

*Hormonoterapia jest podstawowym leczeniem chorych na raka sutka z pozytywnym receptorem estrogenowym lub progesteronowym, którzy wymagają leczenia systemowego. W zaawansowanej chorobie leczenie hormonalne powoduje poprawę przeżyć oraz obiektywną remisję u 20–40 proc. leczonych chorych, a u 40–80 proc. w przypadku pozytywnego poziomu receptora estrogenowego. Ponadto u 20–40 proc. pacjentów można uzyskać stabilizację procesu nowotworowego. W leczeniu zaawansowanej choroby skuteczność dostępnych obecnie leków jest porównywalna, a podstawą ich doboru są objawy niepożądane oraz wpływ na jakość życia. W leczeniu uzupełniającym jedynie tamoksyfen i wyłączenie czynności hormonalnej jajników u chorych przed menopauzą w badaniach prospektywnych zmniejszyły prawdopodobieństwo występowania nawrotu i śmiertelność. Dalszy rozwój hormonoterapii powinny przynieść badania nad czynnikami predykcyjnymi, odpowiedzi na leczenie nowymi lekami oraz syntezę bardziej selektywnych preparatów, zarówno o działaniu chemoprewencyjnym, jak i leczącym. Przedstawiono nowe dane kliniczne podkreślające rolę nowego blokera aromatazy, letrozolu jako nowego standardu w leczeniu hormonalnym raka sutka.*

*Słowa kluczowe: rak sutka, leczenie hormonalne, letrozol.*

# Miejsce hormonoterapii w leczeniu raka piersi z uwzględnieniem roli letrozolu (Femara®)

*The place of hormonal therapy in breast cancer treatment with taking into consideration the role of letrozole (Femara®)*

Marek Pawlicki, Janusz Rolski

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

## WSTĘP

W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost skuteczności leczenia hormonalnego stosowanego u chorych na raka sutka. Wynika to z właściwej selekcji chorych do leczenia, opracowania nowych taktyk leczenia oraz syntezy nowych leków.

Obligatoryjne oznaczanie receptora hormonalnego ułatwia właściwe planowanie leczenia, a ostatnio zakończone doświadczenia kliniczne określają miejsce i czas trwania hormonoterapii u chorych nie tylko na zaawansowanego, ale i zlokalizowanego raka sutka. Określono również celowość stosowania hormonoterapii u chorych z nadmierną ekspresją receptora HER-2. Możliwość stosowania agresywnych form chemioterapii, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym wymaga znalezienia miejsca hormonoterapii także u tych chorych, jako leczenia pierwotnie lub wtórnie skojarzonego.

Pierwotna diagnostyka przedoperacyjna wymaga obligatoryjnego oznaczania receptorów hormonalnych i o ile jest to możliwe – ewentualnych zaburzeń genetycznych.

Zaniechanie wykonania tych badań może powodować nie tylko przeprowadzenie leczenia suboptymalnego, niewłaściwie zaplanowanego i dającego chorym mniejszą szansę na wyleczenie, ale również zwiększenie kosztów leczenia poprzez stosowanie leczenia hormonalnego u chorych, u których będzie ono nieskuteczne.

Leczenie chorych ze zlokalizowaną postacią choroby polega na pierwotnym lub wtórnym (chemioterapia indukcyjna) leczeniu operacyjnym, które w większości przypadków jest obecnie skojarzone z systemowym leczeniem uzupełniającym chemio- i/lub hormonoterapią. U chorych w okresie przedmenopauzalnym przeważa pogląd o stosowaniu kastracji hormonalnej, najlepiej farmakologicznej lub napromienianiem. Ta ostatnia jest tańsza i czasowo mniej obciąża

chorą, jednak ma charakter nieodwracalny i obciążający chore stresem psychicznym. Postępowanie takie wymaga jednak bezwzględnego oznaczania receptorów hormonalnych, nie tylko z uwagi na interes chorego, ale i obowiązkowe w większości krajów przepisy prawne.

W grupie chorych leczonych paliatywnie, zwłaszcza z dodatnim receptorem hormonalnym, leczenie hormonalne stosowane samodzielnie lub z chemioterapią jest stosowane prawie obligatoryjnie. Kwestią dyskusyjną w niektórych ośrodkach pozostaje ocena, na którym etapie choroby powinno być ono rozpoczęte. Część autorów uważa, że dopiero w okresie objawowym, kiedy zmiana nowotworowa zaczyna wpływać na jakość życia. Część ośrodków rozpoczyna leczenie niezależnie od wielkości zmiany, stosując hormonoterapię samodzielnie lub z chemioterapią.

Pozostaje wreszcie sprawa chorych z ujemnym albo słabo zaznaczonym receptorem. Wiele ośrodków uważa, że mimo niskiej szansy na odpowiedź rzędu 10–15 proc. w przypadku, kiedy zawodzi leczenie cytostatykami należy podjąć próbę leczenia hormonalnego. Według naszych doświadczeń leczenie to, z wyjątkiem chorych w bardzo zaawansowanym wieku jest mało celowe.

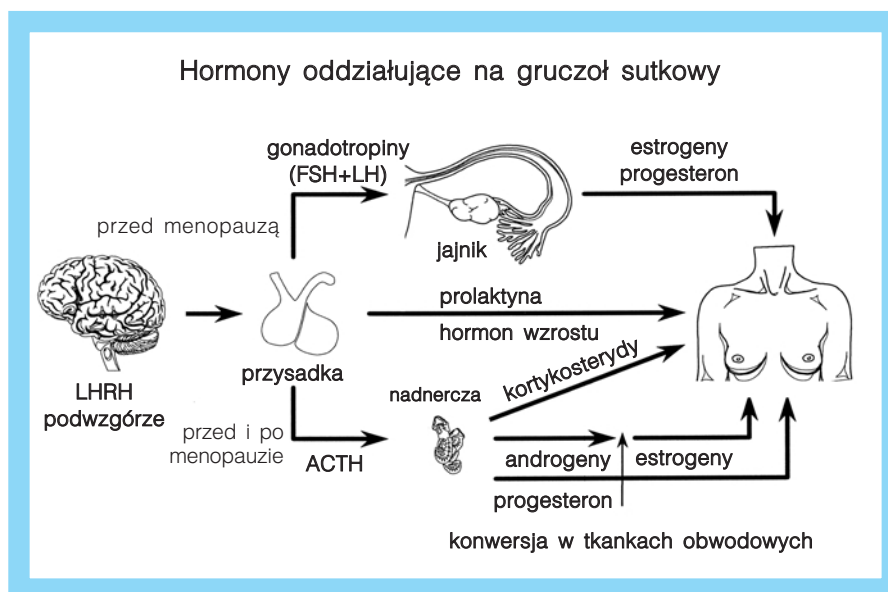
Dotychczas lekiem z wyboru w leczeniu addycyjnym był tamoksyfen i z uwagi na niższy koszt leczenia większość ośrodków stosuje go nadal. Wprowadzenie do leczenia w miejsce tamoksyfenu inhibitorów aromatazy spowodowało przeprowadzenie szeregu kontrolowanych badań klinicznych polegających na porównaniu skuteczności, toksyczności i kosztów leczenia tamoksyfenem z nową generacją leków.

## PODSTAWY HORMONOTERAPII RAKA SUTKA

Wyniki badań doświadczalnych, jak też liczne dane kliniczne wskazują, że u części chorych rak sutka jest chorobą, której

Hormonal therapy is appropriate treatment for all stages of estrogen – or progesterone-receptor-containing breast cancer for which systemic therapy is indicated. Against metastatic disease, initial endocrine treatments induce survival prolongation and objective tumor shrinkage in 20–40% of all patients (40–80% of estrogen receptor –positive patients). Another 10–20% of patients will have clinically significant periods of tumor stability. No single class of hormonal agents has been shown to be consistently superior as treatment of metastatic disease, so the choice of treatment is dictated by toxicity and effects on quality of life. As adjuvant therapy of early disease, tamoxifen and oophorectomy are the only hormonal treatments prospectively shown to decrease recurrence and mortality. Future prospects for hormonal treatment include development of additional predictors of response, new classes of drugs and more selective drugs to prevent as well as to treat the disease. New clinical trial data have strengthened support for the aromatase inhibitor letrozole as an new standard for hormone therapy in breast cancer.

Letrozole (Femara®) is third generation aromatase inhibitor for use in postmenopausal women with hormonal-sensitive breast cancer. Letrozole was found to be at least as effective as megestrol acetate in the second-line treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer who had failed tamoxifen therapy, according to the results of three large multicenter, randomized trials. Letrozole was also superior to tamoxifen in the first-line treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer, according to the results of a multicenter, double-blind, randomized study. Letrozole was superior to tamoxifen in time to progression, reducing risk of progression by 30%. Moreover, letrozole was superior to tamoxifen in time to treatment failure. Overall response rate was higher for the aromatase inhibitor. A double-blind, randomized trial was recently conducted, to evaluate the activity of letrozole versus tamoxifen as preoperative endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen-positive primary invasive breast cancer. Overall objective response rate was statistically significantly superior in the letrozole group. Breast conservation was possible in 48% of patient



Ryc. 1. Hormony działające na gruczoł sutkowy

rozwój zależy od pobudzenia hormonalnego. Wiąże się to z faktem, iż na gruczoł sutkowy oddziałuje wiele hormonów, z których najważniejsze to estrogeny, progestageny, androgeny, glukokortykosterydy, prolaktyna oraz hormon wzrostu.

Obserwacje kliniczne, dotyczące hormonowrażliwości raka sutka, datują się od roku 1836. Pierwszą udaną próbę hormonoterapii (chirurgiczna owariektomia) przeprowadził w roku 1836 George Thomas Beatson w Glasgow Cancer Hospital [1]. W początkowym okresie hormonoterapii raka sutka stosowano metody ablatywne – owariektomię, adrenalektomię, hipofizektomię. Od przełomu lat 50. i 60. datuje się burzliwy rozwój leków działających na układ hormonalny oraz wykrycie receptorów hormonalnych – najbardziej istotnego czynnika prognostycznego.

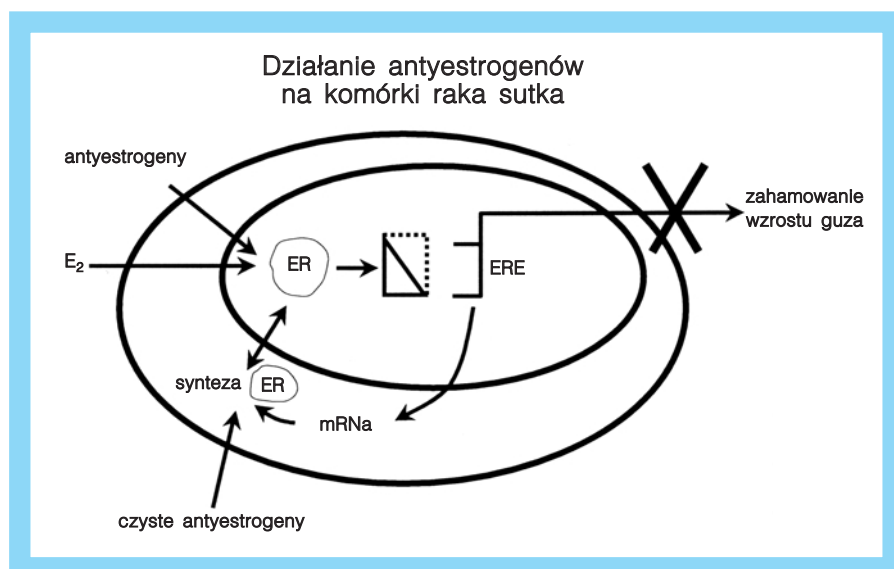
Najwyższy odsetek remisji (75–80 proc.) uzyskać można u pacjentek z dodatnim receptorem estrogenowym oraz progestagenowym. Z drugiej jednak strony ok. 10 proc. chorych z ujemnym receptorem również reaguje na leczenie. Większe prawdopodobieństwo stwierdzenia pozytywnego poziomu receptorów istnieje u kobiet po menopauzie (83 proc.), jednak u 72 proc. pacjentek przed menopauzą poziom receptora estrogenowego lub progestagenowego jest dodatni. Wynika z tego, że większość chorych na raka sutka jest kandydatkami do tej formy leczenia. Wysokie prawdopodobieństwo uzyskania remisji istnieje u kobiet starszych z nowotworem o wolnym przebiegu oraz lokalizacją zmian przerzutowych w tkankach miękkich, kościach oraz płucach. Niską hormonowrażliwością cechują się raki niskozróżnicowane, których rozwój stymulowany jest przez

Tab. 1. Historia hormonoterapii

| Historia hormonoterapii |  |
|-------------------------|--|
| 1836                    | wpływ cyklu miesięczkowego na przebieg raka sutka (Sir Astley Cooper)            |
| 1889                    | rak sutka u młodych kobiet ma bardziej agresywny charakter (Albert Schinzingses) |
| 1895                    | owariektomia (Beatson)   |
| 1922                    | RT jajników (Courmelles)   |
| 1939                    | androgeny (Ulrich)   |
| 1944                    | estrogeny (Haddon)   |
| 1951                    | progestageny (Esher)   |
| 1952–53                 | adrenektomia i hipofizektomia (Huggins, Lufli)                                   |
| 1958–67                 | synteza antyestrogenów (Cole)  |
| 1960–66                 | odkrycie receptorów estrogenowych  |
| 1973                    | inhibitory aromatazy (Griffiths)   |
| 1982                    | antagoniści LHRH (Klijn)   |
| 1987                    | antyprogestageny (Romieu)  |
| 1993                    | czyste antyestrogeny (Howell)  |

treated with letrozole compared to 36% of those treated with tamoxifen. Differences in response rates between the aromatase inhibitor and tamoxifen were more marked for tumors that were positive for *erbB-1* and/or *erbB-2*. These data confirmed the high activity of letrozole in hormonal therapy of breast cancer.

Key words: breast cancer, hormonal treatment, letrozole.



Ryc. 2. Działanie antyestrogenów na komórki raka sutka

inne mitogeny niż hormony. Cechują się one wysokim poziomem białka c-erb B-2, aneuploidią oraz wysokim indeksem proliferacyjnym (Ki 67).

Ablatywne metody leczenia stosowane są obecnie rzadko, ze względu na porównywalną skuteczność a mniejsze obciążenie chorych przy stosowaniu leków działających na układ hormonalny. Leki te podzielić można na estrogeny, androgeny, antyestrogeny, blokery aromatazy, agonistów LHRH oraz antyprogestageny.

Antyestrogeny podzielić można z kolei na antyestrogeny typu I, antyestrogeny czyste oraz celowane. Do antyestrogenów typu I zaliczamy tamoksyfen i jego pochodne: toremifen, droloksyfen oraz idoksyfen. Estrogeny oddziałują na komórki raka sutka łącząc się z receptorem zlokalizowanym w jądrze komórki. Po aktywacji kompleks ulega dimeryzacji, działając jako kotwica dla innych białek i czynników transkrypcyjnych. W połączeniu z polimerazą RNA powoduje on transkrypcję i translację genów zależnych od estrogenów. Powstają tym samym białka odpowiedzialne za wzrost i różnicowanie komórki. Antyestrogeny powodują powstanie kompleksu, który nie jest w pełni aktywny, co hamuje aktywację genów estrogenozależnych [4].

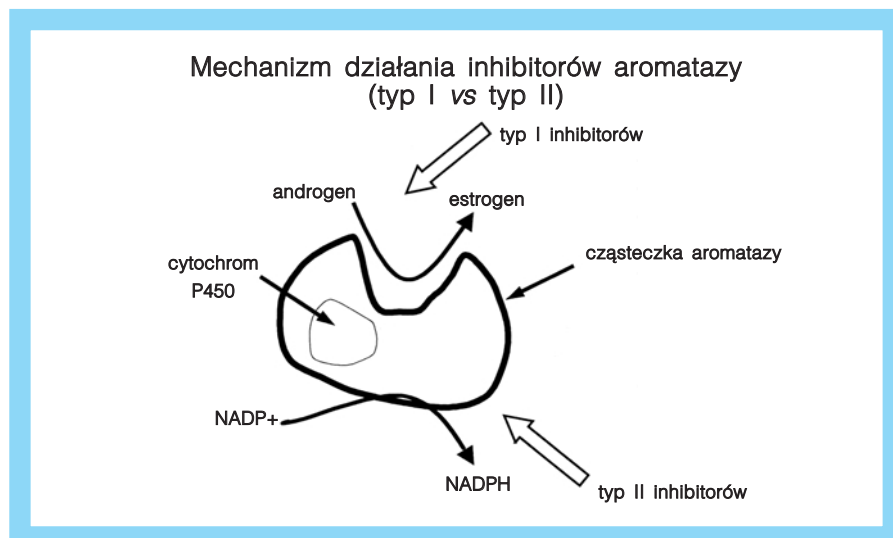
Jak wspomniano wyżej, ok. 10 proc. chorych z ujemnym poziomem receptorów reaguje pozytywnie na hormonoterapię. Fakt ten związany jest z innym mechanizmem działania antyestrogenów. Działają one również na układ odpornościowy, powodując wzrost syntezy przeciwciał, wzrost aktywności limfocytów NK oraz hamując aktywność supresorowych limfocytów T. Działają także na przekazywanie sygnału wewnątrz komórki, hamując aktywność kinazy C oraz zależnej od kalmoduliny cAMP fosfodiesterazy. Hamują proces angiogenezy oraz syntezę mitogenów, takich jak IGF I, TGF $\alpha$ , EGF oraz PDGF [5].

Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest tamoksyfen. U pacjentek przed menopauzą z dodatnim poziomem receptora estrogenowego pozwala uzyskać 20–45 proc. obiektywnych remisji, u chorych po menopauzie 15–53 proc. Średni czas trwania remisji wynosi 9–12 mies. [6, 7]. Tolerancja leczenia jest dobra. U części pacjentów w początkowej fazie leczenia występuje tzw. *tumor flare*, polegający na zaostrzeniu dolegliwości bólowych przy rozszewieniu do kości oraz wystąpieniu hiperkalcemii. Objaw ten ustępuje samoistnie i jest dobrym czynnikiem prognostycznym. Tamoksyfen i jego pochodne mają również działanie estrogenne. Z jednej strony jest ono pozytywne, powodując spadek poziomu cholesterolu oraz wzrost gęstości kości, z drugiej jednak strony zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy. Z tego też powodu pacjentki leczone przez dłuższy czas lekami z tej grupy wymagają okresowej kontroli ginekologicznej. Innym efektem, na który należy zwrócić uwagę jest efekt agonistyczny. Związany jest on z faktem, iż w trakcie leczenia dochodzi do selekcji klonów komórek, które odpowiadają na tamoksyfen jak na estrogeny. Również tamoksyfen może ulec biotransformacji do metabolitów estrogenowych, które działają na komórki nowotworowe jako mitogen. Z tego też powodu u 10–30 proc. pacjentów oczekiwać można remisji z odstawienia.

Toremifen w porównaniu do tamoksyfeny wykazuje 3 razy słabsze powinowactwo do receptorów estrogenowych, dlatego stosowany jest w dawce odpowiednio wyższej. Pozwala uzyskać 21–68 proc. remisji, z czego 26 proc. całkowitych. Wykazuje słabszy efekt estrogenowy niż tamoksyfen [8]. Droloksyfen wykazuje 10 razy większe powinowactwo do receptorów estrogenowych niż tamoksyfen przy słabszym efekcie estrogenowym. W badaniach randomizowanych jego skuteczność okazała się jednak niższa niż tamoksyfeny. Kolejny lek

z tej grupy, idoksyfen, w porównaniu do tamoksyfenu cechuje również większe powinowactwo do receptora estrogenowego przy mniejszej toksyczności. Lek pozostaje obecnie w fazie badań klinicznych. Czyste antyestrogeny (ICI 164 384 oraz ICI 182 780) wiążą się z receptorami estrogenowymi, syntetyzowanymi w cytoplazmie, hamując ich transport do jądra komórkowego [9]. Hamują również proces dimeryzacji receptora. Cechuje je również brak działania agonistycznego. Dzięki innemu mechanizmowi działania powodują 37 proc. remisji u chorych opornych na tamoksyfen. Obecnie stosowane są również w badaniach randomizowanych jako leczenie I rzutu. Celowane antyestrogeny (raloksyfen) wywierają efekt estrogenowy na układ krążenia i kości, natomiast efekt antyestrogenowy na sutek i macicę. Obecnie stosowane są głównie w leczeniu osteoporozy. W raku sutka pozostają w fazie badań klinicznych [10].

Kolejną grupą leków stosowanych szeroko w hormonoterapii raka sutka są blokery aromatazy [11, 12]. U kobiet po menopauzie estrogeny produkowane są na drodze konwersji z androgenów. Proces ten odbywa się w tkance tłuszczowej, mięśniach, wątrobie oraz w tkance nowotworowej. Katalizowany jest przez kompleks składający się z 2 enzymów. Pierwszy z nich, specyficzna aromataza wiąże androgen, który podlega procesowi aromatyzacji do fenolowego pierścienia sterydu. Drugi – reduktaza cytochromu P450 przenosi elektrony z NADPH do aromatazy. Leki z tej grupy można podzielić na blokery



Ryc. 3. Mechanizm działania blokerów aromatazy

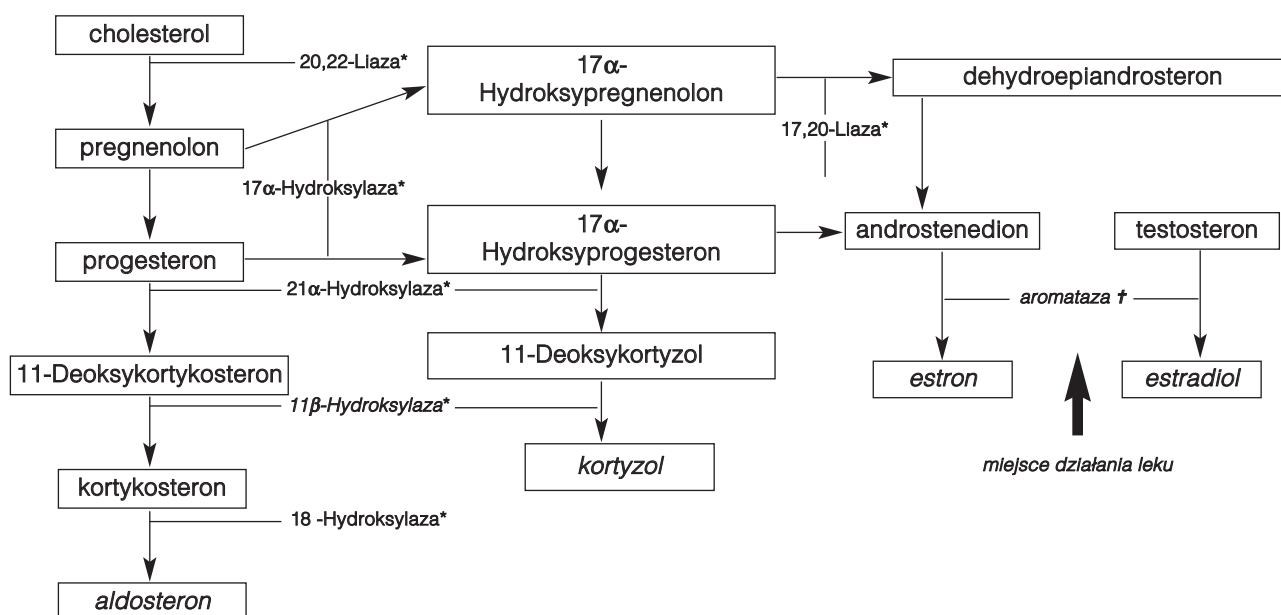
sterydowe i niesterydowe. Pierwsze z nich (foremestan, eksemestan) blokują miejsca katalityczne enzymu.

Blokery niesterydowe należą do 2 grup. Nieselektywne (aminoglutetymid) – poza reduktazą blokują również aktywność enzymów z grupy hydroksylazy i desmolazy. Powoduje to farmakologiczną adrenalektomię, co wiąże się z koniecznością substytucyjnego podawania glikokortykosterydów, a w pewnych przypadkach również mineralokortykosterydów. Inhibitory selektywne (anastrozol, fardrozol, letrozol) blokują selektywnie reduktazę cytochromu P450.

W zależności od stopnia blokowania procesu aromatyzacji leki z tej grupy można również podzielić na blokery I, II i III generacji. Najbardziej skuteczne blokery III generacji hamują proces aromatyzacji w 99 proc. Skuteczność leków z tej grupy wydaje się porównywalna do blokerów receptorów estrogenowych.

Trzecią grupę leków stanowią agoniści LHRH. Są to polipeptydy o budowie zbliżonej do LHRH. Z tego też powodu zaraz po podaniu powodują zwiększone wydzielanie LH, natomiast po dłuższej ekspozycji komórek przysadki na lek dochodzi do zahamowania wydzielania hormonu uwalnia-

#### Synteza estrogenów – miejsce działania selektywnych † i nieselektywnych\* blokerów aromatazy



Ryc. 4. Miejsce działania selektywnych i nieselektywnych blokerów aromatazy

**Tab. 2. Porównanie skuteczności letrozolu oraz octanu megestrolu jako leczenia II rzutu u chorych na zaawansowanego raka sutka**

|           | letrozol 0,5 mg | letrozol 2,5 mg | octan megestrolu 160 mg | P   |
|-----------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----|
| TTF*      | 3,9 m           | 5,1 m           | 3,2 m                   | NS  |
| RR        | 12,8 proc.      | 23,6 proc.      | 16,4                    | ,04 |
| przeżycia | 21,5 m          | 25,3 m          | 21,5 m                  | ,03 |

\* TTF – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

jącego, co z kolei prowadzi do spadku poziomu estradiolu. Leki z tej grupy to buserelina, goserelina, leuprolid i dekapeptyl. Są one stosowane u kobiet przed menopauzą. Dają 44 proc. obiektywnych remisji, z czego 10 proc. całkowitych. Średni czas trwania remisji wynosi 8 mies. Najczęściej występującym objawem ubocznym, występującym u 63 proc. leczonych chorych są uderzenia gorąca [13, 14].

Mechanizm działania leków z grupy progestagenów polega na hamowaniu osi podwzgórze-prysadka-nadnercze, obniżeniu poziomu receptorów estrogenowych i progestagenowych oraz działaniu na receptory androgenowe i glukokortykosterydowe [15, 16]. W klinice stosuje się głównie 2 leki. Octan megestrolu w badaniach randomizowanych wykazał skuteczność porównywalną do blokerów receptorów estrogenowych lecz w optymalnej dawce 160 mg dziennie u 20 proc. chorych powoduje przyrost wagi ciała. Lek stosowany w II rzucie powoduje 26 proc. remisji, z czego 5 proc. całkowitych. Podobnymi właściwościami cechuje się octan medroksyprogesteronu. Choć lek jest dostępny w postaci doustnej, preferowaną drogą podania są iniekcje domięśniowe.

Ostatnią grupą leków hormonalnych są antyprogestageny [17]. Blokują one receptory dla progestagenów oraz glukokortykosterydów. Leki z tej grupy to mifepriston (RU 486), Org 31806 oraz ZKI 12996. Powodują 10–53 proc. remisji u chorych

uprzednio leczonych hormonalnie. Obecnie stosowane są w badaniach klinicznych razem z lekami antyestrogenowymi. Działanie uboczne leków polega na hamowaniu syntezy glukokortykosterydów.

Hormonoterapia w raku sutka znajduje zastosowanie w chemoprewencji, leczeniu paliatywnym, leczeniu uzupełniającym oraz w pewnych przypadkach u osób starszych w leczeniu neoadjuwantowym.

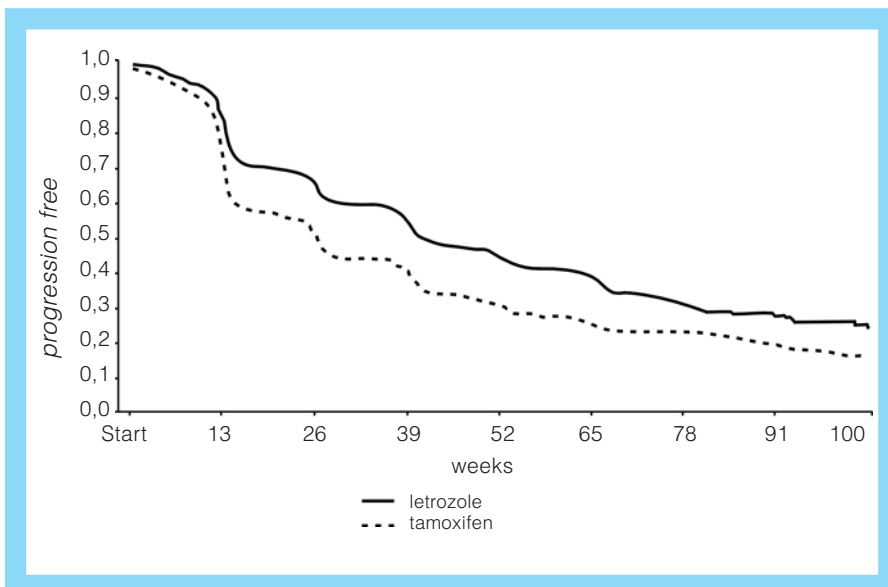
Chemoprewencja ma na celu zmniejszenie zachorowalności na raka sutka. Do chwili obecnej zakończyły się 3 badania, oceniające skuteczność profilaktycznego stosowania tamoksyfenu. Podstawą do stosowania tego rodzaju leczenia były obserwacje, wskazujące na spadek zachorowania na raka drugiej piersi o 50 proc. u kobiet leczonych uzupełniająco tamoksyfenem. Najszerzym echem odbiło się badanie NSABP-P1, prowadzone w USA i Kanadzie, a zamknięte w kwietniu 1998 r. [18]. Kwalifikowano do niego kobiety w wieku powyżej 60 lat oraz w wieku 35–60 lat, jeżeli ryzyko zachorowania na raka sutka wynosiło u nich co najmniej 1,66 wg wieloczynnikowego modelu prognostycznego Gaila. W badaniu tym, w grupie leczonej tamoksyfenem stwierdzono statystycznie zmiennie niższą zachorowalność zarówno na inwazyjnego, jak i nieinwazyjnego raka sutka, jednak ze względu na etyczny charakter badania zostało wcześniej zamknięte. W grupie otrzymującej tamoksyfen stwierdzono zwiększoną zachorowalność

na raka trzonu macicy oraz większą niż w grupie kontrolnej liczbę powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jednak 2 inne zamknięte do chwili obecnej badania (*Italian Tamoxifen Prevention Study* oraz *Royal Marsden Hospital Chemoprevention Study*) nie potwierdziły tych wyników. Ponieważ różne były kryteria kwalifikujące, zwłaszcza w przypadku badania *Royal Marsden Hospital*, do którego kwalifikowano chore obciążone dziedzicznie, przypuszcza się w przypadku raków, gdzie promocja procesu nowotworowego ma miejsce na podłożu genetycznym (mutacja genów z grupy BRCA), że nie są one hormonowrażliwe. Wobec rozbieżnych wyników trudno jest obecnie wskazać kandydatów do tego rodzaju leczenia.

W leczeniu paliatywnym u chorych na zaawansowanego raka sutka, w przypadku pozytywnego receptora hormonalnego, hormonoterapia powinna być stosowana jako leczenie pierwszego rzutu z tego względu, że pozwala uzyskać wyniki porównywalne do chemioterapii przy niewielkiej toksyczności leczenia. Przed menopauzą jako pierwszy rzut leczenia stosuje się owariektomię lub analogi LHRH, jako drugi rzut można natomiast stosować leki z grupy blokerów receptorów estrogenowych. Po menopauzie stosuje się blokery receptorów estrogenowych, blokery aromatazy, progestageny [19, 20, 21]. Kolejność ta, mimo porównywalnej skuteczności podyktowana jest objawami ubocznymi powodowanymi przez leki z poszczególnych grup.

Hormonoterapia jest również szeroko stosowaną i uznaną metodą leczenia uzupełniającego u chorych leczonych operacyjnie. Do leczenia tego kwalifikuje się większość chorych, za wyjątkiem przypadków guzów o średnicy poniżej 1 cm, wysoko zróżnicowanych histologicznie oraz bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy. Standardowym lekiem stosowanym w leczeniu uzupełniającym jest tamoksyfen. Przeprowadzona metaanaliza 133 badań randomizowanych wykazała w grupie leczonej poprawę 10-letnich przeżyć bezobjawowych z 44,7 proc. do 51,2 proc., a przeżyć całkowitych z 52,6 do 58,8 proc. [22, 23]. U kobiet poniżej 50. roku życia również owariektomia w sposób zmiennie zmniejsza śmiertelność po leczeniu chirurgicznym.

Obecnie prowadzone są badania oceniające skuteczność w leczeniu uzupełniającym innych leków hormonalnych, takich jak analogi LHRH oraz nowych blokerów aromatazy. Podejmuje się również próby sekwencyjnego leczenia hormonalnego (blokery receptorów estrogenowych oraz blokery aromatazy). U chorych po menopauzie z przerzutami do węzłów chłonnych i pozytywnym receptorem standardowo kojarzy się obecnie uzupełniającą chemioterapię z leczeniem hormonalnym, chociaż wydaje się, że skojarzone leczenie poprawia wyniki u wszystkich pacjentek leczonych uzupełniająco.



Ryc. 5. Porównanie czasu do progresji pacjentów leczonych letrozolem i tamoksyfenem (J Clin Oncol 2001; 19: 2596)

U kobiet starszych z miejscowo zaawansowanym rakiem sutka, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii, można zastosować hormonoterapię jako leczenie neoadjuwantowe.

Ostatnio podejmowane są nowe kierunki badań, mające zwiększyć skuteczność hormonoterapii. Ponieważ komórki z nadmierną ekspresją c-erb B-2 są odporne na tamoksyfen, podjęto próby stosowania przeciwciał przeciw temu białku łącznie z antyestrogenem. Istnieje nadzieja, że skuteczność tamoksyfenu zwiększają również, poprzez wpływ na IGF I, pochodne somatostatyny. Z kolei w leczeniu uzupełniającym tamoksyfen kojarzony jest z pochodnymi witaminy A, które u zwierząt hamują proces karcinogenezy.

### ZASTOSOWANIE LETROZOLU (FEMARA®) W HORMONOTERAPII RAKA SUTKA

Najczęściej stosowanymi lekami z grupy inhibitorów aromatazy są letrozol (Femara®) oraz anastrozol (Arimidex).

Letrozol (Femara®) jest selektywnym, niesterydowym inhibitorem aromatazy III generacji. Stosowany jest w hormonoterapii raka sutka chorych po menopauzie z pozytywnymi receptorami hormonalnymi. Lek stosowany jest doustnie w dawce 2,5 mg dziennie. Zmniejsza stężenie estronu o 80,8–82,0 proc., estradiolu o 68,1–84,1 proc., a aktywność aromatazy o 98,4–98,9 proc. Nie wpływa na produkcję glikokortykosteroidów, mineralokortykosteroidów i na czynność tarczycy. Tolerancja leku jest dobra. Najczęściej występujące objawy uboczne to bóle głowy, nudności, obrzęki [24].

U chorych pomenopauzalnych, leczonych uprzednio hormonalnie, lek pozwala uzyskać obiektywną remisję u 25 proc. przypadków.

W badaniach randomizowanych, w których w tej grupie pacjentów porównywano letrozol w dawce 0,5 mg i 2,5 mg z octanem megestrolu w dawce 160 mg wynika, że letrozol w dawce 2,5 mg powoduje wyższy odsetek remisji obiektywnych o istotnie dłuższym czasie trwania [25].

Octan megestrolu okazał się w tym badaniu lekiem bardziej toksycznym, zwłaszcza jeżeli chodzi o powikłania sercowo-naczyniowe, głównie epizody choroby zakrzepowej (letrozol 2,5 mg 10 proc., octan megestrolu 20 proc.).

W ostatnio przeprowadzonych badaniach randomizowanych letrozol okazał się również bardziej skuteczny niż tamoksyfen w hormonoterapii I rzutu u kobiet w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem sutka z pozytywnym lub nieznanym poziomem receptorów hormonalnych [26]. Kobiety były randomizowane – otrzymujące letrozol 2,5 mg dziennie (n=453) lub tamoksyfen 20 mg dziennie (n=454). Podstawowym ocenianym parametrem był czas do wystąpienia progresji nowotworu. Ponadto

Tab. 3. Porównanie skuteczności letrozolu i tamoksyfenu w hormonoterapii I rzutu u chorych na zaawansowanego raka sutka

|                   | letrozol   |       | tamoksyfen |       | P     |
|-------------------|------------|-------|------------|-------|-------|
|                   | I. chorych | proc. | I. chorych | proc. |       |
| OR (CR + PR)      | 137        | 30    | 92         | 20    | .0006 |
| CR                | 34         | 8     | 13         | 3     |       |
| PR                | 103        | 23    | 79         | 17    |       |
| korzyść kliniczna | 221        | 49    | 173        | 38    | .001  |
| (CR+PR+NC>24m)    | 200        | 44    | 250        | 55    |       |
| PD                |            |       |            |       |       |

Tab. 4. Porównanie skuteczności letrozolu i tamoksyfenu jako leczenia przedoperacyjnego u chorych na raka sutka

|                                   | letrozol (u=154) | tamoksyfen (u=170) | P      |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|--------|
| CR+PR klinicznie                  | 55 proc.         | 36 proc.           | <0,001 |
| CR+PR w USG                       | 35 proc.         | 25 proc.           | 0,042  |
| CR+PR w mammografii               | 34 proc.         | 16 proc.           | <0,001 |
| oszczędzające leczenie operacyjne | 45 proc.         | 35 proc.           | 0,022  |

oceniono odsetek remisji obiektywnych oraz czas ich trwania, odsetek tzw. korzyści klinicznej (CR + PR + NC>24 m) i czas jej trwania, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz objawy niepożądane.

Letrozol okazał się bardziej skuteczny niż tamoksyfen, biorąc pod uwagę czas do wystąpienia progresji nowotworu (41 vs 26 tyg.), zmniejszając jednocześnie prawdopodobieństwo wystąpienia progresji o 30 proc.

Czas do wystąpienia progresji nowotworu był dłuższy u chorych otrzymujących letrozol, niezależnie od dominującej lokalizacji nowotworu, poziomu receptorów hormonalnych oraz wcześniejszego leczenia uzupełniającego lekami blokującymi receptory estrogenowe. Letrozol okazał się również bardziej skuteczny niż tamoksyfen, biorąc pod uwagę czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (40 vs 25 tyg., p=0,0001). U chorych otrzymujących letrozol stwierdzono również wyższy odsetek remisji oraz więcej pacjentów uzyskało korzyści kliniczne z przeprowadzonego leczenia.

Nie stwierdzono istotnych różnic między letrozolem a tamoksyfenem w czasie trwania remisji i czasie trwania korzyści klinicznych.

Objawy niepożądane występowały w obu grupach chorych z podobną częstotliwością (38 proc. w grupie leczonej letrozolem, a 37 proc. w grupie otrzymującej tamoksyfen). Były to głównie uderzenia gorąca i nudności. Epizody choroby zakrzepowej stwierdzono u 1 proc. chorych leczonych letrozolem i 2 proc. w przypadku podawania tamoksyfenu.

Letrozol okazał się również bardziej skuteczny niż tamoksyfen w leczeniu przedoperacyjnym chorych po menopauzie, z miejscowo zaawansowanym rakiem sut-

ka z pozytywnym receptorem estrogenowym [27]. Po 4 mies. leczenia obiektywną remisję stwierdzono u 60 proc. chorych w grupie leczonej letrozolem przy 41 proc. u chorych leczonych tamoksyfenem. Oszczędzające leczenie chirurgiczne możliwe było u 48 proc. chorych w przypadku letrozolu, a 36 proc. w przypadku hormonoterapii tamoksyfenem.

Różnice te okazały się jeszcze większe w przypadku hormonoterapii przedoperacyjnej raka sutka z pozytywnym receptorem estrogenowym i/lub progesteronowym oraz nadmierną ekspresją ErbB-1 i ErbB-2 [28]. W tej grupie chorych pozytywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 88 proc. chorych leczonych letrozolem, a tylko u 21 proc. otrzymujących tamoksyfen. Różnicę tę tłumaczy się faktem, iż ErbB-1 i ErbB-2 biorą udział w procesie fosforylacji receptora estrogenowego, co hamuje antagonistyczne działanie tamoksyfenu.

Obecnie prowadzone są badania randomizowane, oceniające skuteczność leczenia uzupełniającego letrozolem u chorych na raka sutka po leczeniu operacyjnym. Jeżeli badania te wykażą zmniejszenie zachorowalności na raka drugiego sutka, staną się podstawą do prób zastosowania tego leku w chemoprewencji.

Podsumowując, letrozol stwarza nową możliwość leczenia chorych na zaawansowanego raka sutka z pozytywnym receptorem hormonalnym. Okazał się on bardziej skuteczny niż tamoksyfen w hormonoterapii I rzutu. Jest również bardziej skuteczny niż progestageny jako leczenie II rzutu, w przypadku niepowodzenia tamoksyfenu. Ostatnio przeprowadzone badania wskazują na dużą skuteczność leku w hormonoterapii przedoperacyjnej. Duże nadzieje budzi wpro-

dzenie preparatu do hormonoterapii uzupełniającej oraz chemoprewencji, co jest celem obecnie prowadzonych badań klinicznych.

#### PIŚMIENNICTWO

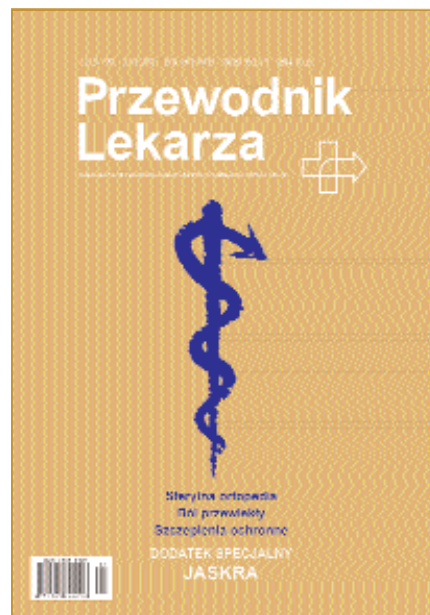
1. Beatson GT. *On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mammary: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases.* Lancet 1996; 104-7; 162-5.
2. Wittliff JL. *Steroid-hormone receptors in breast cancer.* Cancer 1985; 3: 630-43.
3. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SAW. *Mini-review – Estrogen receptor variants in clinical breast cancer.* Mol Endocrinol 1991; 5: 1571-7.
4. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, et al. *Analysis of estrogen receptor function reveals three distinct classes of antiestrogens.* Mol Endocrinol 1995; 9: 659-69.
5. Colletta AA, Benson JR, Baum M. *Alternative mechanisms of action of anti-oestrogens.* Breast Cancer Res Treat 1994; 31: 5-9.
6. Mouridsen H, Palshof T. *Tamoxifen in advanced breast cancer.* Cancer Treat Rev 1978; 5: 131-41.
7. Jaiyesimi I, Buzdar AU, Decker DA, et al. *Use of tamoxifen for breast cancer: twenty eight years later.* J Clin Oncol 1995; 13: 513-29.
8. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al. *Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol 1995; 13: 2556-66.
9. Nicholson RI, Gee JM, Bryant S, et al. *Pure antiestrogens. The most important advance in the endocrine therapy of breast cancer since 1896.* Ann NY Acad Sci 1996; 784: 325-35.
10. Gradishar WJ, Jordan VC. *Clinical potential of new antiestrogens.* J Clin Oncol 1997; 15: 840-52.
11. Brodie AMH, Njar VCO. *Aromatase inhibitors and breast cancer.* Semin Oncol 1996; 23 (Suppl. 9): 10-20.
12. Masamura S, Adlercreutz H, Harvery H, et al. *Aromatase inhibitor development for treatment of breast cancer.* Breast Cancer Res Treat 1994; 33: 19-26.
13. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. *Multi-center randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study.* J Clin Oncol 1998; 994-9.
14. Saphner T, Troxel AB, Tormey DC, et al. *Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer.* J Clin Oncol 1993; 11: 1529-35.
15. Horowitz KB, Wei LL, Sedlacek SM, et al. *Progesterin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review.* Rec Prog Horm Res 1985; 41: 249-316.
16. Birrell SN, Roder DM, Horfall DJ, et al. *Medroxyprogesterone acetate therapy in advanced breast cancer: the predictive value of androgen receptor expression.* J Clin Oncol 1995; 13: 1572-7.
17. Romieu G, Mandelonde T, Ulman A, et al. *The anti-progesterin RU486 in advanced breast cancer: preliminary clinical trial.* Bulletin du Cancer 74: 455-9.
18. Wickerham DL, Constantino JC, Fisher B, et al. *The initial results from NSABP P-1: a clinical trial to determine the worth of tamoxifen for preventing breast cancer in women at increased risk.* Proc Annu Meet Am Soc Oncol 1998; 17: A3a.
19. Henderson IC. *Endocrine therapy of metastatic breast cancer.* In: *Breast Diseases.* 2nd ed. (Harris JR, Hellmann S, Henderson IC, Kinne DW, eds.). Philadelphia Lippincott, 1995; 559-603.
20. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.*

*Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.* Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85.

21. Rose C. *Endocrine therapy of advanced breast cancer.* In: *Consensus Development in Cancer Therapy: Therapeutic Management of Metastatic Breast Cancer* (Kaufmann M, Henderson IC, Enghofer E, eds.). 1989; Berlin, de Gruyter.
22. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.* *Systemic treatment of early cancer by hormonal, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women.* Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85.
23. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.* *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomized trials.* Lancet 1998; 351-1467.
24. Tominaga T, Ohashi Y, Abe R. *Phase II trial of letrozole (a novel nonsteroidal aromatase inhibitor) in postmenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer.* Eur J Cancer 1995; 31A, A81.
25. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. *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: 453-61.
26. Mouridsen H, Gershamovic M, Sun Y, et al. *Superior efficacy of letrozole (Femara®) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Result of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.* J Clin Oncol 2001; 19: 2596-606.
27. Eirmann W, Paeple S, Appfelstaed J, et al. *Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer with letrozole: A randomized double-blind multicenter study.* Ann Oncol 2001; 12: 1527-32.
28. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. *Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erb B-1 and/or erb-2 positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial.* J Clin Oncol 2001; 19: 3808-16.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Marek Pawlicki**  
Klinika Chemioterapii  
Centrum Onkologii  
- Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków



**Wydawca: TERMEDIA**  
**Wydawnictwa Medyczne**

**W 2002 roku ukaże się**  
**10 wydań**  
**Przewodnika Lekarza.**

**Cena jednego egz.: 10,00 zł**

**Cena jednego egz.**  
**w prenumeracie: 8,00 zł**

**Cena prenumeraty**  
**na 2002 r.: 80,00 zł**

Ilustrowane czasopismo medyczne, skierowane przede wszystkim do lekarzy opieki podstawowej, lekarzy rodzinnych i rejonowych, lekarzy prowadzących prywatną praktykę oraz samodzielnych placówek opieki zdrowotnej.

**Wpłaty można dokonać na konto:**  
**Termedia sp. z o.o. ul. Kleeberga 8,**  
**61-615 Poznań**  
**WBK SA III Oddział Poznań,**  
**10901359-604022-128-0100-01**  
**lub**  
**wypełnić i wysłać formularz**  
**zamieszczony na stronach**  
**internetowych:**  
**www.termedia.pl**