

LETROZOL V LÉČBĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

LETROZOLE IN THE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER

VYZULA R.

UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM BRNO

Souhrn: Endokrinní léčba je důležitou složkou léčby pokročilého karcinomu prsu. Antiestrogen tamoxifen je standardní endokrinní léčbou první volby u postmenopauzálních žen. Při selhání tamoxifenu se používají buď progestiny nebo inhibitory aromatázy. Odlišujícím faktorem endokrinních látek je jejich mechanismus účinku a vedlejší účinky. Progestiny a široce používané inhibitory aromatázy aminoglutethimid a formestan mají určité vedlejší příznaky. Proto se k dispozici objevily nové inhibitory aromatázy – před téměř dvěma lety anastrozol a nedávno letrozol. Provedeny byly nové klinické studie porovnávající letrozol a megestrol acetát a aminoglutethimid. Výsledky těchto studií stanovují optimální dávku letrozolu na 2,5 mg/den, která má přednost před dávkou 0,5 mg/den. Letrozol má přednost jak před megestrol acetátem, tak aminoglutethimidem z hlediska účinnosti a snášenlivosti jako druhá volba léčby pokročilého nebo relabujícího karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek.

Klíčová slova: Karcinom prsu, hormonální léčba, inhibitor aromatázy, letrozol

Summary: Endocrine therapy is an important option in the treatment of advanced breast cancer. The antiestrogen tamoxifen is the standard first endocrine therapy for postmenopausal women. When tamoxifen fails, either progestins or aromatase inhibitors are used. The main feature distinguishing endocrine therapies has been their mechanism of action and safety profile. The progestins and commonly used aromatase inhibitors aminoglutethimide and formestane have certain side effects. That is why new aromatase inhibitors have appeared on the market - almost two years ago anastrozol and recently letrozole. New trials have been performed comparing letrozole to megestrol acetate and aminoglutethimide. The results of these trials suggest that the optimal dose of letrozole is 2.5 mg/day, which is superior to 0.5 mg/day, and letrozole is superior to both megestrol acetate and aminoglutethimide in terms of both efficacy and tolerability as the second choice in the treatment of advanced or relapsed breast cancer in postmenopausal patients.

Key words: Breast cancer, hormonal therapy, aromatase inhibitor, letrozole

Pokročilý karcinom prsu zůstává i nadále nevléčitelným onemocněním. Vhodnou léčbou je však možné navodit určitou stabilitu onemocnění i prodloužení života za udržení jeho dobré kvality.

Dnes z onkologů nikdo nepochybuje o důležitosti hormonální léčby karcinomu prsu. Problematickou spíše zůstává otázka, které pacientky jsou vhodné pro hormonální léčbu, zda všechny postmenopauzální i premenopauzální nebo jen ty, které mají prokázané estrogenové (ER) a progesteronové receptory (PR). Vzhledem k dosavadním výsledkům různých klinických studií a logické heterogenitě nádorové masy se jeví, že prakticky všechny pacientky z hormonální léčby více nebo méně profitují. V tomto bodě však nastává další diskuse nad tím jaký typ hormonoterapie, u individuální pacientky, je indikován. Zda je to monoterapie, kombinovaná hormonoterapie nebo určitá sekvence hormonopreparátů. Tamoxifen je stále, u přirozené nebo artifičně vyvolané menopauzy, zlatým standardem. Jeho pozice je stále silná, i když si uvědomujeme problematiku vzniklé rezistence na tamoxifen s převládáním jiných mechanismů kontroly proliferace nádorové buňky, než jen cestou hormonálních receptorů. Nástup nových selektivních inhibitorů (modulátorů) estrogenových receptorů (SERM) nejen ze skupiny triphenyletylenů jako jsou toremifen, droloxifen nebo benzothioprenů jako raloxifen a benzypryrenů SERM III nebo čistých steroidních antiestrogenů ICI 182780 (Faslodex) je sice do budoucna slibný, ale je třeba celé řady nových klinických studií, které prokáží jejich místo po nebo místo tamoxifenu.

Přibližně 40 % pacientek, které zrelabují po tamoxifenu, dosáhnou další klinické kontroly nad nádorem s použitím hormonální léčby druhé linie (1,2). Volba druhé linie hormonální léčby se jeví, na podkladě preklinického výzkumu a klinických studií, slibná pro nové farmaceutické prostředky než pro původní progestiny. V posledních letech jsme svědky vývoje a zaváděních nových, selektivních inhibitorů aroma-

Tab. č. 1: Rozdělení inhibitorů aromatázy

PŘÍPRAVEK	CHARAKTERISTIKA	POZNÁMKA
aminoglutethimid 250 mg, p.o. 4xd	I. generace neselektivní	registrovaný v ČR Orimeten (Novartis Pharma AG)
fadrozol 1 mg, p.o., 2xd	II. generace neselektivní nesteroidní	není registrován v ČR
formestan 250 mg, i.m., à 2 týdny	II. generace selektivní steroidní	registrovaný v ČR Lentaron Depot (Novartis Pharma AG)
anastrozol 1 mg, p.o., 1xd	III. generace selektivní nesteroidní	registrovaný v ČR Arimidex (AstraZeneca)
letrozol 2,5 mg, p.o., 1xd	III. generace selektivní nesteroidní	registrovaný v ČR Femara (Novartis Pharma AG)
vorozol 2,5 mg, p.o., 1xd	III. generace selektivní nesteroidní	není registrován v ČR, přerušen další výzkum

tázy. Celá skupina inhibitorů aromatázy má již tři generace látek (tab. č. 1). Mezi orálně podávané, účinné, vysoce selektivní nesteroidní inhibitory aromatázy patří letrozol. Je to látka, která byla prokázána, že je *in vivo* 10 000krát účinnější než aminoglutethimid, bez inhibice produkce progesteronu nebo syntézy kortikoidů (3). Studie I. fáze prokázaly, že letrozol je účinný v inhibici estronu, estradiolu a estron sulfátu o 75 % až 80 % v dávkách 0,1 až 5 mg/den bez vedlejšího ovlivnění jiných hormonů endokrinního systému (4-7). Redukce hladin estrogenů v periferní krvi není jediným cílem hormonální léčby karcinomu prsu. Vzhledem k tvorbě estrogenů v dalších periferních tkáních a hlavně v samotné nádorové tkáni se středem zájmu stala redukce intratumorózní aromatázové aktivity (8). Intratumorózní hladina estrogenů je totiž závislá jednak na příjmu estrogenů, zejména v sulfátové formě, z periferní krve a jednak na místní biosyntéze z androgenních prekurzorů (9). Intratumorózní aromatázová aktivita byla u karcinomu prsu dostatečně studována a potvrzena, stejně jako v tukové tkáni prsu (8,10,11). Důvodem pro tento výzkum je to, že intratumorózní syntéza estrogenů může být klinicky důležitá a udržovat růst karcinomu prsu v době, kdy hladina systémových estrogenů je zredukována na minimum. Přibližně 70 % všech karcinomů prsu prokazují aromatázovou aktivitu (12-14). Vztah k estrogenovým receptorům přitom není jednoznačný. Bylo zjištěno, že 56 % postmenopauzálních ER negativních nádorů a 50 % premenopauzálních ER negativních nádorů má významnou intratumorózní aromatázovou aktivitu a nádory s nejvyšší aromatázovou aktivitou mají tendenci být ER negativní (15). Existují důkazy o tom, že mnohé karcinomy prsu vznikají právě v oblasti nejvyšší koncentrace aromatázové aktivity v prsu (13). Spekulovat můžeme nad tím, zda nádor sám zvyšuje aromatázovou aktivitu nebo zda zvýšená aromatázová aktivita v tukové tkáni prsu podporuje rozvoj nádoru. Studie Millera a spol. (16) popisuje měření *in situ* aromatázové aktivity a endogenní hladiny estronu a estradiolu ve tkáni karcinomu prsu u 11 žen před započatím a po 3 měsících léčby letrozolem 2,5 mg/den. Studie potvrdila, že karcinomy prsu získávají estrogeny jednak z periferní cirkulace a jednak z lokální biosyntézy. Dále pak prokázala, že letrozol je schopen inhibovat jak periferní, tak *in situ* aromatázovou aktivitu a redukovat hladiny endogenních estrogenů v prsní žláze. Klinické studie s letrozolem, fáze II, u pokročilého a metastatického karcinomu prsu prokazují až 25% účinnost u postmenopauzálních žen, jejichž původní léčba selhala (17,18). K dalšímu sledování byly stanoveny 2 dávky: 0,5 mg, která již způsobuje maximální redukci plazmatických estrogenů a 2,5 mg, která měla určit zda zvýšení dávky povede k vyšší protinádorové účinnosti (19). Zjištěno bylo, že obě dávky mají protinádorovou aktivitu, ale vyšší dávka má přece jen přednost zejména vzhledem k prodloužení TTP (time to progression). V současné době jsou k dispozici výsledky porovnávacích studií letrozolu k megestrolu acetátu (MA) a aminoglutethimidu (AG).

První větší, randomizovanou, multicentrickou, dvojité slepou klinickou studii popisuje Dombernowsky a spol. (20). Studie porovnává účinnost a bezpečnost dvou dávek letrozolu proti standardní dávce megestrolu acetátu druhé volby v léčbě pacientek s pokročilým karcinomem prsu po předcházející léčbě antiestrogenem. Letrozol byl podáván v dávkách 0,5 mg a 2,5 mg/den a MA v dávkách 160 mg/den. Studie se zúčastnilo 551 pacientek. V parametrech jako TTF (time to treatment failure), procento celkových odpovědí (RR) na léčbu a trvání RR byla dávka letrozolu 2,5 mg statisticky významně výhodnější než v ostatních dvou skupinách. Po 51 měsících sledování je medián trvání odpovědi po letrozolu v dávkách 2,5 mg 33 měsíců, po letrozolu v dávkách 0,5 mg 28 měsíců a po MA 18 měsíců (21). Letrozol 2,5 mg dosáhl 24 % RR, MA 16 % a letrozol 0,5 mg 13 %. Celkové přežití bylo v mediánu 770 dní po letrozolu 2,5 mg. Při porovnání s MA je to nesig-

Tab. č. 2: Výsledky randomizovaných studií porovnávacích letrozolu (L) k megestrolu acetátu (MA) a aminoglutethimidu (AG)

	L vs MA	L vs AG
celková odpověď (CR+PR)	signifikantní rozdíl	nesignifikantní rozdíl, ale trend k lepšímu výsledku pro L 2,5 mg/den
délka trvání RR	signifikantní rozdíl	nesignifikantní rozdíl
TTP	nesignifikantní rozdíl, ale trend k lepšímu výsledku pro L 2,5 mg/den	signifikantní rozdíl
TTF	signifikantní rozdíl	signifikantní rozdíl
celkové přežívání	nesignifikantní rozdíl	signifikantní rozdíl
kvalita života	nesignifikantní rozdíl	nesledováno
toxická	signifikantní rozdíl	signifikantní rozdíl
autor, rok (ref.)	Dombernowsky et al., 1998 (20)	Gershanovich et al., 1998 (24)

Poznámka: CR – kompletní odpověď, PR – částečná odpověď, TTP – doba do progresu, TTF – doba do selhání léčby

nifikantní rozdíl. Medián TTP byl maximálně 5,6 měsíců. Proti MA v nesignifikantním rozdílu. V obou parametrech však dávka 2,5 mg letrozolu byla významně lepší než dávka 0,5 mg. Letrozol byl významně lépe snášen než MA, zvláště vzhledem ke kardiovaskulárním vedlejším účinkům a váhovému přírůstku. Důležitým poznatkem této studie bylo zvýhodnění dávky 2,5 mg letrozolu oproti dávce 0,5 mg. Vyšší dávka byla výhodnější jak pro RR, TTP, TTF a celkové přežití (tab. č. 2). Jedná se o překvapující poznatek, poněvadž potlačení estrogenů a aromatizace androstenedionu byly *in vivo* pro obě dávky stejné (22). Jedno z možných vysvětlení bylo ve zjištěné výraznější inhibici intratumorózní aromatázové aktivity vyšší dávkou letrozolu (23).

Gershanovich a spol. (24) popisují výsledky další randomizované studie porovnávací letrozolu v dávkách 2,5 mg a 0,5 mg s aminoglutethimidem 250 mg dvakrát denně. Do studie bylo randomizováno 550 postmenopauzálních pacientek s pokročilým karcinomem prsu s hodnocením RR, trvání RR, TTP, TTF, celkového přežívání a snášenlivosti a bezpečnosti léčby. Letrozolem 2,5 mg bylo dosaženo nejvíce RR (19,5 %), zvláště významné pro kostní (17%) a viscerální (17%) postižení. Aminoglutethimidem bylo dosaženo RR jen 12,4 %, z toho 9 % u kostních metastáz a 3 % u viscerálních metastáz. Medián trvání RR byl nejdéle po letrozolu 2,5 mg (21 měsíců), v porovnání s letrozolem 0,5 mg (18 měsíců) a aminoglutethimidem (14 měsíců). Letrozol 2,5 mg dosáhl významně lepších výsledků i v TTP (medián 3,4 vs 3,2 měsíce), TTF a celkovém přežívání (medián 28 vs 20 měsíců) v porovnání s aminoglutethimidem. Po letrozolu byly pozorovány rovněž méně časté vedlejší účinky (33 %) než po aminoglutethimidu (46%). Nejčastějším vedlejším příznakem po letrozolu byla přechodná nevolnost (7-10 %), po aminoglutethimidu pak kožní exantém (11 %).

Obě studie prokazují jednoznačnou výhodu podávání letrozolu v dávkách 2,5 mg oproti dávce 0,5 mg. Výhoda je patrná jak z celkového přežívání, tak RR, TTP, TTF. Tato výhoda vyšší dávky se zatím připisuje možnosti významnějšího potlačení aromatázové intratumorózní aktivity. Podávání letrozolu je rovněž výhodnější oproti megestrolu acetátu a aminoglutethimidu z hlediska účinnosti a snášenlivosti. Aminoglutethimid můžeme již dnes považovat za obsolentní z hlediska druhé linie hormonoterapie, poněvadž byl předstížen nejméně dvěma látkami se stejným mechanismem účinku. Navzdory průkazu výhod letrozolu oproti megestrolu acetátu, není poslední jmenovaný považován za celkově obsolentní, zejména pro svůj odlišný mechanismus účinku. Pro druhou linii hormonoterapie však pravděpodobně již dnes není vhodný.

Po perorálním podání se letrozol rychle a úplně vstřebává ze zažívacího traktu. Biologická dostupnost léku je 99,9 %, jak bylo prokázáno na studii u postmenopauzálních žen (25).

Potrava sice velmi lehce snižuje vstřebávání, ale tato změna nebyla prokázána jako klinicky významná, protože rozsah absorpce zůstává nezměněn. Proto se letrozol může užívat bez ohledu na jídlo (26). Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 60 %, převážně na albumin (55 %) (27) a sloučenina je rychle distribuována do tkání. Letrozol se metabolizuje na inaktivní karbinol, který se vylučuje převážně (88 %) ledvinami a v malé míře (3,8 %) stolicí. Eliminační poločas léku je 2 dny (25). Rovnovážného stavu je dosaženo po 2 – 6 týdnech užívání 2,5 mg léku.

Letrozol je všeobecně velmi dobře snášen a vedlejší účinky, které se objevily v průběhu klinických studií byly obvykle mírné nebo středně těžké a jen v ojedinělých případech byly tak závažné, že vedly k přerušení léčby. Nejčastějším vedlejším příznakem je bolest hlavy (6,9 %), méně časté jsou muskuloskeletální bolest, nauzea, periferní edémy, únava, návaly horka, vypadávání vlasů, kožní exantém, zvracení, dyspepsie. Ostatní jako váhový přírůstek, povrchová a hluboká tromboflebitida, nechutenství, vaginální krvácení, zácpa jsou jen velmi řídké. Z praktického hlediska správného načasování léčby inhibitory aromatázy zatím stále platí podávání u postmenopauzálních pacientek v druhé volbě po selhání tamoxifenu v adjuvantním podání nebo v době relapsu onemocnění, kdy léčba tamoxifenem již vypršela.

Uvedené studie prokazují, že letrozol patří do třetí generace inhibitorů aromatázy je obohacením klinických možností v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Jedná se o perorální preparát, podávaný v jednoduché jedné denní dávce, je velmi dobře snášen s lepší účinností, než standardně používané hormonální preparáty druhé řady – aminoglutethimid a megest-

rol acetát. Z hlediska vedlejších příznaků oproti megestrol acetátu není po letrozolu váhový přírůstek a oproti aminoglutethimidu není nebezpečí vzniku letargie a kožního exantému. Jako lék druhé volby prokazuje účinnost z hlediska celkových odpovědí kolem 24 % a celkové přežívání přibližně 28 měsíců. Aminoglutethimid se dá nyní již považovat za obsolentní lék v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Megestrol acetát si pravděpodobně určitou úlohu v léčbě pokročilého karcinomu stále ponechává, pro svůj odlišný mechanismus účinku, ale ne jako lék druhé volby. Jiné preparáty ze třetí generace inhibitorů aromatázy jako anastrozol a vorozol prokázaly rovněž výhody proti původní standardní volbě, ale od vorozolu bylo zatím z hlediska dalšího výzkumu upuštěno a vzájemné porovnání anastrozolu a letrozolu zatím není k dispozici. Porovnání anastrozolu a letrozolu z výsledků jejich vlastních studií není dost možné, pro odlišné podmínky těchto studií, které porovnání neumožňují.

Na podkladě výše uvedeného se dá říci, že jako druhá volba léčby pokročilého karcinomu je jednoznačně stavěna na třetí generaci inhibitorů aromatázy (28). Zůstávají sice další nedořešené otázky, ke kterým by měly směřovat další klinické studie. Není jednoznačně stanoveno postavení nových čistých antiestrogenů. Není v současnosti jednoznačně stanoveno jaká je optimální sekvence antiestrogenů a inhibitorů aromatázy nebo jejich současné podávání. Není jednoznačně jasné jak prodloužit hormonsenzitivní fázi onemocnění u dané skupiny léků. Tyto otázky čekají ještě na dořešení, ale již dnes se klinické mohou opřít o nové poznatky v hormonoterapii pokročilého karcinomu prsu a zařadit třetí generaci inhibitorů aromatázy do druhé volby léčby tohoto onemocnění.

Literatura

- Rose, C., Mouridsen, H. T.: Endocrine therapy of advanced breast cancer. *Acta Oncol.*, 27, 1988, 721-728.
- Santen, R. J., Mauni, A., Harvey, H. et al.: Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocr. Rev.*, 11, 1990, 221-265.
- Bhatnagar, A. S., Häusler, A., Schieweck, K. et al.: Inhibition of aromatase in vitro and in vivo by aromatase inhibitors. *J. Enzyme Inhib.*, 4, 1990, 179-186.
- Trunet, P. F., Mueller, Ph., Bhatnagar, A. S. et al.: Open dose-finding study of a new potent and selective nosteroidal aromatase inhibitor. CGS 20267, in healthy male subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 1993, 319-323.
- Ivenson, T. J., Smith, I. E., Ahern, J. et al.: Phase I study of the oral non-steroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 77, 1993, 324-331.
- Ivenson, T. J., Smith, I. E., Ahern, J. et al.: Phase I study of the oral non-steroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res.*, 53, 1993, 266-270.
- Lipton, A., Demers, L. M., Harvey, H. A. et al.: Letrozole (CGS 20267): A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. *Cancer*, 75, 1995, 2132-2138.
- Miller, W. R., O'Neill, J. S.: The relevance of local oestrogen metabolism within the breast. *Proc. Royal Soc. Edin.*, 95B, 1989, 203-217.
- Miller, W. R.: Uptake and synthesis of steroid hormones by the breast. *Endocrine related Cancer*, 4, 1997, 1-5.
- Miller, W. R., Mullen, P., Sourdaine, P. et al.: Regulation of aromatase activity within the breast. *J. Steroid. Biochem.*, 61, 1997, 193-202.
- Perel, E., Killinger, D. W.: The interconversion and aromatization of androgens by human adipose tissue. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*, 10, 1979, 623-627.
- Esteban, J. M., Warsi, Z., Haniu, M. et al.: Detection of intratumoural aromatase in breast carcinomas. *Am. J. Pathol.*, 140, 1992, 337-343.
- Miller, W. R., O'Neill, J.: The importance of local synthesis of estrogen within the breast. *Steroids*, 50, 1987, 537-548.
- Miller, W. R.: Aromatase activity in breast tissue. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 39, 1991, 783-790.
- Bolufé, P., Ricart, E., Lluch, A. et al.: Aromatase activity and estradiol in human breast cancer: its relationship to estradiol and epidermal growth factor receptors and to Tumor-Node-metastasis staging. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992, 438-446.
- Miller, W. R., Telford, J., Love, C. et al.: Effects of letrozole as primary medical therapy on in situ oestrogen synthesis and endogenous oestrogen levels within the breast. *Breast*, 7, 1998, 273-276.
- Bisagni, G., Cocconi, G., Scaglione, F. et al.: Letrozole, a new oral non steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study. *Ann. Oncol.*, 7, 1996, 99-102.
- Tominaga, T., Ohashi, Y., Abe, R. et al.: Phase II trial of letrozole (a novel oral nonsteroidal aromatase inhibitor) in postmenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 31A:S81, 1995, (suppl 5, abstr 373).
- Dowsett, M., Jones, A., Johnston, S. R. D. et al.: In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 1, 1995, 1511-1515.
- 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.*, 16, 1998, 453-461.
- Chaudri, H. A.: Letrozole: Updated duration of response. To the editor. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1999, 3859-3860.
- Dowsett, M., Jones, A., Johnston, S. R. D. et al.: In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 1, 1995, 1511-1515.
- Lee, K., Macaulay, V. M., Nicholls, J. E. et al.: An in vivo model of intratumoral aromatase using aromatase-transfected MCF7 human breast cancer cells. *Int. J. Cancer*, 62, 1995, 297-302.
- Gershanovich, M., Chaudri, H. A., Campos, D. et al.: Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 9, 1998, 639-645.
- Sioufi, A., Gauducheau, A., Pineau, V. et al.: Absolute bioavailability of letrozole in healthy postmenopausal women. *Biopharm. Drug Dispos.*, 18, 1997, 779-789.
- Sioufi, A., Sandrenan, A., Godbillon, J. et al.: Comparative bioavailability of letrozole under fed and fasting conditions in 12 healthy subjects after a 2.5 mg single oral administration. *Biopharm. Drug Dispos.*, 18, 1997, 489-497.
- Data on file, Pharmacokinetics, Novartis Pharma AG.
- Hamilton, A., Piccart, M.: The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: A review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 10, 1999, 377-384.