Znaczenie inhibitorów aromatazy w leczeniu chorych na raka piersi

Aromataze inhibitors in the treatment of breast cancer

prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski

Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Leczenie hormonalne raka piersi ma na celu ograniczenie oddziaływania endogennych estrogenów na komórki nowotworu. Odkrycie receptorów hormonalnych i poznanie ich znaczenia umożliwiło zastosowanie hormonoterapii w celowany sposób. U kobiet po menopauzie estrogeny wytwarzane są z androgenów. Aromataza jest enzymem, który powoduje konwersję androgenów do estronu. Inhibitory aromatazy blokują syntezę estrogenów. Leki z tej grupy wykazywały aktywność w leczeniu uogólnionego raka piersi, leczeniu uzupełniającym i w leczeniu neoadiuwantowym. Inhibitory aromatazy są lekami bezpiecznymi i wygodnymi w podawaniu. U chorych na uogólnionego raka piersi są bardziej aktywne niż tamoksyfen. W leczeniu neoadiuwantowym również wykazywały aktywność większą niż tamoksyfen. W leczeniu uzupełniającym przeprowadzono badania porównujące bezpośrednio tamoksyfen z inhibitorami aromatazy. Badano również leczenie sekwencyjne polegające na podawaniu przez 2–3 lata tamoksyfenu, a następnie inhibitora aromatazy (badano również odwrotną sekwencję). W ramieniu kontrolnym przez 5 lat podawano tamoksyfen. Przeprowadzono również badania nad znaczeniem wydłużonego stosowania inhibitorów aromatazy, w których po 5-letnim leczeniu tamoksyfenem podawano inhibitor aromatazy. Wyniki tych badań i przeprowadzonych na ich podstawie metaanaliz pozwalają na rekomendowanie stosowania inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym.

SŁOWA KLUCZOWE: inhibitory aromatazy, rak piersi, anastrozol, letrozol, eksemestan

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

ABSTRACT

The main goal for hormonal therapy of breast cancer is to inhibit action of endogenous estrogens to breast cancer cells. Discovery of hormonal receptors and knowledge of their biological role employment to manner hormonal treatment as target therapy. Postmenopausal estrogens are synthesized from androgens, mainly androstenedione, which is converted into estrone. Aromatase inhibitors potently inhibit aromatase activity and also suppress estrogen levels in plasma and tissue. Aromatase inhibitor are safety and convenient drugs In clinical studies in postmenopausal women with breast cancer shown superior to tamoxifen for the treatment of metastatic disease, and in neoadjuvant approach Studies of adjuvant therapy with aromatase inhibitors include: head-to-head studies of the aromatase inhibitor versus tamoxifen monotherapy, sequential therapy of 2–3 years of tamoxifen followed by an aromatase inhibitor (or the opposite sequence) versus 5 years of tamoxifen monotherapy: extended therapy with an aromatase inhibitor after 5 years of tamoxifen. Aromatase inhibitors are active and are recommended in every stage of breast cancer.

KEY WORDS: aromatase inhibitors, breast cancer, anastrozole, letrozole, exemestane

For non-commercial use only

W końcu XIX w. wprowadzono do leczenia chorych na raka piersi owariektomię, a tym samym zapoczątkowano leczenie hormonalne. W ciągu następnych kilkudziesięciu lat metoda ta znacznie się rozwinęła. Wprowadzono więcej metod ablacyjnych, pojawiły się leki o działaniu hormonalnym. Postęp w naukach podstawowych umożliwił poznanie biologicznych podstaw działania hormonów. Odkrycie receptorów estrogenowych i progestagenowych umożliwiło zastosowanie hormonoterapii w oparciu o ich ekspresję. Obecność tych receptorów stała się pierwszym czynnikiem predykcyjnym. Na początku lat 70. XX w. wprowadzono do leczenia tamoksyfen. Lek ten szybko stał się głównym preparatem stosowanym w hormonalnym leczeniu raka piersi. Tamoksyfen jest lekiem mającym antagonistyczny efekt antyestrogenowy oraz estrogenowe działanie agonistyczne. Przez ponad 30 lat tamoksyfen był podstawowym preparatem w leczeniu hormonozależnego uogólnionego raka piersi. Interesujące jest to, że swoją dominującą pozycję zawdzięczał lepszej tolerancji i mniejszej toksyczności niż skuteczności większej od dawniej stosowanych preparatów.

Dzięki dobrej tolerancji i skuteczności tamoksyfen stał się również lekiem z wyboru w hormonalnym leczeniu uzupełniającym. Ze względu na swoje właściwości może on być podawany przewlekle przez kilka lat. Hormonoterapię można stosować we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w leczeniu przedoperacyjnym i leczeniu choroby uogólnionej. Leki hormonalne mogą być stosowane również w farmakologicznej profilaktyce raka piersi [1, 2]. Hormonoterapia raka piersi ma na celu zmniejszenie biologicznego oddziaływania estrogenów na komórki raka. Efekt ten można uzyskać albo przez zmniejszenie wytwarzania estrogenów, albo przez ograniczenie ich działania na hormonozależne komórki raka. U chorych przed menopauzą głównym źródłem estrogenów są jajniki. Usunięcie jajników lub blokowanie ich czynności to podstawowe metody leczenia hormonozależnego raka piersi w tej grupie chorych. U chorych po menopauzie estrogeny wytwarzane są w tkance tłuszczowej, wątrobie i w samym nowotworze. U tych kobiet estrogeny powstają wskutek przekształcania androgenów. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa aromataza, enzym z grupy cytochromu P450. Przy jej udziale dochodzi do konwersji androstendionu do estronu, z którego następnie powstaje estradiol [3]. Leki z grupy inhibitorów aromatazy hamują proces przekształcania androstendionu do estrogenów.

W zależności od budowy chemicznej wyróżnia się inhibitory sterydowe i niesterydowe. Do leków o budowie sterydowej zalicza się anastrozol i letrozol. Inhibitorem o budowie niesterydowej jest eksemestan. Leki te różnią się mechanizmem działania. Inhibitory o budowie sterydowej (eksemestan) łączą się z miejscem receptorowym enzymu i w sposób kompetycyjny hamują jego aktywność. Inhibitory o budowie niesterydowej (anastrozol, letrozol) oddziaływają na hemową część cytochromu P450.

Leki te hamują proces aromatyzacji w ponad 90%, w efekcie stężenie estrogenów w surowicy zmniejsza się do wartości nieoznaczalnych. Działanie inhibitorów aromatazy jest wybiórcze, odwracalne i bardzo silne.

UOGÓLNIONY RAK PIERSI

We wczesnej fazie badań klinicznych porównano skuteczność i toksyczność inhibitorów aromatazy u chorych na uogólnionego raka piersi uprzednio leczonych tamoksyfenem z octanem megestrolu. Większe korzyści kliniczne w tych badaniach odnieśli leczeni anastrozolem, letrozolem lub eksemestanem. Tolerancja inhibitorów aromatazy była lepsza niż tolerancja octanu megestrolu (tab. 1).

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

TABELA 1.
Randomizowane badania porównujące skuteczność inhibitorów aromatazy i octanu megestrolu u chorych na hormonozależnego raka piersi uprzednio otrzymujących tamoksyfen.

	Liczba chorych	RR (%)	CB (%)	TTP, mediana (miesiące)	OS, mediana (miesiące)
ANA vs MA Trial 1	256	10,2 vs 5,5	36,7 vs 35,2	5,6 vs 5,0	NR
ANA vs MA Trial 2	260	10,4 vs 10,4	34,1 vs 32,8	4,3 vs 3,9	NR
LET vs MA Trial 1	363	23,6 vs 16,4*	34,5 vs 31,7	5,6 vs 5,5	23,3 vs 21,5*
LET vs MA Trial 2	400	16,1 vs 14,9	26,7 vs 23,4	3,0 vs 3,0	29,0 vs 26,0
EXE vs MA	769	15,0 vs 12,4	37,4 vs 34,6	4,7 vs 3,8	NR vs 28,4*

ANA – anastrozol; LET – letrozol; EXE – eksemestan; MA – octan megestrolu; RR – odpowiedź obiektywna; CB – korzyść kliniczna; TTP – czas do progresji; OS – przeżycie całkowite; * – różnica statystycznie znamienna

TABELA 2.
Randomizowane badania porównujące skuteczność inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu u chorych na hormonozależnego raka piersi uprzednio nieleczonych hormonalnie z powodu uogólnienia choroby.

	Liczba chorych	RR (%)	CB (%)	TTP, mediana (miesiące)	OS, mediana (miesiące)
ANA vs TAM Trial 1	353	21,1 vs 17,0	51,9 vs 45,6	11,1 vs 5,6*	NR
ANA vs TAM Trial 2	668	32,9 vs 32,6	56,2 vs 55,5	8,2 vs 8,3	NR
LET vs TAM	907	32,0 vs 21,0	50 vs 38,0*	9,4 vs 6,0*	NR
EXE vsTAM	120	40,9 vs 13,6	55,7 vs 42,4	8,9 vs 5,2	NR vs 28,4*

ANA – anastrozol; LET – letrozol; EXE – eksemestan; TAM – tamoksyfen; RR – odpowiedź obiektywna; CB – korzyść kliniczna; TTP – czas do progresji; OS – przeżycie całkowite; * – różnica statystycznie znamienna; NR – nie podano

W kolejnych badaniach porównano skuteczność inhibitorów aromatazy ze skutecznością tamoksyfenu w leczeniu pierwszego rzutu. Lepsze okazały się inhibitory aromatazy (tab. 2).

W pierwszych badaniach randomizowanych porównano inhibitory aromatazy z octanem megestrolu, lekiem stosowanym dawniej powszechnie w leczeniu hormonalnym drugiego rzutu. Anastrozol, letrozol i eksemestan były skuteczniejsze niż megestrol. Profil toksyczności inhibitorów aromatazy również był korzystniejszy (tab. 1) [4].

Kolejnym etapem rozwoju tych leków były badania nad ich skutecznością w hormonalnym leczeniu pierwszego rzutu. Porównano w nich inhibitory aromatazy z tamoksyfenem. Badania te wykazały, że inhibitory aromatazy są aktywniejsze od tamoksyfenu (tab. 2) [5]. Chore leczone inhibitorami aromatazy odnoszą większą korzyść, wyrażającą się wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, większą korzyścią kliniczną i wydłużeniem czasu do progresji.

Przeprowadzono również badania porównujące aktywność różnych inhibitorów aromatazy. W grupie 713 chorych wykonano badanie randomizowane porównujące anastrozol z letrozolem w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na uogólnionego raka piersi. Wykazano w nim, że obydwa leki mają zbliżoną aktywność przeciwnowotworową. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 19,1% otrzymujących letrozol i u 12,3% leczonych anastrozolem. Mediana czasu do progresji dla otrzymujących letrozol wynosiła 24,7 miesiąca, a dla leczonych tamoksyfenem 24,6 miesiąca [6].

W innym badaniu, w grupie 130 chorych z przerzutami do płuc i/lub wątroby porównano anastrozol z eksemestanem. W tym badaniu chore uprzednio otrzymywały leczenie hormonalne. Zarówno odsetek obiektywnych odpowiedzi, jak i uzyskana korzyść kliniczna nie różniły się w sposób statystycznie znamienny [7]. Również randomizowane badanie II fazy, w którym oceniono anastrozol i eksemestan w leczeniu pierwszego rzutu uogólnionego raka piersi, nie wykazało statystycznie znamiennych różnic między badanymi lekami [8]. Oporność krzyżowa pomiędzy sterydowymi a niesterydowymi inhibitorami aromatazy jest niecałkowita [9].

U chorych na uogólnionego raka piersi, po menopauzie, z dodatnimi receptorami estrogenowymi i/lub progestagenowymi, u których progresja wystąpiła do roku od zakończenia leczenia

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

tamoksyfenem, inhibitory aromatazy są hormonalnym lekiem z wyboru. Chore, które nigdy nie otrzymywały tamoksyfenu, lub te, u których nawrót nastąpił później niż rok od zakończenia terapii tym lekiem, również mogą być leczone inhibitorami aromatazy. Wskazania do leczenia hormonalnego mają zwłaszcza chore bezobjawowe z przerzutami do układu kostnego i tkanek miękkich [11].

LECZENIE NEOADIUWANTOWE

Hormonalne leczenie neoadiuwantowe raka piersi zawierającego w swoich komórkach receptor estrogenowy lub progestagenowy zostało ocenione w niewielu badaniach randomizowanych. W grupie 337 chorych oceniono letrozol i tamoksyfen. Badanie to wykonano w warunkach podwójnie ślepej próby. W obu ramionach leczenie prowadzono przez 4 miesiące. Klinicznie obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 55% chorych leczonych letrozolem i u 36% otrzymujących tamoksyfen. Wynik ten był statystycznie znamienny. Również ocena odpowiedzi dokonana za pomocą badań obrazowych wykazała większą skuteczność letrozolu. Całkowita patologiczna remisja wystąpiła u pojedynczych chorych. Tolerancja leczenia w obu grupach była podobna. Progresja w czasie hormonoterapii wystąpiła w obu ramionach

TABELA 3.
Badania porównujące tamoksyfen z inhibitorami aromatazy.

Badanie	Leczenie	F/U, mediana	DFS	OS
ATAC [18]	Ax 5 lat Tx 5 lat A+Tx 5 lat (przerwane)	100 miesięcy	HR = 0,90 (0,82–0,99) P = 0,025	HR = 1 (0,89–1,12) P = 0,99
BIG 1-98 [19] (ocena L vs T)	Tx 5 lat Lx 5 lat Tx 2 lata – Lx 3 lata Lx 2 lata – Tx 3 lata	76 miesięcy	HR = 0,88 (0,78–0,99) P = 0,03	HR = 0,81 (0,69–094) P = 0,08
ABCSG-12 [20]	A vs T	47,8 miesiąca	HR = 1,10 (0,78–1,53) P = 0,59	HR = 1,8 (0,95–3,38) P = 0,70
BIG 1-98 [19] (ocena T-L vs L)	Tx 5 lat Lx 5 lat Tx 2 lata – Lx 3 lata Lx 2 lata – Tx 3 lata	71 miesięcy	HR = 1,05 (0,84–1,32) P = NR	HR = 1,13 (0,83–1,53) P = NR
BIG 1-98 [19] (ocena L-T vs L)	Tx 5 lat Lx 5 lat Tx 2 lata – Lx 3 lata Lx 2 lata – Tx 3 lata	71 miesięcy	HR = 0,96 (0,76–1,21) P = NR	HR = 0,90 (0,65–1,124) P = NR
ITA [22]	Tx 2–3 lata – Ax 2–3 lata Tx 5 lat	64 miesiące	HR = 0,57 (0,38–0,85) P = 0,005	HR = 0,56 (0,28–1,15) P = 1
ABCSG-8 [21]	Tx 5 lat – Ax 3 lata Tx 5 lat	72 miesiące	HR = 0,85 (0,71–1,01) P = 0,067	HR = 0,032 (0,62–0,98) P = 0,32
ARNO95 [25]	Tx 5 lat – Ax 3 lata Tx 5 lat	30,1 miesiąca	HR = 0,66 (0,44–1,0) P = 0,049	HR = 0,045 (0,28–0,99) P = 0,045
IES [24]	Tx 2–3lata – E 2–3 lata Tx 5 lat	55,7 miesiąca	HR = 0,76 (0,66–0,88) P = 0,0001	HR = 0,85 (0,71–1,02) P = 0,08
TEAM [23]	T–E vs E	61 miesięcy	HR = 0,97 (0,88–1,08) P = 0,604	HR = 1,0 (0,89–1,14) P = 0,999

A – anastrozol; L – letrozol; E – eksemestan; T – tamoksyfen; F/U – czas obserwacji; DFS – czas wolny od choroby; OS – przeżycie całkowite; HR – współczynnik hazardu

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

łącznie u 6% chorych. Po wykonaniu oznaczeń receptorów w centralnym laboratorium i ocenie odpowiedzi u chorych z potwierdzonym dodatnim wynikiem oznaczania odsetek odpowiedzi uzyskanych w grupie leczonej letrozolem był w sposób statystycznie znamiennie wyższy niż u chorych otrzymujących tamoksyfen i wynosił odpowiednio 60% i 41% [12].

W badaniu IMACT 330 chorych przydzielano losowo do trzech ramion. Otrzymywali oni anastrozol, tamoksyfen lub oba leki jednocześnie. Leczenie planowano prowadzić przez 3 miesiące. Obiektywną remisję uzyskano u 37% otrzymujących anastrozol, u 36% leczonych tamoksyfenem i u 39% leczonych w sposób skojarzony. Wyniki te nie różniły się od siebie w sposób statystycznie znamienny [13].

W leczeniu neoadiuwantowym przeprowadzono badanie oceniające eksemestan. Włączono do niego 374 chore i w sposób losowy przydzielono je do ramienia, w którym podawano eksemestan, lub do ramienia, w którym stosowano tamoksyfenem. Leczenie trwało 12 tygodni. W badaniu tym odsetek remisji uzyskanych po podaniu eksemestanu wynosił 76%, a po leczeniu tamoksyfenem 40% [14].

W innym badaniu porównano trzy inhibitory aromatazy: eksemestan, letrozol i anastrozol. Włączono do niego chore z wysoką zawartością receptora estrogenowego. Odpowiedź na leczenie uzyskano odpowiednio u: 60,5%, 72,3% i 68,3%. Różnica w obiektywnej odpowiedzi nie była w tym badaniu znamienna statystycznie [15].

W kolejnym badaniu randomizowanym porównano hormonoterapię z chemioterapią neoadiuwantową u chorych na raka piersi z dodatnim wynikiem oznaczenia receptorów estrogenowych (ER+). Pacjentki losowo przydzielano do leczenia anastrozolem, eksemestanem lub do chemioterapii polegającej na podaniu 4 kursów programu złożonego z doksorubicyny i paklitakselu. Czas leczenia w tym badaniu wynosił 3 miesiące. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 62% leczonych anastrozolem, natomiast w dwóch pozostałych ramionach, czyli u chorych leczonych eksemestanem lub chemioterapią, odsetek ten był identyczny i wynosił 63%. Leczenie hormonalne było lepiej tolerowane niż chemioterapia [16].

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że u chorych po menopauzie z dodatnimi receptorami estrogenowymi inhibitory aromatazy są aktywnymi lekami. Przeprowadzona metaanaliza wskazuje, że inhibitory aromatazy są u tych chorych nieco aktywniejsze od tamoksyfenu [17].

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Kolejnym niezwykle ważnym wskazaniem w przypadku inhibitorów aromatazy jest leczenie uzupełniające. Ich aktywność oceniono w wielu badaniach klinicznych. Porównano każdy z nich z tamoksyfenem. Przeprowadzono również badania oceniające leczenie sekwencyjne. W badaniach sekwencyjnych porównywano tamoksyfen z leczeniem polegającym na podawaniu przez identyczny czas tamoksyfenu, a następnie inhibitora aromatazy lub inhibitora aromatazy, później zaś tamoksyfenu. Przeprowadzono również badania oceniające różny czas leczenia hormonalnego.

Wyniki badania ATAC wskazują na wydłużenie mediany czasu do progresji u chorych leczonych anastrozolem w porównaniu z chorymi otrzymującymi tamoksyfen. Po obserwacji, której mediana wynosiła 100 miesięcy, różnica na korzyść anastrozolu w odsetku chorych żyjących bez nawrotu raka wynosiła 4,8% i była statystycznie znamienna. Obserwacja ta świadczy o wystąpieniu u chorych leczonych anastrozolem efektu z przeniesienia. Aktywne leczenie trwało w tym badaniu 60 miesięcy, a kliniczny efekt po obserwacji trwającej 100 miesięcy był większy niż po obserwacji 68-miesięcznej. W badaniu ATAC całkowite przeżycie chorych leczonych anastrozolem i całkowite przeżycie leczonych tamoksyfenem nie różniły się [18].

W badaniu BIG 1-98 porównano wyniki monoterapii letrozolem i tamoksyfenem. Po obserwacji, której mediana wynosiła 76 miesięcy, u chorych otrzymujących letrozol nastąpiło wydłużenie czasu wolnego od choroby. W badaniu BIG 1-98 przeżycie całkowite otrzymujących w monoterapii letrozol i przeżycie całkowite otrzymujących tamoksyfen nie różniły się w sposób statystycznie istotny. Analizę leczenia sekwencyjnego przeprowadzono, porównując wyniki uzyskane u chorych leczonych letrozolem z wynikami uzyskanymi u chorych otrzymujących tamoksyfen, a następnie letrozol oraz z wynikami chorych otrzymujących odwrotną sekwencję (to jest letrozol, a następnie tamoksyfen). Zarówno przeżycie wolne od choroby, jak i przeżycie całkowite nie różniły się między grupami [19].

W innych badaniach oceniających trwające 5 lat leczenie monoterapią i sekwencyjne polegające na wstępnym podawaniu przez 2–3 lata tamoksyfenu, a następnie inhibitora aromatazy odnotowano wydłużenie mediany czasu wolnego od choroby [20–25].

Statystycznie znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego uzyskano w dwóch badaniach (ABSCG-8 i ARNO 95), w których porównano tamoksyfen z leczeniem sekwencyjnym tamoksyfenem, a następnie anastrozolem [21, 25].

Leczenie inhibitorami aromatazy w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem zarówno prowadzone w monoterapii, jak i sekwencyjnie wydłuża medianę czasu do progresji. Leczenie inhibitorami aromatazy powoduje umiarkowany, w przybliżeniu 3–5-procentowy spadek ryzyka nawrotu. U leczonych inhibitorami aromatazy zmniejszeniu ulega ryzyko wystąpienia przerzutów

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

odległych i wznów miejscowych, rzadziej występuje również rak drugiej piersi. W większości badań nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic w czasie przeżycia całkowitego. Na podstawie wyników badania BIG 1-98 można sądzić, że sekwencja, w jakiej stosowane są letrozol i tamoksyfen, może wpływać na wynik leczenia. Nawrót raka zwłaszcza u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka częściej obserwowano w przypadku rozpoczynania leczenia od tamoksyfenu [19]. Dodatkowa analiza wyników badania IES, po wykluczeniu z niej chorych, u których nie potwierdzono w centralnym laboratorium dodatniego stanu receptorów estrogenowych, wykazała, że leczenie eksemestanem w porównaniu z kontynuowaniem terapii tamoksyfenem powoduje statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego (HR = 0,83; 95% CI: 0,69–0,99; p = 0,04) [24].

Przeprowadzono metaanalizę badań, w których w leczeniu uzupełniającym porównano inhibitory aromatazy z tamoksyfenem. Baza danych uwzględniała informacje dostępne w 2008 r. (nie uwzględniono danych zaprezentowanych w czasie konferencji w San Antonio w 2008 r.). Wyodrębniono w niej dwie kohorty. W pierwszej porównano pierwotne leczenie inhibitorem aromatazy z leczeniem tamoksyfenem. W drugiej kohorcie porównano leczenie sekwencyjne, w którym po 2–3 latach podawania tamoksyfenu chore nadal otrzymywały tamoksyfen lub podawano im inhibitor aromatazy. W pierwszej kohorcie oceniono łącznie 9856 chorych, a mediana obserwacji wynosiła 5,8 roku. Wykazano, że leczenie inhibitorami aromatazy powoduje statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu. U chorych otrzymujących inhibitor aromatazy wynosiło ono 9,6%, a u chorych leczonych tamoksyfenem 12,6%. Bezwzględna różnica wynosiła zatem 2,9% (odchylenie standardowe 0,7%; 2p < 0,00001). W tej kohorcie spośród leczonych inhibitorem aromatazy z powodu raka piersi zmarło 4,8% pacjentek, w grupie otrzymujących tamoksyfen odsetek ten wynosił 5,9%. Różnica w przeżyciu wynosiła zatem 1,1% i była nieznamienna statystycznie.

W drugiej kohorcie, liczącej 9015 chorych oceniono leczenie sekwencyjne. Mediana czasu obserwacji wynosiła w tej grupie 3,9 roku. Nawrót choroby wystąpił u 5,0% leczonych sekwencyjnie i u 8,1% otrzymujących tylko tamoksyfen. Różnica w czasie wolnym od choroby wynosiła zatem 3,1% (odchylenie standardowe 0,6%). Wynik ten był statystycznie znamienny (2p < 0,0001). Z powodu raka piersi zmarło 1,7% leczonych sekwencyjnie i 2,4% otrzymujących jedynie tamoksyfen, bezwzględna różnica wynosiła zatem 0,7%. Wynik ten był statystycznie nieznamienny [26].

Przeprowadzono również badania oceniające wpływ czasu leczenia hormonalnego na ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka. Do badania MA-17 randomizowano 5187 kobiet po 5-letnim leczeniu tamoksyfenem: do ramienia, w którym podawano placebo, lub do ramienia, w którym przez kolejne 5 lat podawano letrozol. Do badania włączano chore po leczeniu radykalnym, z dodatnim receptorem dla estrogenów lub progestagenów, po menopauzie. Po obserwacji, której mediana wynosiła 30 miesięcy, badanie przedwcześnie przerwano. Przyczyną było uzyskanie w grupie leczonej letrozolem wysoce znamiennego, wynoszącego 42% (przedział ufności 0,45–0,76; p = 0,00004) obniżenia ryzyka nawrotu raka. Wolne od nawrotu pozostawało 93% leczonych letrozolem i 87% otrzymujących placebo (p < 0,001). Obniżeniu o 40% uległo również ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. U chorych przyjmujących letrozol nastąpił także spadek ryzyka zachorowania na raka przeciwległej piersi. Przeżycie całkowite w obu grupach nie różniło się. W grupie chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych odnotowano statystycznie znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego (HR = 0,61; 95% CI: 0,38–0,98; p = 0,04) [27]. Przeprowadzono dodatkową analizę dotyczącą wpływu czasu przyjmowania letrozolu lub placebo na ryzyko wystąpienia nawrotu. Objęto nią chore leczone w badaniu przez 4 lata. W przypadku chorych otrzymujących placebo obserwowano rosnące z czasem ryzyko wystąpienia nawrotu raka. U chorych leczonych letrozolem największe ryzyko wystąpienia nawrotu pojawiło się około 2. roku od rozpoczęcia leczenia, a następnie zaczęło spadać. Wynik ten wskazuje, że w okresie 4-letniego leczenia wydłużanie czasu przyjmowania letrozolu przynosi chorym większą korzyść [28]. Analiza wyników tego badania przeprowadzona po dłuższym czasie obserwacji (mediana 64 miesiące) wykazała, że u kontynuujących leczenie letrozolem utrzymuje się statystycznie znamienny spadek ryzyka nawrotu raka (HR = 0,68; 95% CI: 0,55–0,83; p < 0,001). Przeżycie całkowite nie różniło się między grupami w sposób statystycznie znamienny [29].

W badaniu nr 6a austriackiej grupy ABCSG (ABCSG 6a) oceniono znaczenie anastrozolu podawanego przez 3 lata chorym, którzy uprzednio otrzymywali tamoksyfen w ramach badania ABCSG 6. W ramieniu kontrolnym chorzy nie otrzymywali leczenia. Do badania włączono 856 osób. Mediana obserwacji wynosiła 62,3 miesiąca. W grupie leczonej anastrozolem odnotowano wydłużenie czasu do progresji (HR = 0,62; 95% CI: 0,40–0,96; p = 0,031). Nawrót wystąpił u 7,1% leczonych anastrozolem i u 11,8% nieleczonych. Nie odnotowano statystycznie znamiennej różnicy w czasie przeżycia całkowitego [30].

W badaniu amerykańskim (NSABP B-33) planowano ocenić skuteczność eksemestanu podawanego przez 2 lata chorym, którzy uprzednio otrzymywali tamoksyfen. Planowano włączyć do niego 3000 chorych. W ramieniu kontrolnym podawano placebo. Po ogłoszeniu wyników MA-17 nabór do badania został przerwany i odślepiono stosowane leczenie. Chorzy otrzymujący placebo

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

mogli otrzymać eksemestan. W chwili przerwania badania leczono w nim 1598 chorych. W grupie otrzymującej placebo 44% chorych otrzymało eksemestan. W ramieniu eksperymentalnym 72% chorych zdecydowało się kontynuować leczenie eksemestanem. Opublikowano wyniki tego badania po obserwacji, której mediana wynosiła 30 miesięcy. Przedłużone podawanie eksemestanu spowodowało spadek ryzyka nawrotu raka o 32%. Wynik ten był statystycznie nieznamienny [31].

Rekomendacje American Society of Clinical Oncology dotyczące hormonalnego leczenia uzupełniającego z 2009 r. zalecają u chorych po menopauzie z dodatnimi receptorami dla estrogenów i/lub progestagenów leczenie zawierające inhibitory aromatazy. Według nich leki z tej grupy mogą być podawane w pierwszej linii w monoterapii lub sekwencyjnie po podaniu tamoksyfenu. Zdaniem panelu ekspertów optymalny czas leczenia hormonalnego jest nieustalony [32].

Rekomendacje National Comprehensive Cancer Network wersja 1.2012 [11] zalecają u chorych na raka zawierającego receptory dla estrogenów lub progestagenów, będących po menopauzie stosowanie przez 5 lat leczenia inhibitorem aromatazy. Rekomendowane jest również trwające w sumie 5 lat leczenie sekwencyjne. Autorzy rekomendują zarówno wstępne 2–3-letnie leczenie tamoksyfenem, a następnie inhibitorem aromatazy, jak i sekwencję odwrotną, czyli rozpoczynanie leczenia od inhibitora aromatazy. Pięcioletnie leczenie tamoksyfenem jest według tych zaleceń wskazane u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów aromatazy lub u chorych, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu leków z tej grupy. Autorzy rekomendują również przedłużone leczenie hormonalne polegające na podawaniu tamoksyfenu przez 4,5–6 lat, a następnie inhibitora aromatazy przez kolejnych 5 lat.

Zalecenia konferencji w St. Gallen z 2011 r. rekomendują leczenie hormonalne jako jedyną i podstawową metodę w raku o typie *luminal A*. W takiej sytuacji chemioterapia zalecana jest jedynie w przypadku dodatkowych czynników ryzyka. W raku o typie *luminal B* hormonoterapia powinna być stosowana w skojarzeniu lub sekwencyjnie z innymi metodami leczenia. W przypadku chorych po menopauzie panel nie osiągnął zgodności co do rekomendowanych sposobów leczenia. Inhibitory aromatazy są szczególnie zalecane w przypadku przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Zarówno monoterapia inhibitorami, jak i leczenie sekwencyjne zostały uznane za rekomendowane sposoby leczenia. W przypadku monoterapii inhibitorami aromatazy zaleca sie ich podawanie przez 5 lat. Panel rekomenduje również leczenie tamoksyfenem. W przypadku nietolerancji tamoksyfenu lub przeciwwskazań do jego podawania zalecane są inhibitory aromatazy. Szczególnie podkreślono konieczność włączania leczenia inhibitorami aromatazy jedynie u chorych faktycznie po menopauzie [33].

TOKSYCZNOŚĆ

Inhibitory aromatazy, zarówno sterydowe, jak i niesterydowe, są lekami dobrze tolerowanymi. Mogą być przyjmowane bezpiecznie przez wiele lat.

Inhibitory aromatazy rzadziej niż tamoksyfen powodują powikłania zakrzepowo-zatorowe, epizody niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, uderzenia gorąca, upławy i krwawienia z dróg rodnych.

U chorych leczonych inhibitorami aromatazy rzadziej niż u otrzymujących tamoksyfen obserwuje się raka trzonu macicy.

Specyficznymi problemami związanymi z leczeniem inhibitorami aromatazy są objawy ze strony układu kostnego, mięśni, chrząstek i stawów. Bóle kostno-stawowe występują u 20–50% leczonych lekami z tej grupy, a u kilku procent chorych nasilenie dolegliwości może być znaczne. W odróżnieniu od tamoksyfenu, który u kobiet po menopauzie ma działanie protekcyjne pod względem utrzymania gęstości masy kostnej, inhibitory aromatazy mają działanie przeciwne. Ze względu na silne hamowanie produkcji endogennych estrogenów u chorych leczonych inhibitorami aromatazy obserwuje się obniżenie gęstości masy kostnej i zwiększone ryzyko złamań kości. W badaniu ATAC złamania kości wystąpiły u 11% leczonych anastrozolem i u 7,7% otrzymujących tamoksyfen ($p < 0,0001$) [18]. W badaniu BIG 1-98 złamania wystąpiły u 5,7% leczonych letrozolem i u 4,0% otrzymujących tamoksyfen ($p < 0,001$) [19]. W badaniu IES złamania wystąpiły u 7% leczonych eksemestanem i u 5% otrzymujących tamoksyfen [24]. Chore leczone inhibitorami aromatazy powinny wykonywać pomiary gęstości masy kostnej przed leczeniem i w jego trakcie. W przypadku obniżenia mineralizacji kośćca o co najmniej 2,5 odchylenia standardowego zaleca się podawanie bisfosfonianów [34].

W dużych badaniach randomizowanych u otrzymujących sterydowe inhibitory aromatazy odnotowano większą częstość hiperlipidemii niż u leczonych tamoksyfenem. W badaniu ATAC hiperlipidemia wystąpiła u 6% leczonych anastrozolem i u 2,2% otrzymujących tamoksyfen [18]. W badaniu BIG 1-98 hiperlipidemia wystąpiła u 43,6% leczonych letrozolem i u 19,2% otrzymujących tamoksyfen [19].

Powikłania kardiologiczne u leczonych inhibitorami aromatazy występują rzadko, chociaż częstość jest ich większa niż u leczonych tamoksyfenem (odpowiednio 1,3% i 0,8%; $p = 0,08$).

U leczonych inhibitorami aromatazy odnotowano niewielki, ale znamienny statystycznie wzrost częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Ich względne ryzyko w tej grupie wynosi 1,31, a u leczonych tamoksyfenem 0,53 [35].

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

PODSUMOWANIE

Inhibitory aromatazy znajdują zastosowanie w leczeniu chorych na raka piersi we wszystkich fazach tej choroby. Są aktywne w leczeniu uogólnionego raka piersi. Ich ogromną zaletą jest brak krzyżowej oporności z tamoksyfenem. Dzięki klinicznej aktywności i dobrej tolerancji mogą być podawane bezpiecznie przez wiele lat. Umożliwiło to ich szerokie zastosowanie w leczeniu uzupełniającym.

Piśmiennictwo

1. Buzdar A.: Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. Semin. Oncol. 2001; 28: 291-304.
2. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717.
3. Geisler J., Lonning P.: Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. Clinical Cancer Research 2005; 11: 2809-2821.
4. Carlini P., Bria E., Giannarelli D. et al.: New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: pooled analysis of the randomized trials. Cancer 2005; 104: 1335-1342.
5. Compos S.: Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. Oncologist 2004; 9: 126-136.
6. Rose C., Vtoraya O., Pluzanska A. et al.: An open randomized trial second line endocrine therapy in adcvanced breast cancer: comparison of the aromataze inhibitors letrozole and anastrozole. Eur. J. Cancer. 2003; 39: 2318-2327.
7. Compos S., Gusastalla J., Subar M. et al.: A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin. Breast Cancer 2009; 9: 39-44.
8. Llombarrt-Cussak A., Ruiz A., Anton A. et al.: Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor positive advanced breast cancer. Cancer 2012; 118: 241-247.
9. Harper-Wynne C., Coombes R.: Anastrozole shows evidence of activity in postmenopausal patients who responded or stabilized on formestan therapy. Eur. J. Cancer 1999; 35: 744-746.
10. Lonnig P., Bajetta E., Murray R. et al.: Activity of exemestane (Aromasin) in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal inhibitors, a phase II study. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 2234-2244.
11. National Comprehensive Cancer Network (wersja 1.2012).
12. Eierman W., Paepke S., Appefelstaedt J. et al.: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double--blind multicenter study. Ann. Oncol. 2001; 12: 1527-1532.
13. Smith I., Dowsett M., Ebbs S. et al.: Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 5108-5116.
14. Semiglazov V., Kletsel A., Semiglazov E. et al.: Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor positive breast cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 530 (Abs.).
15. Ellis M., Buzdar A., Unzeitig G. et al.; ASOCOC Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestan, letrozol and anastrozol in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor positive breast cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28: LBA13 (Abs.).
16. Semiglasov V., Semiglasov V.V., Dashyan G. et al.: Phase II randomized trial primary endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007; 110: 244-254.
17. Seo J., Kim Y., Kim J. et al.: Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with receptor positive breast cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 2009; 63: 261-266.
18. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialist Group; Forbes J.F., Cuzik J. et al.: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer 100 month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2008; 9: 45-53.
19. BIG 1-98 Collaborative Group; Mouridsen H., Giobbie-Hurder A. et al.: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 766-776.
20. Gnant M., Minertsch B., Schippinger W. et al.: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N. Engl. J. Med. 2009; 360(7): 679-691.
21. Jakesz R., Gnant M., Griel R. et al.: Tamoxifen and anastrozole as sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. Updated data from the Austrian breast and colorectal study group trial 8. Breast Cancer Symposium, San Antonio (Tx), 2008, ABS 14.
22. Boccardo F., Rubagotti A., Gugliemini P. et al.: Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment for early breast cancer: Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann. Oncol. 2006 Jun; 17(Suppl. 7): vii10-4.
23. Rea D., Hasenburg A., Seynaeve C. et al.: Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by examestane. The TEAM Trial, a prospective randomized phase III trial in postmenopausal women in hormone-sensitive early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2009.
24. Coombes R., Kilburn L., Snowdon C. et al.: Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment. (Intergroup Exemestane Study). A randomized controlled trial. Lancet 2007; 369: 559-570.
25. Kaufman M., Jonat W., Hifrich J. et al.: Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen. The ARNO 95 study. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 2664-2670.
26. Dowset M., Cuzick J., Ingle J. et al.: Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J. Clin. Oncol. 2009; 28: 509-518.
27. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.: Randomized trial of letrozol 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.
28. Ingle J.N., Goss P.E., Tu D. et al.: Analysis of duration of letrozole extended adjuvant therapy as measured by hazard ratios of disease recurrence over time for patients on NCIC CTG MA. 17. Cancer Treatmet. Res. Treat. 2005; 94(supp. 1): 17a.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41

29. Goss P., Ingle J., Martino S. et al.: Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor. National Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 2006-2011.
30. Jakesz R., Greil R., Gnant M. et al.: Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 1845-1853.
31. Mamounas E., Jeong J., Wickerham D. et al.: Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 1965-1971.
32. Burstein H., Prestud A., Seindenfeld J. et al.: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28(23): 3784-3796.
33. Goldhirssh A., Wood W., Coates A. et al.: Strategies for subtypes-dealing with the diverdity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann. Oncol. [online: doi: 10.1093/annoc?md 304].
34. Hiller B., Ingle J., Chlebowski R. et al.: American Society of Clinical Oncology 2003. Uptake on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 4042-4057.
35. Cuppone F.: Do adjuwant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. Cancer 2008; 112: 260-267.

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:
prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski
Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Szpital im. Fryderyka Chopina
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
tel.: (22) 710-30-25
e-mail: tadeusz.pienkowski@gmail.com

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 10:47,41