

Chorzy na zaawansowanego raka piersi stanowią nadal od 4 do 20 proc. leczonych z powodu tego nowotworu, a uzyskiwane wyniki leczenia są często złe. Leki hamujące syntezę aromatazy zapobiegają biosyntezie estrogenów stymulujących rozwój nowotworu, okazały się one skuteczne szczególnie w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi.

W pracy omówiono nowy inhibitor aromazy (letrozol). Przedstawiono wskazania do leczenia, przeciwwskazania oraz działania uboczne. Porównano skuteczność leczenia letrozolem w zaawansowanym raku piersi ze skutecznością innych inhibitorów aromatazy.

Słowa kluczowe: inhibitory aromatazy, letrozol, zaawansowany rak piersi.

Nowy inhibitor aromatazy (letrozol) w leczeniu zaawansowanego raka piersi

New aromatase inhibitor (letrozol) in treatment of advanced breast cancer

Janusz Skowronek

I Oddział Radioterapii Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Chorzy na zaawansowanego raka piersi stanowią nadal od 4 do 20 proc. leczonych z powodu tego nowotworu, a uzyskiwane wyniki leczenia są często złe. Ma to miejsce pomimo wzrostu świadomości znaczenia wczesnego wykrycia raka piersi wśród lekarzy pierwszego kontaktu oraz wprowadzania przesiewowych badań mammograficznych.

U znacznej części chorych przyczyną niepowodzenia są przerzuty odległe, często obecne już w momencie rozpoznania. Z tego powodu leczenie ogólnoustrojowe jest istotnym elementem postępowania. Rozsiany rak piersi jest chorobą nieuleczalną, jednak w pewnej grupie chorych udaje się wydłużyć okres przeżycia do 2-3 lat i dłużej. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest rozpoczęcie leczenia cytostatykami i/lub hormonami w odpowiednim momencie. Dzisiaj uważa się, że leczenie cytostatykami powinno być zarezerwowane przede wszystkim dla chorych z szybkim wzrostem guza, brakiem receptorów steroidowych, opornością na wcześniejsze leczenie hormonalne lub umiejscowieniem przerzutów w narządach wewnętrznych. W innych przypadkach w postępowaniu pierwszorazowym zaleca się podjęcie próby leczenia hormonalnego.

Regresję zaawansowanego raka piersi pod wpływem leczenia hormonalnego opisano już ponad sto lat temu, jednak mechanizm odpowiedzi na leczenie był długo nieznan. Punktem zwrotnym w hormonoterapii raka piersi było wykrycie w latach 60. receptorów steroidowych w komórkach raka, co pozwoliło przewidywać odpowiedź na leczenie hormonalne. Wprowadzenie do leczenia antyestrogenu (tamoksifen) poprawiło przeżycie chorych na raka piersi, leczonych operacyjnie, zmniejszyło również częstość rozwoju raka w drugiej piersi. Preparat ten stał się podstawowym lekiem hormonalnym pierwszego rzutu leczenia raka sutka.

U części chorych, w trakcie lub po zakończeniu podawania tamoksifenu, przez

okresu 5 lat nowotwór powraca pomimo początkowej odpowiedzi na leczenie. Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, które początkowo zareagowały na tamoksifen i u których nastąpiła progresja choroby, mogą następnie zareagować na leki hamujące syntezę estrogenów.

Synteza estrogenów jest wynikiem cyklu przemian prekursorów sterydogenezy, w których uczestniczy aromataza. Enzym ten należy do grupy enzymów cytochromu P450 i znajduje się w tkankach obwodowych oraz w komórkach nowotworów piersi. Aromatyzacja androgenów, androstendionu i testosteronu daje w efekcie powstanie, odpowiednio, estronu i estradiolu. Zahamowanie aromatazy zapobiega biosyntezie estrogenów, a inhibitory aromatazy okazały się skuteczne w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi.

Pierwsze inhibitory aromatazy wprowadzono do leczenia raka piersi ponad 20 lat temu. Należą one obecnie do dwóch grup: niesteroidowych (aminoglutetymid – Orimeten*, letrozol – Femara*, anastrozol – Arimidex*, worozol – Rivizor*) i steroidowych inhibitorów aromatazy (formestran – Lentaron* i egzemestran).

Jedynym lekiem pierwszej grupy dostępnym do 1992 roku był aminoglutetymid. Lek ten hamuje szereg enzymów zależnych od cytochromu P450, hamując m.in. biosyntezę kortyzolu i aldosteronu. Niepożądane objawy (głównie wysypka skórna, senność, zawroty głowy), brak swoistości (stąd konieczność substytucji glukokortykoidów) oraz dość słabe działanie aminoglutetymidu spowodowały konieczność poszukiwania leków pozbawionych tych wad.

LETROZOL

Doprowadziło to do syntezy preparatu letrozol (Femara), wysoko wybiórczego inhibitora aromatazy nowej generacji, o korzystnym profilu tolerancji. Aktywną sub-

Patients with advanced breast cancer constitute 4 to 20% of patients with breast cancer. Results of treatment are still disappointing. Drugs like aromatase inhibitors decrease biosynthesis of estrogens which stimulate tumor growth, they prove to be especially effective in treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with hormonal-dependent breast cancer. In this paper the new aromatase inhibitor (letrozol) is described. Indication for treatment, contraindications and adverse experiences are presented. Efficacy of treatment of advanced breast cancer patients with letrozol and others aromatase inhibitors is compared.

Key words: aromatase inhibitors, letrozol, advanced breast cancer.

stancją preparatu Femara (letrozol) jest syntetyczna pochodna benzohydrolotriazolowa łącząca się kompetytywnie z hemem w podjednostce cytochromu P450 w enzymie aromataza.

Letrozol a aminoglutetymid

Związek ten działa silniej niż aminoglutetymid: aminoglutetymid hamuje około 91 proc. całkowitej ustrojowej aromatyzacji androgenów do estrogenów, zalecana dawka dzienna 2,5 mg letrozolu hamuje 99 proc. aromatyzacji. W dawkach porównywalnych letrozol hamuje ponad 10 tys. razy silniej aromataz niż aminoglutetymid bez dowodów na spadek poziomu progesteragenów czy kortykosteroidów. W wyniku tego, u wielu pacjentek stężenie estrogenów w osoczu staje się niewykrywalne nawet przy użyciu najczulszych metod immunologicznych. Duże znaczenie dla efektów klinicznych ma również blokowanie aromatazy w tkance nowotworowej, powoduje ono zmniejszenie wytwarzania estrogenów w komórkach nowotworu i ich jądrach, gdzie estrogeny wykazują stężenie 10-20 razy większe niż w osoczu. Może to wyjaśniać większą skuteczność w porównaniu z octanem megestrolu i aminoglutetymidem.

Wykazano, że letrozol zmniejsza o 32 proc. ryzyko zgonu ($p=0,02$) w porównaniu z aminoglutetymidem. Wywołuje statystycznie znamienne mniej efektów ubocznych związanych z tym leczeniem (letrozol – 32 proc., aminoglutetymid – 45 proc.).

Letrozol a octan megestrolu

Porównano skuteczność leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi letrozolem z pochodną progesteragenów (octan megestrolu). W bezpośrednich wielośrodkowych badaniach III fazy wykazano lepszą skuteczność letrozolu podawanego w dawce 2,5 mg, wyrażającą się wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie, dłuższym okresem remisji, dłuższym utrzymywaniem się stabilizacji choroby w porównaniu z octanem megestrolu podawanym w dawce 160 mg raz dziennie. W grupie chorych leczonych letrozolem średni okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniósł ponad 24 miesiące w porównaniu z 18 miesiącami dla octanu megestrolu. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 23,6 proc. chorych w porównaniu z 16,4 proc.

W porównaniu z octanem megestrolu letrozol (2,5 mg) powodował znamienne mniej efektów ubocznych, mniej poważnych efektów ubocznych ze strony układu krążenia oraz mniejszy przyrost masy ciała. Lek ten był ponadto lepiej tolerowany.

W wielu badaniach stwierdzono regresję guza w ponad 25 proc. przypadków chorych na zaawansowanego raka piersi w okresie pomenopauzalnym, leczonych letrozolem po wyczerpaniu leczenia hormonami pierwszego rzutu (tamoksifen).

Kiedy stosujemy letrozol

Letrozol stosujemy w leczeniu zaawansowanych przypadków raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, po nawrocie lub przy postępie choroby, po wcześniejszym leczeniu antyestrogenami.

Przeciwwskazania

Wśród rzadkich przeciwwskazań do stosowania letrozolu wymienia się najczęściej:

- ▶ nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek składnik pomocniczy;
- ▶ stan przedmenopauzalny, ciąża, karmienie piersią;
- ▶ ostrożnie należy podawać lek u pacjentek z obniżonym klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, z ciężką niewydolnością wątroby nie spowodowaną przerzutami nowotworowymi.

Działania niepożądane

Występują rzadko; do najczęściej zgłaszanych należą: bóle głowy, nudności, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia, uderzenia gorąca, łysienie, wysypka (włącznie z wysypką rumieniową i wysypką plamisto-grudkową), wymioty, niestrawność, przyrost masy ciała, bóle kostno-mięśniowe (włącznie z bólami ramion, bólami pleców, bólami kończyn dolnych, bólami kostnymi), brak łaknienia.

PODSUMOWANIE

- ▶ Nowy inhibitor aromatazy – letrozol (Femara) – jest lekiem o wysokiej efektywności hamowania ustrojowej aromatyzacji androgenów do estrogenów, sięgającej *in vivo* 99 proc.;
- ▶ letrozol wykazuje lepszą skuteczność i tolerancję w porównaniu z octanem megestrolu;
- ▶ wykazuje lepszą skuteczność i tolerancję innego inhibitora aromatazy – aminoglutetymidu;
- ▶ stwierdza się obiektywną poprawę u chorych z przewagą zajęcia narządów wewnętrznych i chorych opornych na tamoksifen;
- ▶ chorzy otrzymują lek raz dziennie (1 tabl. 2,5 mg) doustnie.

PIŚMIENICTWO W REDAKCJI

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Janusz Skowronek**
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań