

Inhibitory aromatázy v prevencii rakoviny prsníka: možnosti aplikace u premenopauzálných žen

Aromatase Inhibitors in Risk Reduction of Breast Cancer: Potential Use in Premenopausal Women

Kubatka P., Péč M.

Ústav lékařské biologie, Jesseniova LF UK, Martin, Slovenská republika

Súhrn

Inhibitory aromatázy sú v hormonálnej terapii estrogén-receptor pozitívnej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien efektívne a dobre tolerované farmaká. Otázne sú vedľajšie účinky a bezpečnosť inhibítorov aromatázy pri dlhodobom užívaní. Výsledky z prebiehajúcich štúdií poukážu na úlohu inhibítorov aromatázy v prevencii rakoviny prsníka. Účinnosť a bezpečnosť samostatne aplikovaných inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych pacientiek s rakovinou prsníka je neznáma, v tejto oblasti bude potrebný ďalší výskum. Výsledky našich štúdií chemoprevencie mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov poukázali na potenciálnu výhodnosť aplikácie inhibítorov aromatázy – anastrozolu a letrozolu u premenopauzálnych žien postihnutých rakovinou prsníka.

Kľúčové slová

inhibitory aromatázy – rakovina prsníka – premenopauza – prevencia

Summary

Aromatase inhibitors are effective and well tolerated drugs in the endocrine therapy of estrogen-receptor positive breast cancer in postmenopausal women. Questions remain about the long-term side effects and safety profile of aromatase inhibitors. The results of ongoing studies may indicate the role of aromatase inhibitors in the prevention of breast cancer. The effectiveness and safety of aromatase inhibitor monotherapy in premenopausal breast cancer patients is unknown, so this is an area of future exploration. Our results in the chemoprevention of mammary carcinogenesis in female rats pointed to the potential favourable effects of aromatase inhibitors – anastrozole and letrozole in premenopausal women affected by breast cancer.

Key words

aromatase inhibitors – breast cancer – premenopause – risk reduction

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.
Ústav lekárskej biológie
Jesseniova LF UK
Malá Hora 4
037 54 Martin
Slovenská republika
e-mail: kubatka@jfmmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 23. 9. 2008

Přijato/Accepted: 21. 10. 2008

Úvod

Najčastejšie používaným farmakom v rámci hormonálnej terapie u včasnej a pokročilej estrogén-receptor pozitívnej rakoviny prsníka u žien bol donedávna tamoxifén, a to bez ohľadu na menopauzálny stav pacientiek. Tamoxifén predstavoval „zlatý štandard“ v adjuvantnej hormonálnej liečbe u postmenopauzálnych žien. Od roku 1998 sa v Spojených štátoch tamoxifén používa tiež v chemoprevencii rakoviny prsníka s cieľom znížiť výskyt ochorenia u vysoko rizikových žien. Napriek dokázanej účinnosti je dlhodobá liečba tamoxifénom spojená s výskytom nežiaducich účinkov. Táto skutočnosť viedla klinických onkológov k hľadaniu nových terapeutických možností, ktoré by priniesli nižšiu toxicitu pri zachovaní účinku liečby.

Enzým aromatáza, ktorý katalyzuje posledný stupeň syntézy estrogénov, je primárne lokalizovaný v tukovom a svalovom tkanive, v koži, ale tiež v mliečnej žľaze. Inhibítory aromatázy veľmi efektívne potláčajú aktivitu aromatázy a u postmenopauzálnych žien znižujú plazmatické hladiny estrogénov na takmer nedetekovateľné úrovne. Z tohto dôvodu sú inhibítory aromatázy primárne aplikované v liečbe rakoviny prsníka u postmenopauzálnych populácie. Nová generácia inhibítorov aromatázy sa v súčasnosti úspešne využíva v liečbe rakoviny prsníka: ide o steroidný exemestán a nesteroidný letrozol a anastrozol. Na základe výsledkov z klinických štúdií boli exemestán [1], letrozol [2] a anastrozol [3] schválené pre liečbu metastatickej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien. Nedávne adjuvantné štúdie poukázali na efektivitu vyššie uvedených farmák v liečbe včasnej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien [4–6].

Cieľom chemopreventívnych štúdií je nájsť takú substanciu, ktorá by bola účinná a umožnila by dlhodobé podávanie pri výskyte minimálnych nežiaducich účinkov na organizmus. Závery klinických štúdií poukazujú na redukciu rizika rakoviny kontralaterálneho prsníka inhibítormi aromatázy, ktoré bolo výraznejšie ako u tamoxifénu [4–5,7–8]. Tolerancia inhibítorov aromatázy v týchto štúdiách bola porovnateľná s tamoxifénom, avšak výskyt niektorých nežiadu-

cich účinkov spojených s aplikáciou tamoxifénu bol u inhibítorov aromatázy redukovaný. Využitie inhibítorov aromatázy v chemoprevencii rakoviny prsníka u vysoko rizikových žien bude závislé od výsledkov z práve prebiehajúcich štúdií. Je nutné objasniť účinky inhibítorov aromatázy na plazmatický lipidový profil a kardiovaskulárny systém, bude sa hodnotiť zvládnutie osteoporózy počas dlhodobej aplikácie týchto farmák.

V súvislosti s rakovinou prsníka zostáva otvorenou otázka aplikácie inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych pacientiek [9–11]. Výskum využitia inhibítorov aromatázy u žien s funkčnými ováriami je iba na svojom začiatku. Výsledky viacerých experimentálnych štúdií [12–16] podnietili vznik hypotézy o výhodnosti aplikácie inhibítorov aromatázy aj u týchto žien. Cieľom tejto prehľadnej práce je sumarizovať najnovšie vedecké poznatky o možnostiach využitia inhibítorov aromatázy v redukcii výskytu rakoviny prsníka nielen u rizikových postmenopauzálnych žien, ale tiež u premenopauzálnych pacientiek.

Aplikácia inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych a postmenopauzálnych žien

Inhibítory aromatázy predstavujú účinné liečivá u postmenopauzálnych žien s receptor-pozitívnou rakovinou prsníka. Rakovina prsníka však postihuje často mladé ženy, až 22 % všetkých prípadov rakoviny prsníka v Severnej Amerike sú diagnostikované u pacientiek mladších ako 50 rokov, ktoré sú v premenopauzálnom období. Stále otáznou zostáva aplikácia inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych pacientiek. Je pomerne dobre zdokumentované, že ovária premenopauzálnych žien sú relatívne odolné na účinky inhibítorov aromatázy [17]. Napriek tomuto faktu vznikla hypotéza o výhodnosti aplikácie inhibítorov aromatázy aj u premenopauzálnych žien s rakovinou prsníka. Výsledky experimentálnych štúdií túto hypotézu aj potvrdzujú – bola dokázaná kľúčová úloha in situ syntézy aromatázy v tkanive mliečnej žľazy voči vychytávaniu estradiolu z plazmy [13–14,18]. Okrem toho je známe, že aromatáza v prsníku nepodlieha regulácii cez folikuly – stimulačný hormón a hla-

diny androstendiónu sú tu výrazne nižšie ako v ováriách [14]. Podobne aj klinické štúdie referujú o tom, že lokálna syntéza estradiolu v prsníku môže podporovať karcinogézu v tomto orgáne [19–20]. Táto (zatiaľ ešte nedokázaná) hypotéza je veľmi zaujímavá, na jej základe môže zvýšená koncentrácia estradiolu v tkanive mliečnej žľazy predstavovať významný rizikový faktor pre spustenie známnej karcinogenézy. Keďže inhibítory aromatázy výrazne nenarušujú systémovú syntézu estrogénu, premenopauzálna aplikácia týchto látok môže voči postmenopauzálnych priniesť viaceré výhody pre organizmus ženy – mohlo by ísť o prevenciu osteoporózy, atrofie urogenitálneho systému a kardiovaskulárnych príhod. V pláne klinických onkológov je uskutočniť štúdie s kombinovanou aplikáciou agonistov luteinizačného hormónu a inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych žien. Výsledky 2. fázy klinickej štúdie poukázali na dobrú toleranciu a efektivitu kombinovanej liečby goserelínu s anastrozólom u premenopauzálnych žien s rozvinutou rakovinou prsníka [21]. U mladých premenopauzálnych žien majú inhibítory aromatázy potenciál svojho využitia tiež v konzervatívnej liečbe endometriálnych hyperplázií [22] alebo v liečbe infertility, kde majú schopnosť indukovať ovariálnu folikulogézu [23–24].

Inhibítory aromatázy znižujú hladiny estradiolu v periférnych tkanivách aj u postmenopauzálnych žien. Keďže vaječníky u týchto žien sú nefunkčné, nie je pozorovaná reflexná negatívna spätná väzba syntézy estradiolu. Preto plazmatické koncentrácie estradiolu u postmenopauzálnych žien liečených inhibítormi aromatázy sú takmer nezistiteľné. Nežiaducim dôsledkom liečby inhibítormi aromatázy u postmenopauzálnych žien býva urýchlenie osteoporotických zmien, atrofie urogenitálneho systému alebo nárast vazomotorickej instability. U pacientiek s pokročilou rakovinou prsníka je však krátkodobá liečba inhibítormi aromatázy výhodná; jednoznačne prevláda benefit nad nežiaducimi účinkami liečby [25]. U postmenopauzálnych žien s vysokým rizikom endometriálneho karcinómu, tromboembolizmu a urogenitálnej dysfunkcie predsta-

vujú inhibítory aromatázy v adjuvantnej liečbe rakoviny prsníka logickú alternatívu k tamoxifénu.

Úloha aromatázy v mamárnej karcinogénze

Účinky aromatázy v mliečnej žľaze významne zasahujú do procesov patogénnej hormonálnej závislosti nádorov prsníka. Biológiu a klinické dôsledky účinkov intratumorálnej aromatázy a estrogénov sumarizujú vo svojich prehľadoch Geisler [26] a Thijssen [27]. Koncentrácie estradiolu v tkanivách karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien sú asi 10-násobne vyššie ako v plazme. Väčšina z tohto množstva estradiolu je syntetizovaná in situ, menšie množstvo pripadá na systémové vychytávanie. Autokrinná produkcia estradiolu v mamárnych nádoroch, resp. mamárnom tukovom tkanive, pomocou aromatázy je však vysoko variabilná, pričom rozpätie medzi najnižšími a najvyššími hodnotami tvorí až 40-násobný rozdiel. Väčšina štúdií pozorovala najvyššiu aktivitu aromatázy v kvadrante prsníka s lokalizovaným nádorom. Kvantitatívnu dôležitosť intratumorálnej aromatázy in vivo hodnotili Miller et al [28]. Zistili, že väčšina nádorov získavala estrogén prostredníctvom tak lokálnej ako aj periférnej aromatázy, priemerne tento pomer predstavoval 50 : 50 %, pričom varíoval od 0 do 100 %. V ďalšej štúdii Geisler et al [29] zistili výrazné potlačenie intratumorálnych hladín estrogénov po aplikácii nových inhibítorov aromatázy. Je pravdepodobné, že expresia génu pre aromatázu je v nádorovom tkanive mliečnej žľazy pod kontrolou iných transkripčných promotorových oblastí, ako je tomu v normálnom tkanive.

O efektívnosti a toxicite inhibítorov aromatázy v liečbe a prevencii rakoviny prsníka u premenopauzálnych žien sa diskutuje medzi klinickými onkológmi [9–11]. Ak je lokálna aromatizácia pre mliečnu žľazu kľúčová, potom môžu inhibítory aromatázy blokať túto in situ biosyntézu estradiolu a byť tak účinné v potláčaní mamárnej karcinogénzy. Niekoľko experimentálnych metód bolo použitých k stanoveniu biologickej dôležitosti in situ syntézy estradiolu v mliečnej žľaze. Použitím imunohistochemických techník sa dokázali vysoké fokálne hladiny aro-

matázy v mamárnych nádoroch, čo podporuje koncepciu autokrinnnej a parakrinnnej aktivity aromatázy v tkanive mliečnej žľazy [12–13,30]. Podobne aj štúdia Buluna et al [18] potvrdila biologickú dôležitosť aromatázy v nádorovom tkanive prsníka. V ďalšom experimente, podávanie androstendiónu – substrátu pre aromatázu, zvýšilo proliferáciu aromatáza-pozitívnych MCF-7 ľudských mamárnych bunkových línií, implantovaných ovariektomovaným myšiam. V prípade aromatáza-negatívnych MCF-7 buniek nebola pozorovaná ich zvýšená mitotická aktivita [14]. Tí istí autori v novom experimente hodnotili relatívny význam in situ produkcie estradiolu voči vychytávaniu plazmatického estradiolu u kastrovaných samíc potkanov [14]. Zdrojom plazmatického estradiolu u zvierat boli silastické implantáty. Výsledky tejto štúdie podali prvý priamy dôkaz o tom, že in situ syntéza estradiolu v mamárnych nádoroch (na rozdiel od periférnej aromatizácie a vychytávaniu z plazmy) môže zvýšiť tkanivové hladiny estradiolu, a tak stimulovať nádorový rast. Tieto závery viedli k hypotéze, že dôležitým determinantom tkanivových hladín estradiolu a aj následne estradiolom indukovanej karcinogénzy je ich lokálna produkcia v mamárnom tkanive. Tento koncept podporuje myšlienku využitia inhibítorov aromatázy v liečbe a prevencii rakoviny prsníka u žien s funkčnými ováriami. Usporiadanie našich pokusov s letrozolom a anastrozolom bolo založené na tomto koncepte.

Naše experimenty s letrozolom [15] a anastrozolom [16,31], kde sme zaznamenali významný antineoplastický účinok týchto farmák v modeli chemoprevencie premenopauzálnych rakoviny prsníka u samíc potkanov, potvrdzujú dôležitú úlohu in situ syntézy estradiolu v tkanive prsníka, pričom tkanivové vychytávanie estradiolu z plazmy nemá pravdepodobne pre mamárnu karcinogénzu u týchto zvierat kľúčový význam. Poznatok o kľúčovej úlohe in situ syntézy estradiolu pre mamárnu karcinogénzu potvrdzuje aj ďalšie naše zistenie, keď anastrozol v oboch skupinách, kde bol aplikovaný, nespôsobil u samíc potkanov zmeny v sérových koncentráciách estradiolu ani jeho prekurzorov testosterónu a dehydroepiandrosterónu

v porovnaní s neliečenými kontrolnými zvieratami. Nezmenené hladiny plazmatického estradiolu svedčia pravdepodobne o rezistencii ovárií na pôsobenie anastrozolu v našom pokuse, ale na druhej strane predpokladáme, že anastrozol blokoval aromatázu v mliečnej žľaze. Podobne ako naša skupina, relatívnu rezistenciu na potlačenie aromatizácie v ováriách použitím aminoglutetimidu u premenopauzálnych žien pozorovali Santen et al [17]. V inom pokuse nesteroidný inhibítor aromatázy SEF19 aplikovaný v mamárnej karcinogénze potkanom vo vysokej dennej dávke 25 mg/kg nemal vplyv na plazmatický estradiol, testosterón ani androstendión [32]. V experimentálnej štúdii Kumru et al [33] letrozol (1, resp. 2 mg/kg hmotnosti) a anastrozol (0,1, resp. 0,2 mg/kg) významne znížili sérové hladiny estradiolu u intaktných samíc potkanov. Okrem toho letrozol zvýšil hladiny testosterónu, androstendiónu i dehydroepiandrosterónu, anastrozol z androgénov zvýšil iba sérový androstendión. Rozdielnosť účinkov anastrozolu na metabolizmus plazmatických steroidných hormónov pozorovaných v našom pokuse [16] a v pokuse autorov Kumru et al [33] možno vysvetliť nižšími dávkami (cca 7 a 35-násobne), ktoré sme zvieratám aplikovali. Substrát aromatázy – androstendión je v ováriách v omnoho vyšších koncentráciách ako v mliečnej žľaze tak u ľudí i hlodavcov [9]. Preto nízke dávky farmaka, ktoré sme v našom pokuse použili, nespôsobili kompetitívnu inhibíciu aromatázy v ováriách (rezistencia ovárií), avšak boli postačujúce na potlačenie účinkov aromatázy v mliečnej žľaze u potkanov. Nezmenené hladiny estradiolu v plazme potkanov po aplikácii anastrozolu predstavuje pozitívne zistenie – u liečených potkanov sme nepozorovali nežiaduce účinky farmaka na maternicu, vagínu a plazmatický lipidový profil. U liečených zvierat sme nezistili osteoporotické zmeny v kompaktnom kostnom tkanive femuru [31]. Z uvedeného prehľadu výsledkov vyplýva, že pravdepodobne druh použitého inhibítora aromatázy, ale tiež veľkosť použitej dávky predstavujú dôležité faktory ovplyvňujúce syntézu estradiolu vo vaječníkoch.

Inhibítory aromatázy v chemoprevenčii rakoviny prsníka

Do popredia v posledných rokoch vystupuje otázka chemoprevenčie rakoviny prsníka. Takýto postup by mohol byť efektívnejší a zrejme aj ekonomicky výhodnejší v boji s nádorovým ochorením. Pre účely chemoprevenčie sú vhodné farmaká, u ktorých je možná dlhodobá aplikácia s minimom nežiaducich účinkov na organizmus. Vo všeobecnosti, v adjuvantnej liečbe mali inhibítory aromatázy v porovnaní s tamoxifénom prijateľnejší toxický profil. Tieto údaje dali podnet ku klinickému testovaniu inhibítorov aromatázy v chemoprevenčii rakoviny prsníka. Štúdia IBIS-2 (The International Breast Cancer Intervention Study) hodnotí preventívne účinky anastrozolu u 4 000 postmenopauzálnych žien s duktálnym karcinómom in situ alebo s vysokým rizikom rakoviny prsníka (6 000 žien). Sledovaným parametrom bude incidencia ochorenia, kostná denzita, ale aj ďalšie orgánové funkcie. Štúdia NCIC CTG (The National Cancer Institute of Canada's Clinical Trial Group) je pilotná štúdia, ktorá sleduje chemopreventívny účinok exemestanu v kombinácii s celecoxibom alebo bez neho versus placebo u rizikových postmenopauzálnych žien. Tieto ženy majú zvýšenú mamografickú denzitu mliečnej žľazy, alebo mali v minulosti receptor-pozitívnu rakovinu prsníka a viac ako šesť mesiacov sú po skončení kompletnej adjuvantnej liečby tamoxifénom. Hlavným cieľom tejto štúdie je sledovať vplyv exemestanu na mamografickú denzitu tkaniva prsníkov, na kostné tkanivo a metabolizmus lipidov. Talianska štúdia (Italian Aromasin Prevention Study) skúma preventívny účinok exemestanu u postmenopauzálnych žien, ktoré ešte nemali rakovinu prsníka, ale sú nositeľkami mutovaných génov *BRCA1* alebo *BRCA2*. Hlavným hodnoteným parametrom štúdie bude incidencia rakoviny prsníka.

Za účelom eliminácie nežiaducich účinkov inhibítorov aromatázy pri ich dlhodobej aplikácii vznikajú nové stratégie chemoprevenčie, ktoré by optimalizovali ich používanie. Preferovanie konceptu čiastočného potlačenia estradiolu ako jeho úplnej eliminácie môže v chemoprevenčii rakoviny prsníka znamenať dosiah-

nutie požadovaného poklesu rizika ochorenia, bez nežiaducich účinkov na kostné tkanivo alebo iné tkanivá a orgány. Čo sa týka korelácie medzi dávkou inhibítorov aromatázy a potlačením estradiolu, signifikantné výsledky boli zaznamenané už pri použití nižších ako v liečbe zvyčajne používaných dávok. Jednorazová dávka – 0,1 mg letrozolu (bežne 2,5 mg/deň) – znížila plazmatické hladiny estradiolu u postmenopauzálnych žien o 77 % počas troch dní [34]. Porovnanie troch dávok nesteroidného inhibítora aromatázy fadrozolu poukázalo na signifikantné potlačenie estradiolu v plazme pri 0,2, 1,0 a 2,0 mg 2krát denne. Dávka 0,2 mg znížila v priemere hladiny estradiolu v plazme na 14. deň liečby o 54 % [35]. Aplikácia anastrozolu v našom pokuse bola založená na koncepte použitia minimálnych účinných dávok v mamárnej karcinogéze s cieľom minimalizovať nežiaduce účinky liečby inhibítorom aromatázy. Anastrozol v našom experimente aplikovaný v nízkej priemernej dennej dávke u potkana – 7,32 µg – signifikantne znížil incidenciu a frekvenciu nádorov mliečnej žľazy bez zmien plazmatických hladín estradiolu, testosterónu a dehydroepiandrosterónu. To sa prejavilo absenciou výskytu nežiaducich účinkov na genitálny systém, plazmatický lipidový metabolizmus a kostné tkanivo u zvierat [16, 31]. Letrozol, ktorý sme v pilotnom pokuse v porovnaní s anastrozolom aplikovali takmer v 30-násobne vyšších priemerných denných dávkach, mal popri vysokej anti-neoplastickkej účinnosti v mamárnom tkanive aj zreteľné dávkovo-závislé nežiaduce účinky na genitálny systém a plazmatický lipidový profil zvierat [15].

Ďalší koncept chemoprevenčie, ktorý by zmiernil nežiaduce účinky inhibítorov aromatázy pri zachovaní ich antikancerogénneho pôsobenia, o ktorom sa uvažuje v klinickej praxi, je úplné potlačenie endogénnych estrogénov v periférnych tkanivách (vrátane prsníka) pomocou týchto farmák. Súčasne s tým by sa aplikovala substitučná estrogénová terapia v nízkych dávkach formou transdermálnych náplastí. Tá by zabezpečila minimálne fyziologické hladiny hormónu vo väčšine tkanív s pretrvávajúcim poklesom koncentrácií estradiolu v prsníku [36]. Ďalší prístup navrhuje vývoj transdermálnych inhibítorov aromatázy apli-

kovaných v oblasti prsníkov; do úvahy v súčasnosti prichádzajú steroidné inaktívatory aromatázy pôsobiace priamo v prsníku, kde by redukovali hladiny estrogénov. Výsledky z týchto klinických štúdií zatiaľ ešte neboli publikované.

Monoterapia inhibítormi aromatázy sa v súčasnosti v liečbe premenopauzálnych žien s hormón-receptor pozitívnou rakovinou prsníka nevyužíva. Problémom sa zatiaľ ukazuje potlačenie estradiolu na úroveň postmenopauzálnych hladín, ktoré počas liečby nie je dlhodobé. Pri aplikácii inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych žien dochádza v ováriách k odblokovaniu syntézy estradiolu reflexným zvýšením hladín luteinizačného hormónu (LH-releasing hormone – LHRH) a folikuly-stimulačného hormónu (FSH). U premenopauzálnych žien sa preto v súčasnosti používa kombinácia inhibítorov aromatázy s agonistami gonadotropín-uvolňovacieho hormónu (gonadotropin releasing hormone – GnRH). Kombinované podávanie agonistu LHRH triptorelinu a exemestanu znamenalo výraznejšie potlačenie plazmatických estrogénov ako u samotného triptorelinu [37]. Ďalšej štúdie sa zúčastnilo 30 premenopauzálnych žien s rakovinou prsníka pred chirurgickým zásahom. Počas 2-týždňovej liečby sa hodnotil účinok inhibítora aromatázy 3. generácie – YM511 na proliferáciu buniek nádorov prsníka a systémové hladiny hormónov [38]. Pozorované boli veľmi variabilné účinky, v niektorých prípadoch sa pozoroval pokles estradiolu pod úroveň premenopauzálnych hladín, v iných prípadoch boli hodnoty vyššie ako normál. Celkovo sa pozoroval vyšší účinok na plazmatický estrón ako estradiol, čo sa pripisuje faktu, že estradiol ako hlavný ováriálny estrogén reaguje silnejšie na späťnoväzbový regulačný mechanizmus. Intratumorálna inhibícia aromatázy nebola v tejto štúdii postačujúca pre antiproliferatívny účinok v prsníku. Čo sa týka chemoprevenčie rakoviny prsníka u premenopauzálnych žien, je možné, že sa bude uvažovať o použití nízkych dávok inhibítorov aromatázy, čo by mohlo znamenať potlačenie syntézy estradiolu v prsníku. Systémové účinky by boli kompenzované existujúcou gonadálnou syntézou estrogénov [36].

Na základe výsledkov štúdií adjuvantnej terapie, v ktorých inhibítory aroma-

tázy výraznejšie redukovali výskyt kontralaterálnych nádorov prsníka v porovnaní s tamoxifénom, možno predpokladať ich efektívnosť aj v súčasnosti prebiehajúcich chemopreventívnych štúdiách (IBIS-2, NCIC CTG, talianska štúdia). Predmetom diskusie bude hodnotenie pomeru benefit/nežiaduce účinky dlhodobej aplikácie inhibítorov aromatázy u zdravej populácie v týchto štúdiách. Premenopauzálna aplikácia inhibítorov aromatázy zostáva otázkou budúceho experimentálneho a klinického výskumu. V tejto súvislosti bude dôležité potvrdiť kľúčovú úlohu in situ syntézy estrogénov v mliečnej žľaze v mamárnej karcinogéze u premenopauzálnych žien. Ďalším krokom bude stanovenie optimálneho dávkovania inhibítorov aromatázy u týchto žien.

Záver

Monoterapia inhibítormi aromatázy nie je zaužívaná u premenopauzálnych žien s rakovinou prsníka, medzi klinickými onkológmi je však diskutovaná. Nami navrhnutý model chemoprevenencie premenopauzálnych rakoviny prsníka pomocou inhibítorov aromatázy je originálny a priniesol prvotné vedecké výsledky. Naše experimenty ukázali, že inhibítory aromatázy – anastrozol a letrozol – predstavujú látky so zreteľným tumorsupresívnym účinkom v prevencii experimentálnej mamárnej karcinogézy u samíc potkanov v premenopauzálnom modeli. Zistili sme, že aplikácia nízkych dávok anastrozolu prejavila požadovaný antineoplastický účinok v mamárnej karcinogéze pri súčasnej absencii nežiaducich účinkov na organizmus u zvierat. Anastrozol v tomto pokuse nezmenil plazmatické hladiny estradiolu, čo poukazuje na kľúčovú úlohu in situ syntézy estradiolu tkanivom mliečnej žľazy v procesoch mamárnej karcinogézy.

Klinické využitie inhibítorov aromatázy v chemoprevencii rakoviny prsníka u rizikových postmenopauzálnych ale aj premenopauzálnych žien môže byť užitočné, hlavne keď sa v budúcnosti v dlhodobých štúdiách potvrdí bezpečnosť ich aplikácie s prijateľným toxickým profilom. V chemoprevencii rakoviny prsníka bude potrebné stanoviť optimálne dávkovanie inhibítorov aromatázy, pričom u každej rizikovej ženy bude starost-

livo vyhodnotený pomer – benefit/riziká chronickej aplikácie farmák.

Literatúra

1. Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al. First-line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 14.
2. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. *Oncologist* 2004; 9: 489–496.
3. Thürlimann B, Hess D, Koberle D et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 247–254.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092.
5. Thürlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al. BIG 1–98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 16.
6. Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003; 98: 1802–1810.
7. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. (ATAC Trialists' Group). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
8. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271.
9. Santen RJ, Yue W, Naftolin F et al. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Rel Cancer* 1999; 6: 235–243.
10. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881–894.
11. Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Pre-menopausal breast cancer and aromatase inhibitors: treating a new generation of women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 241–247.
12. Santen RJ, Martel J, Hoagland F et al. Stromal spindle cells contain aromatase in human breast tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 627–632.
13. Bernstein LM, Larionov AA, Kyshtobaeva AS et al. Aromatase in breast cancer tissue localization and relationship with reproductive status of patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 495–498.
14. Yue W, Wang JP, Hamilton CJ et al. In situ aromatization enhances breast tumor estradiol levels and cellular proliferation. *Cancer Res* 1998; 58: 927–932.
15. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Preventive effects of letrozole in the model of premenopausal mammary carcinogenesis. *Neoplasma* 2008; 55: 42–46.
16. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Chemopreventive effects of anastrozole in a premenopausal breast cancer model. *Anticancer Res* 2008; 28: 2819–2823.
17. Santen RJ, Samojlik E, Wells SA. Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethimide. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 473–477.

18. Bulun SE, Sharda G, Rink J et al. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 91: 1273–1277.
19. Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ et al. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 791–799.
20. Berrino F, Muti P, Micheli A et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 291–296.
21. Roche HH, Thierry D, Chieze S et al. Anastrozole and goserelin combination as first treatment for premenopausal receptor positive advanced or metastatic breast cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): 1079.
22. Li HZ, Chen XN, Qiao J. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women. *Int J Gyn Obst* 2008; 100: 10–12.
23. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fert Steril* 2006; 85: 1307–1318.
24. Cortez A, De Carvalho I, Vantman D et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fert Steril* 2005; 83: 110–115.
25. Fentiman IS. Optimising adjuvant endocrine treatment of breast cancer with aromatase inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 689–693.
26. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulations with aromatase inhibitors and inactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 245–253.
27. Thijssen JH. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast. *Maturitas* 2004; 49: 25–33.
28. Miller WR, Stuart M, Sahmoud T et al. Anastrozole (Arimidex) blocks oestrogen synthesis both peripherally and within the breast in postmenopausal women with large operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 950–955.
29. Geisler J, Detre S, Berntsen H et al. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1230–1236.
30. Esteban JM, Warsi Z, Haniu M et al. Detection of intratumoral aromatase in breast carcinomas. An immunohistochemical study with clinicopathologic correlation. *Am J Pathol* 1992; 140: 337–343.
31. Sadloňová V, Kubatka P, Kajo K. Side effects of anastrozole in the experimental pre-menopausal mammary carcinogenesis. *Neoplasma* 2009; 56: 124–129.
32. Iino Y, Karakida T, Sugamata N et al. Antitumor effects of SEF19, a new nonsteroidal aromatase inhibitor, on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. *Anticancer Res* 1998; 18: 171–176.
33. Kumru S, Yildiz AA, Yilmaz B et al. Effects of aromatase inhibitors letrozole and anastrozole on bone metabolism and steroid hormone levels in intact female rats. *Gyn Endocrinol* 2007; 23: 556–561.
34. Iveson TJ, Smith IE, Ahern J et al. 1993 Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 316–318.
35. Dowsett M, Stein RC, Mehta A et al. Potency and selectivity of the non-steroidal aromatase inhibitor CGS 16949A in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 623–634.
36. Kendall A, Dowsett M. Novel concepts for the chemoprevention of breast cancer through aromatase inhibition. *End Rel Cancer* 2006; 13: 827–837.
37. Jannuzzo MG, Di Salle E, Spinelli R et al. Estrogen suppression in premenopausal women following 8 weeks of treatment with exemestane and triptorelin versus triptorelin alone. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 491–499.
38. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 255–263.