

Aromatázgátlók és aromatázinaktivátorok az előrehaladott emlőrák kezelésében

Dank Magdolna, Makó Ernő

Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A harmadik generációs aromatázinhibitorok és -inaktivátorok effektívebbek, és jobban tolerálhatóak a megestrol-acetátnál (MA), és aminoglutetimidnél (AG). Adjuváns tamoxifenkezelés után első-, első vonalbeli tamoxifenterápia után második, ill. az előbb említett endokrin készítmények után harmadvonalbeli alkalmazásuk hatásos. Nem szteroid inaktivátor után szteroid inhibitor adható, nincs keresztrezisztencia (5). A jövőnek kell azonban megválaszolnia néhány kérdést: A hormonterápia szekvenciális vagy kombinált alkalmazása eredményez-e maximális ösztrogén szuppressziót? Adjuváns terápiaként a monotamoxifen, vagy 3. generációs aromatázgátlóval való kombinálás hoz-e jobb eredményeket? Vajon milyen eredményeket hoz a szelektív aromatázgátlók és tiszta antiösztrogének összehasonlítása? Premenopauzában milyen különbség adódhat a standard tamoxifen és LHRH agonista, valamint 3. generációs aromatázinhibitor (AI) + tamoxifen összevetésekor? Mi a legjobb adagolási mód a hormonkészítmények között? Vajon össze fogják-e hasonlítani a 3. generációs aromatázgátlókat egymással? Számos folyamatban lévő vizsgálat, ill. vizsgálati terv eredményeiből kaphatjuk csak meg ezen kérdésekre a válaszokat – de akkor már úgyszólván az újabb kérdéseken fogunk gondolkodni. *Magyar Onkológia 44:91–94, 2000.*

Advanced breast cancer remains incurable. For these patients, durable response and minimal toxicity are the main goals of current therapy. The antiestrogen tamoxifen has proved to be a significant advance in the treatment of breast cancer. Due to its partial estrogen activity, long term medication with tamoxifen has been found to cause endometrium proliferation which can result in cancer in some patients. Reduction of estrogen production identified the aromatase inhibitors. Both steroidal substrate analog, type I inactivator, which inactivate the enzyme and non-steroidal competitive reversible, type II inhibitors, are now available. Two new 3rd generation aromatase inactivators have recently completed phase III evaluation (anastrozole and letrozole) and we have some results investigating one of the new 3rd generation aromatase inhibitors (exemestane). The 3rd generation aromatase inhibitors and inactivators are better tolerated and more effective than each of our current standard 2nd line endocrin therapies. These agents are being directly compared with standard adjuvant medication, tamoxifen, or are being evaluated in different sequences. *Dank M, Makó E. Aromatase inhibitors and inactivators in the treatment of advanced breast cancer. Hungarian Oncology 44:91–94, 2000.*



Bevezetés

Az emlőrákos betegek közel 60%-ánál alakul ki áttét, s a terápiák ellenére kevesek túlélése haladja meg az 5 évet. Érthető, hogy az előrehaladott emlőrák kezelésekor fókuszba kerül a palliatív, a maximális eredmény elérése, minimális to-

xicitás mellett, és az életminőség megadása. Az előrehaladott emlőráknál gyógyulás alig remélhető, ezért a remissziós arány mindenáron való növelése helyett elfogadható alternatíva a betegség stabilizációja, a tünetek lehetőség szerinti maximális enyhítése (14, 18). A palliatív kezelések közül az endokrin terápiának számos előnye van a kemoterápiával szemben.

Már több, mint 100 éve, hogy Beatson a *Lancet*-ben beszámolt néhány előrehaladott premenopauzában lévő emlőrákos nőnél végzett kétoldali ovariectomia tumorregressziót okozó hatásáról (2). Később már az is kiderült, hogy a

Közlésre érkezett: 2000. február 3.
Elfogadva: 2000. március 28.

Levelezési cím: dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/a.

hormonfüggő emlőrákban az ösztrogénnek növekedést stimuláló hatása van, s ismertté vált, hogy posztmenopauzában a mamma carcinomák 2/3-a ösztrogén- és/vagy progesteronreceptor-pozitív, s ezek a tumorok sokkal jobban reagálnak hormon medikációra, mint a receptor-negatívak (10, 15). Idősebb korban az emlődaganatok hormonérzékenysége nő. Az endokrin kezelés célja tehát az ösztrogén okozta stimuláció meggátolása. Ez történhet az ösztrogénreceptorok blokkolásával, avagy az ösztrogéntermelés gátlásával (12).

A klinikumban a tapasztalatok és a randomizált klinikai vizsgálatok eredménye ötvöződik, ami újabb és újabb kérdéseket tesz fel a kutatóknak. Az egyik ilyen kérdés, hogy melyek azok a prediktív biológiai faktorok, melyek alapján meghatározható a tumor szenzitivitása avagy rezisztenciája az adott hormonkezelésre. Ide tartozik az anti-apoptózis gének expressziója, mint a BCL-2, vagy a növekedési faktor receptorok overexpressziója, mint a HER-2/neu. Egy másik izgalmas terület az intratumorális aromatáz ösztrogén termelése a daganaton belül, mely szerepet játszik annak fejlődésében, ami új target lehet az endokrin kezelésben, az ösztrogén-negativitás,

de magas tumoron belüli aromatázszint esetében. A harmadik említésre méltó kutatási irány az antiösztrogénekre (AÖ) és/vagy aromatázinhibitorokra (AI) szerzett rezisztencia mechanizmusa. Itt a szekvenciálisan adott AÖ és AI vagy vice versa, az alterálva adott AÖ és AI, valamint a kombinációs terápiák értékelése adhat a klinikum számára újabb eredményeket majd a jövőben (8, 9, 20).

Antiösztrogén-terápia – avagy miért keresünk alternatívát?

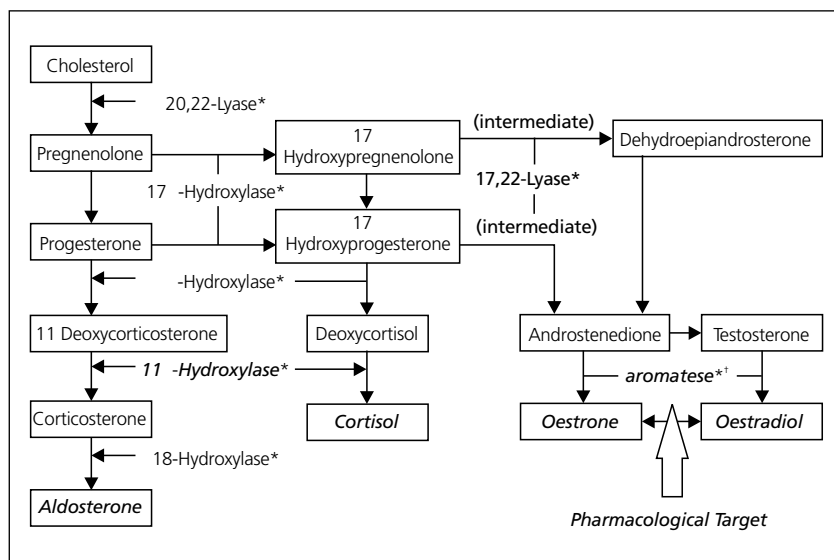
A tamoxifent a 70-es évektől használjuk a klinikumban, ahonnan kiszorította a diethylstilbestrolt. Mellékhatásai 5% alatt vannak, de ebből kiemelendő az endometrium-carcinomát indukáló hatása, parciális ösztrogén szerű hatása, néhányan pedig a retinán kristálydepozitumok felrakódását figyelték meg. Előrehaladott, nem szelektált emlőrákosoknál 30%-os objektív remissziós rátát találtak. Adjuváns alkalmazásakor pedig a relapszus, ill. halálozás relatív rizikóját egyaránt csökkentti, 25 ill. 15%-kal, és csökkenti a kontralaterális emlőrák kialakulásának esélyét is (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1992). A fejlődés hozza azt az érthető törekvést, hogy a tamoxifen jó hatásait még fokozó, de mellékhatásait nem eredményező új gyógyszereket fejlesszenek (1).

Aromatázinhibitorok és -inaktívátorok

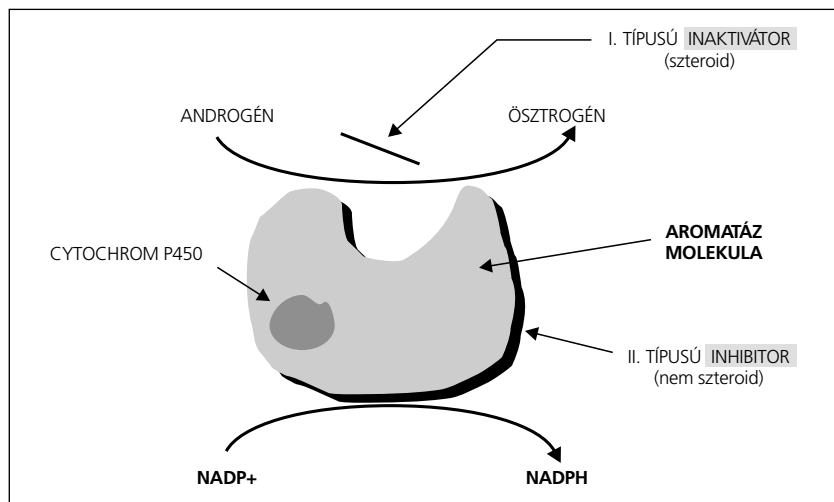
Mint korábban említettük, az emlődaganat ösztrogén jelenlétét igényli növekedéséhez. Az ösztrogén molekuláris bioszintézisének gátlása hatásos lehet tehát a daganat terápiájában. Az ösztrogénszintézis többlépcsős folyamatát az 1. ábra mutatja be. Az első, nem-szteroid típusú aromatázinhibitor melyet a klinikumban alkalmaztak, az aminoglutetimid (AG) volt. Eredetileg anti-konvulzív szernek fejlesztették ki, de annak nem vált be, a mellékvesére gyakorolt gátló hatása miatt, azonban az emlőrák esetében kipróbálták mint kémiai adrenalektómiát (5). Használata nem lett rutinszerű, lévén, hogy gátolja a mineralokortikoid- és glükokortikoid-szintézist is, ezért a beteg szubsztitúcióra szorult. Az igazi átörést a szelektív aromatázgátlók jelentették, melyek az androgén-ösztrogén konverziót gátolják. Az aromatáz egy citokróm P-450 hemoprotein, mely az androsztendiont és tesztoszteront 3 hidroxilációs lépcsőben ösztronná és ösztradiollá alakítja át.

Úgy tűnik, hogy a P-450 aromatáz külön gén-családnak tartozik, melyet CYP19-nek neveznek (17). Az első szelektív, szteroid típusú aromatázinhibitor a formestan volt. Előkezelt, áttétes posztmenopauzában lévő emlőrákos nőknél az objektív válaszára 20–30% (20). Napjainkban alkalmazása visszaszorult, ennek részben az az oka, hogy csak intramuscularisan adható, részben pedig az új, hatékonyabb készítmények megjelenése. Az aromatázinhibitorok és -inaktívátorok közötti különbséget segít megérteni a 2. ábra.

1. ábra. Az ösztrogén szintézise



2. ábra. Az aromatázinhibitorok/inaktívátorok hatásmechanizmusa



Az ún. szteroid típusú, vagy I. típusú, suicid elven működő gátlók az aromatázinaktivátorok. Szerkezetükben nagyon hasonlítanak az androgénhez (3. ábra). Az aromatáz enzim szubsztrát-kötő helyéhez kötődve kompetitív módon gátolják az androgén szubsztrátot. Az enzimet stabilizálják, nem jön létre proteolízis, és paradox módon az enzimszint megnő a szövetben – ugyanakkor az enzim irreverzibilisen inaktíválódik. A II. típusú, avagy nem-szteroid típusú inhibitorok magas aktivitással kötődnek az aromatáz enzim aktív kötéshelyéhez meggátolva a $\text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}$ elektrontranszportot. Az aromatázinaktivátorokat és -inhibitorokat az 1. táblázat mutatja be (9, 11, 16).

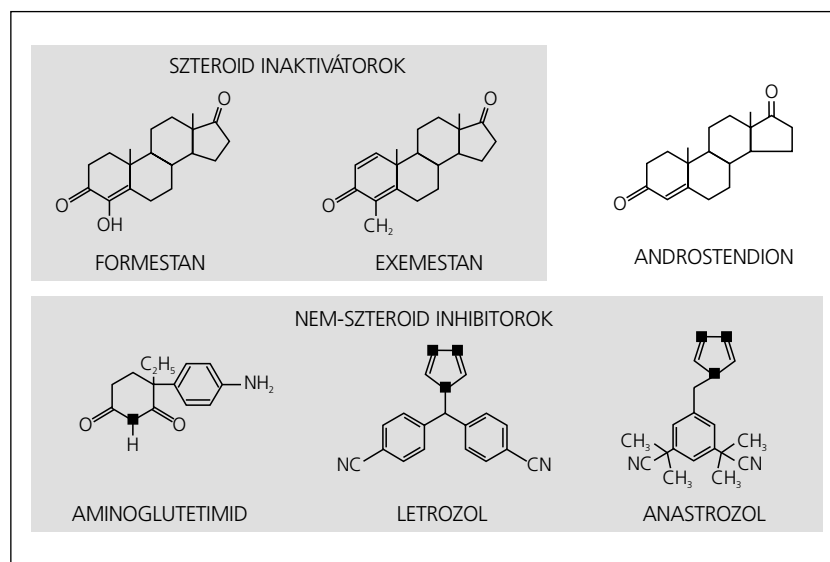
Aromatázexpresszió az emlőben – intratumorális aromatázgátlás?

A menopauza kialakulása után az ösztrogén szintézise a zsírszövetben, izomban, májban, a hajfollikulusaiban, azaz extragonadális szövetekben történik, de a legfontosabb szerepet az első két szövet játssza. Míg a posztmenopauzában lévő nők szérumban a keringő ösztrogénszintje alacsony, a koncentráció a premenopauzásokhoz hasonlóan 4–6-szoros lehet az emlőjükben (19). Ez azt jelenti, hogy az emlődaganat képes lokálisan a saját növekedéséhez szükséges ösztrogént termelni. Kimutatták, hogy az aromatizáció leginkább a tumor epitheliális sejtjeiben zajlik. A kérdést úgy is feltehetjük, vajon mennyire tudja gátolni a kezelés az emlőtumor aromatázaktivitását, hiszen a szérumban ösztrogénszintje minden aromatázinhibitorral kezelt nő esetében alacsony. A válasz azért is nehéz, mert a legtöbb vizsgálatban olyan nők vesznek részt, akik már tamoxifenszedés után relaptáltak, így a hormonszenzitivitás avagy gyógyszerrezisztencia nehezen vizsgálható. Az intratumorális aromatázaktivitást egérkísérletekben vizsgálták. Az MCF-7ca egérbe transzfektált humán emlőrák tumor nem csupán a tumor növekedéséhez elegendő ösztrogén szintézisére képes, hanem az ovariektomizált állatokban az uterus súlyát a nem kasztrált állatokéhoz hasonló szinten képes tartani. Letrozole kezeléssel csökkent az ösztrogénszint, és az uterus súlya is a kontroll csoporthoz képest ($P < 0,01$). A tamoxifennel kezelt egerek méhe nem mutatott szignifikáns változást, ami a tamoxifennel az uterusra gyakorolt esetleges ösztrogénszerű hatásával magyarázható. Érdekes, hogy az antiösztrogén és AI-k együttes alkalmazása nem jelentett olyan súlycsökkenést, mint az AI egyedüli alkalmazása, ami persze mindjárt felveti a kérdést, van-e a kombinált kezelésnek értelme a humán gyógyászatban (22)? Az intratumorális aromatázaktivitás gátlásáról beszélve azonban felmerül a primer hormonterápia lehetősége. 1999-ben az ASCO-n számoltak be arról a fázis I vizsgálatról, ahol lokálisan kiterjedt emlőrákban vizsgálták RIA módszerrel a plazma, és magas szenzitivitású és teljesítményű liquid-kromatográfradio-immunassay (HPLC-RIA) módszerrel a tumorszövet ösztrogénszintjét a kezelés előtt (bi-

opsziás szövetben) és 15 hét anasztrozol terápia után. A vizsgálat bizonyította az emlőtumorszövet magas ösztrogéntartalmát a posztmenopauzás nőknél. A szöveti ösztrogénszint csökkenését mérték a terápia után a műtét során nyert tumormintákban (6).

Az elmúlt 3 évben 4 új gyógyszer jelent meg az endokrin kezelés palettáján, melyek alkalmassak tamoxifenkezelés után az áttétes emlőrák kezelésére. Ezek az anasztrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®), vorozol (Rivizor®) – mely végül nem került klinikai alkalmazásra –, és exemestan (Aromasin®). Az első 3 nem-szteroid típusú inhibitor, a negyedik szteroid típusú inaktívátor. Természetesen annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy melyik a legjobb, még várat magára. A nem szteroid inhibitorokról Hamilton és Picart (7) írt összefoglalót, hangsúlyozva, hogy nem áll kellő adat még rendelkezésre. Kifogásolták, hogy az egyes vizsgálatok végpontjai között eltérések voltak. Az endokrin kezeléseket sikerességét mérték az ún. teljes sikerességi rátával ($\text{CR} + \text{PR} + \text{NC} \geq 24$ hét), vagyis megkísérelték az RR-t a 6 hónapot elérő progressziómentes idővel kombinálni. Ezt azonban nem minden esetben vizsgálták, így viszont értékes adatok vesztek el azokról a betegekről, akik reagáltak a kezelésre, de 6 hónapon belül progrediált a betegségük. A szerzők hatékonyabbnak tartották volna a kezeléseket lemérésére a 6 hónapot elérő PFS megadását. Megemlítik, hogy csak az L vs AG vizsgálat volt kettős-vak. Eltérő volt a betegek követése is (TTP? TTF?).

3. ábra. Az aromatázgátlók szerkezete



1. táblázat. Az aromatázgátlók családfája

Generáció	Nem-szteroid inhibitor	Szteroid inaktívátor
Első	Aminoglutetimid	
Második	Fadrozol	Formestan
Harmadik	Anasztrozol Letrozol Vorozol	Exemestan

Az aminoglutetimiddel történő összevetésnél tamoxifen (akár adjuváns, akár primer) kezelés után kialakult metasztatikus betegségben vizsgálták a letrozol (L) és aminoglutetimid (AG), hatásosságát (A vs AG ill.¹ EXE vs AG összehasonlításról nincs adat). A letrozol szignifikánsan jobb az AG-nél a TTP, TTF és OS és a toxicitás vonatkozásában. Miután a vorozol nem került a klinikumba, vizsgálatait nem részletezzük.

A megestrol-acetáttal (MA) való összehasonlítások során a túlélés vizsgálatát nehezítette, hogy A vs MA vizsgálat zajlott Észak-Amerikában, Európában, Afrikában és Dél-Afrikában. A statisztikai feldolgozás nehézkes volt. Szignifikáns volt a különbség az A javára az OS és toxicitás terén. Az L esetében azonban tisztán ábrázolódtott megfelelőbb hatásossága az MA felett, szignifikánsan jobb volt az RR, válasz időtartama, TTF és toxicitás összevetésekor. Sajnálatos, hogy nem volt egységes az életminőség mérése a vizsgálatokban, noha az endokrin kezeléseknél ez sarkalatos pont kellene, hogy legyen. Az EXE vs MA vizsgálatban szignifikánsan jobb az átlagos TTP, és átlagos túlélési idő az EXE javára (13).

Ezen vizsgálatok (2. táblázat) áttekintése alapján elmondható, hogy a 2. aromatazinaktivátor adekvát másodikvonalbeli kezelést jelent átütés emlőrákban.

A várható válaszráta 10–24%, és közel 24 hónap a teljes túlélés. Előnyük, hogy naponta csak egyszer kell adagolni, és mellékhatásprofiljuk a beteg számára jól tolerálható.

Az inaktivátorok és inhibitorok hatásmechanizmusában lévő különbség azt is lehetővé teszi, hogy a 3. generációs nem szteroid inhibitorok utáni progresszió esetében a 3. generációs szteroid inaktivátor terápiás haszonnal járjon. (EXE-t adva 3. vonalbeli kezelésként nem-szteroid inhibitorok utáni progresszió esetében a teljes válaszráta 7%, a klinikai eredményesség rátája pedig 23% lett).

2. táblázat.

Aromatazininhibitorok vs megestrol-acetát vagy aminoglutetimid: lekötött randomizált kísérletek eredménye

	Exemestan vs megestrol-acetát (11)	Anasztazol 1 mg vs megestrol-acetát (7, 8)	Letrozol 2,5 mg vs megestrol-acetát (9)	Letrozol 2,5 mg vs aminoglutetimid 250 mg bid (10)
Betegszám	366 vs 403	263 vs 253	174 s 189	185 vs 178
CR + PR %	15 vs 12	10 vs 8	24 vs 16*	20 vs 12
CR + PR + SD >24 wk, %	37 vs 35	42 vs 34	33 vs 32	36 vs 29
PD %	35 vs 36	54 vs 54	53 vs 56	57 vs 62
Medián TTP, hónap	4,7 vs 3,8*	4,9 vs 4,9	5,6 vs 5,5	3 vs 3
Medián túlélés, hónap	Nem érte el vs 28*	27 vs 23*	25 vs 22	28 vs 20

• Statisztikai szignifikancia
• CR: komplett válasz, PD: progresszív betegség, PR: részleges válasz, SD: stabil betegség, TTP: progresszióig eltelt idő.

Irodalom

- Baum M. Tamoxifen – the treatment of choice. Why look for alternatives. Br J Cancer 78:1-4, 1998
- Beaton GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 2:104-107, 1896
- Brodie A, Lu Q, Long B. Aromatase and its inhibitors. J Steroid Biochem Molec Biol 69:205-210, 1999
- Cocconi G. New generation of aromatase inhibitors: prospects of a major advantage for patients. Ann Oncol 7:433-437, 1996
- deJong Chr P, Blijham GH. New aromatase inhibitors for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Nether J Med 55:50-58, 1999
- Geisler J, Bernsten H, Ottestad L, et al. Comparison of the effects of neoadjuvant „Arimidex” (anastrozole) on plasma and intratumour tissue oestrogen levels in postmenopausal breast cancer patient. Breast 8:24, 1999
- 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 of Oncol 10:377-384, 1999
- Harvey H. Aromatase inhibitors in clinical practice: current status and look to the future. Seminars Oncol 7:433-437, 1996
- Harvey H. Aromatase inhibitors in clinical practice: current status and look to the future. Seminars Oncol 23:33-38, 1996
- McGuire WL. An update on estrogen and progesterone receptor in prognosis for primary and advanced breast cancer. In: S Iacobelli, RJB King, HR Lidner, ME Lippmann (Eds.) Hormones and Cancer, Raven Press, New York, 1980, pp.337-344
- Miller WR. Preclinical studies of aromatase inhibitors and inactivators. 23rd ESMO Satellite Symposium Book pp2-5
- Osborne CK, Elledge RM, Fuqua SAW. Estrogen receptors in breast cancer therapy. Sci Med 3:32-41, 1996
- Piccart M. Third generation aromatase inhibitors and inactivators in breast cancer. 23rd ESMO, Satellite Symposium: Aromatase inhibitors and inactivators in breast cancer – education book pp.15-17
- Rose C, Mouridsen HT. Endocrine therapy of advanced breast cancer. Acta Oncol 27:721-728, 1988
- Santen RJ, Manni A, Harvey H, et al. Endocrine treatment of breast cancer in women. Endocr Rev 11: 221-265, 1990
- Santen RJ. Differences between aromatase inhibitors and inactivators. ECCO 10, 1999 from Breast Cancer Hormonal Therapies abstract book pp3-4
- Shilling AD, Carlson DB, Williams DE. Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, as a model for aromatase inhibition. J Steroid Biochem Molec Biol 70:89-95, 1999
- Szokolczai I. Az emlőrák hormonkezelése 1999 kézirat
- Wiseman R, Karen LG. Formestane. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of postmenopausal breast cancer. Drugs 4: 292-306, 1996
- Szyczak J, Milewicz A, Thijssen JHH, et al. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. Steroids 63:319-321, 1998
- Yue W, Anten RJ. Aromatase inhibitors: rationale for use following antiestrogen therapy. Semin Oncol 23:21-27, 1996
- Yue W, Zhou D, Chen S, et al. A new nude mouse model for postmenopausal breast cancer using MCF-7 cells transfected with the human aromatase gene. Cancer Res 54:5092-5095, 1994

1 RR = válaszráta; PFS = progressziómentes túlélés; CR = komplett remisszió; TTP = progresszióig eltelt időtartam; PR = parciális remisszió; EXE = exemestan; NC = nincs változás, stabil betegség