1994, 5 (supl. 7), 19-24.
 29. Piccart M.J., Goldhirsch A.: *An overview of all the ongoing adjuvant clinical trials for Breast Cancer in Europe and Canada.* Breast International Group 1997.
 30. Robustelli della Cuna G., Pannuti F., Martoni A. i wsp.: *Aminoglutethimide in advanced breast cancer: prospective, randomized comparison of two dose levels.* Italian Cooperative Group. Anticancer Res. 1993, 13, 2367-2371.
 31. Russell C.A., Green S.J., O'Sullivan J. i wsp.: *Megestrol acetate and aminoglutethimide/hydrocortisone in sequence or in combination as second-line endocrine therapy of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III trial.* J. Clin. Oncol. 1997, 15, 2494-2501.
 32. Santen R.J.: *Aromatase inhibitors: I.* [w:] T.J. Powles, I.E. Smith (red.): *Medical management of breast cancer*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1991, 61-79.
 33. Santen R.J., Samojlik E., Wells S.A.: *Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethimide.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980, 51, 473-477.
 34. Thompson J.R.E.A., Siiteri P.K.: *The involvement of human placental microsomal cytochrome P-450 in aromatization.* J. Biol. Chem. 1974, 249, 5373-5380.
 35. Thürlimann B., Castiglione M., Hsu Schmitz S.F. i wsp.: *Formestane versus megestrol acetate in postmenopausal breast cancer patients after failure of tamoxifen: a phase III prospective randomized cross over trial of second-line hormonal treatment (SAKK 20/90).* Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Eur. J. Cancer 1997, 33, 1017-1024.
 36. Touitou Y., Bogdan A., Legrand J.C. i wsp.: *Aminoglutethimide and glutethimide: effects on 18-hydroxycorticosterone biosynthesis by human and sheep adrenals in vitro.* Acta Endocrinol. 1975, 80, 517-526.
 37. Vermeulen A.: *The hormonal activity of the postmenopausal ovary.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 247-253.

Adres do korespondencji:

lek. med. Piotr Potemski
Klinika Chemioterapii Onkologicznej AM
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź
e-mail: piotrpo@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.10.1998