

Κεφάλαιο 57

Εκλεκτικοί τροποποιητές των ορμονικών υποδοχέων

Ε. Ευδάκης

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ως γνωστόν, τα οιστρογόνα αποτελούν σημαντικότετους για τη φυσιολογία του οργανισμού παράγοντες. Ο πρωταρχικός τους ρόλος συνίσταται στην ανάπτυξη, διαφοροποίηση και λειτουργία των ιστών του αναπαραγωγικού συστήματος, περιλαμβανομένων των μαστών, της μήτρας, του κόλπου και των ωοθηκών στις γυναίκες και των όρχεων, της επιδιδυμίδας και του προστάτη στους άνδρες.

Επιπλέον, συμβάλλουν στη διατήρηση της οστικής μάζας, στην παραγωγή παραγόντων της πήξης και άλλων πρωτεϊνών του ορού καθώς και στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και του τόνου των αγγείων. Στον εγκέφαλο επάγουν την απελευθέρωση των γοναδοτροφινών, ρυθμίζουν την ψυχική διάθεση και συμπεριφορά και, πιθανά, επιβραδύνουν την έναρξη και εξέλιξη της νόσου του Alzheimer.¹ Στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες τα οιστρογόνα εκκρίνονται σε μεγάλα ποσά από τις ωοθήκες, ενώ στις μετεμμηνόπαυσιακές παράγονται από τη μετατροπή των ανδρογόνων, που σχηματίζονται στα επινεφρίδια και τις ωοθήκες, σε οιστρογόνα, με την επίδραση του ενζύμου αρωματάση. Η μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα λαμβάνει χώρα σε πολλούς φυσιολογικούς ιστούς, όπως στο λιπώδη ιστό, τους μυς, το ήπαρ και τον

εγκέφαλο, καθώς και στα νεοπλασματικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού.¹ Το κυριότερο οιστρογόνο στον ορό είναι η 17β-οιστραδιόλη.

Η συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με τα οιστρογόνα χρονολογείται από το 1896, όταν ο Beatson G. διαπίστωσε ότι η αφαίρεση των ωοθηκών σε προεμμηνόπαυσιακές ασθενείς ακολουθείται από υποχώρηση της μεταστατικής νόσου.² Το 1952 οι Huggins C. και Bergental D. ανακοίνωσαν την ανταπόκριση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνόπαυσιακές ασθενείς στη χειρουργική αφαίρεση των επινεφριδίων,³ ενώ ένα έτος αργότερα, οι Luft R. και Olivecrona H. δημοσίευσαν την ύφεση της μεταστατικής νόσου, επίσης σε μετεμμηνόπαυσιακές ασθενείς, μετά από χειρουργική αφαίρεση της υπόφυσης.⁴ Τα επόμενα χρόνια, πλήθος εργαστηριακών, επιδημιολογικών και κλινικών μελετών απέδειξαν τον καθοριστικό ρόλο των οιστρογόνων στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.⁵

Τα οιστρογόνα θεωρείται ότι προάγουν την νεοπλασματική ανάπτυξη αφενός μέσω αύξησης των παραγόντων που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (όπως ο TGF-α) και αφετέρου μέσω μείωσης των παραγόντων που τον αναστέλλουν (όπως ο TGF-β).^{5,6} Επιπρόσθετα, αναστέλλουν την απόπτωση μέσω αύξησης της έκφρασης του αντι-αποπτωτικού γονιδίου bcl-2.⁶

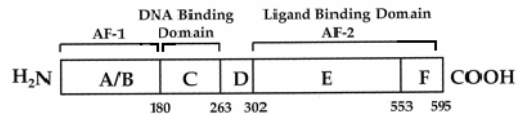
Αρκετά νωρίς, ήδη από το 1900, διαπιστώθηκε ότι μόλις το ένα τρίτο του συνόλου των προεμμηνοπαυσιακών ασθενών με καρκίνο του μαστού ανταποκρίνονται στη χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών.⁷ Παρόμοιο ποσοστό ανταπόκρισης προσέφερε η χορήγηση ανδρογόνων ή υψηλών δόσεων οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Ο λόγος της διαφορετικής αυτής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού στους ορμονικούς χειρισμούς παρέμενε ανεξιχνίαστος έως τα μέσα της δεκαετίας του 1960, οπότε διαπιστώθηκε ότι η βιολογική δράση των οιστρογόνων ασκείται μέσω της ειδικής και με υψηλή συγγένεια σύνδεσής τους με μια συγκεκριμένη ενδοκυτταρική πρωτεΐνη, τον υποδοχέα των οιστρογόνων (estrogen receptor-ER).

Ο ER αποκαλύφθηκε αρχικά στη μήτρα πειραματόζωων⁸ και αργότερα σε μια ποικιλία ενδοκρινικών και μη ιστών των γυναικών, όπως στο φυσιολογικό ιστό του μαστού, τη μήτρα, τον κόλπο, τον υποθάλαμο και την υπόφυση.⁹ Ο ER εκφράζεται στο 54-77% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού.⁹ Η αποκάλυψη του ER προσέφερε τη δυνατότητα πρόβλεψης της απάντησης της νόσου στις ορμονικές παρεμβάσεις. Πράγματι, όπως απέδειξαν πολλές μελέτες που διεξήχθησαν στις αρχές της δεκαετίας του 1970, η ανταπόκριση στους ορμονικούς χειρισμούς σχετίζεται με την παρουσία ER στα νεοπλασματικά κύτταρα: όγκοι θετικοί σε ER εμφανίζουν υψηλές πιθανότητες ανταπόκρισης ενώ, αντίθετα, όγκοι αρνητικοί σε ER σπανιότατα ανταποκρίνονται σε οποιαδήποτε ορμονική παρέμβαση.

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι ERs, που αποτελούν μέλη μιας μεγάλης οικογένειας ενδοπυρηνικών πρω-

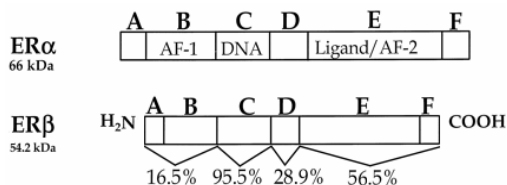
τεϊνών-υποδοχέων, ρυθμίζουν τη μεταγραφή μιας ποικιλίας γονιδίων που εμπλέκονται, άμεσα ή έμμεσα, στην ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, τη διήθηση, την αγγειογένεση και την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού.^{10,11}



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση του ERα.

Ο υποδοχέας των οιστρογόνων περιλαμβάνει δύο υποτύπους, τον α και τον β. Ο ERα αναγνωρίστηκε το 1966,⁸ αποτελείται δε από 595 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 66 kDa, και το γονίδιό του εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6, στη θέση 6q25.1 (εικόνα 1).^{6,12} Ο ERα περιλαμβάνει 6 διαφορετικά, από λειτουργική άποψη, τμήματα. Το τμήμα A βρίσκεται στο αμινοτελικό άκρο του μορίου του υποδοχέα και μαζί με το γειτονικό του B τμήμα συνιστούν την αμινοτελική λειτουργία ενεργοποίησης 1 (Activation Function 1, AF-1). Το τμήμα C συνιστά την περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα με το DNA ενώ το τμήμα D συμβάλλει στην ενδοπυρηνική εντόπιση του υποδοχέα. Τα τμήματα E και F περιλαμβάνουν την περιοχή σύνδεσης με τον ειδικό προσδέτη (ligand), την περιοχή που εμπλέκεται στο σχηματισμό ομοδιμερών ή ετεροδιμερών με τον ERβ, καθώς και την καρβοξυτελική λειτουργία ενεργοποίησης 2 (AF-2).^{10,12} Ο υπότυπος ERβ αποκαλύφθηκε το 1996,¹³ και η δομή του είναι παρόμοια με εκείνη του ERα, με βραχύτερα όμως τμήματα A/B και F. Αποτελείται από 530 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 54,2 kDa, και το γονίδιό του εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 14q.¹⁴ Αν και η συνολική ομολογία σε αμινοξέα μεταξύ των δύο

υποτύπων είναι 47%, ωστόσο είναι ιδιαίτερα υψηλή στην περιοχή της σύνδεσης των υποδοχέων με το DNA και στην περιοχή της σύνδεσης με την ορμόνη, 95,5% και 56,5%, αντίστοιχα (εικόνα 2). Ο ERβ συνδέεται στην ίδια περιοχή του DNA στην οποία συνδέεται και ο ERα. Η δραστηριότητα της AF-2 του ERβ είναι παρόμοια εκείνης του ERα, ωστόσο, η δραστηριότητα της AF-1 είναι κατά πολύ ασθενέστερη από την αντίστοιχη του ERα.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση του ERα και του ERβ.

Στους πλείστους ιστούς εκφράζονται αμφότεροι οι ERs, όχι όμως πάντα στον ίδιο βαθμό και όχι αναγκαστικά στο ίδιο κύτταρο.^{11,15} Ο μαστός, η μήτρα, τα οστά, η καρδιά, το ήπαρ, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το ουροποιογεννητικό σύστημα καθώς και τα νεοπλασματικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού εκφράζουν και τους δύο υπότυπους ERs, ενώ το έντερο και τα αιμοφόρα αγγεία εκφράζουν αποκλειστικά ERβ. Περίπου το 65% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού είναι θετικοί για τον ERα, 70% ως 80% είναι θετικοί για τον ERβ, ενώ από τους ERα αρνητικούς όγκους το 17% έως 40% είναι θετικοί για τον ERβ.^{6,11} Η λειτουργία του ERβ είναι διαφορετική και, σε κάποιες περιπτώσεις, αντίθετη από εκείνη του ERα.

Ο ERβ διαδραματίζει δευτερεύοντα ρόλο στη ρύθμιση των οιστρογονοεξαρτώμενων γονιδίων σε καρκίνο του μαστού, που επιτελείται βασικά μέσω του ERα, ωστόσο εμπλέκεται στην βιολογική

δράση των αντιοιστρογόνων.^{15,16} Συγκεκριμένα, όγκοι με χαμηλά επίπεδα ERβ είναι συνήθως ανθεκτικοί στην ταμοξιφαίνη. Η ταμοξιφαίνη στερείται αγωνιστικής δράσης προς τον ERβ, ωστόσο η ανταγωνιστική της δράση προς αυτόν είναι μεγαλύτερη της αντίστοιχης προς τον ERα.^{6,11}

Ο ER ανευρίσκεται, υπό αδρανή μορφή, εντός του πυρήνα, συνδεδεμένος με ποικίλες ουσίες οι οποίες «αποκρύπτουν» τη θέση σύνδεσής του με το DNA.^{6,17} Μετά τη σύνδεση του ER με τον ειδικό προσδέτη-οιστρογόνο λαμβάνει χώρα η ενεργοποίησή του, που περιλαμβάνει την αποσύνδεση της πρωτεΐνης 90 του θερμο shock (heat shock protein-90) και άλλων μικρομοριακών και μεγαλομοριακών ουσιών, την φωσφορυλίωση και την τροποποίηση της διαμόρφωσής του. Στη συνέχεια, τα ενεργοποιημένα πλέον συμπλέγματα ER/ορμόνης σχηματίζουν διμερή τα οποία συνδέονται με ειδικές αλληλουχίες του DNA, τα στοιχεία ανταπόκρισης στα οιστρογόνα (Estrogen Response Elements – EREs), τα οποία εντοπίζονται στον υποκινητή (promotor) των ελεγχόμενων από τα οιστρογόνα γονιδίων.^{11,12,17}

Τα συνδεδεμένα στα ERE διμερή ενώνονται με συν-ρυθμιστικές πρωτεΐνες και από κοινού ρυθμίζουν τη μεταγραφή των οιστρογόνο-ανταποκρινόμενων γονιδίων.¹¹ Κάποιες από αυτές τις πρωτεΐνες συμπεριφέρονται σαν συν-ενεργοποιητές και επάγουν τη μεταγραφή των γονιδίων ενώ άλλες λειτουργούν σαν συν-καταστολείς και αναστέλλουν τη μεταγραφή των γονιδίων.^{6,10,17} Η τελική απάντηση ενός κυττάρου, φυσιολογικού ή νεοπλασματικού, στα οιστρογόνα (ή τα αντιοιστρογόνα) εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από την περιεκτικότητά του

σε συν-ενεργοποιητικές και συν-κατασταλτικές ουσίες καθώς και από τη μεταξύ τους αναλογία. Έτσι, για την αγωνιστική δράση της ταμοξιφαίνης στη μήτρα, τον κόλπο, τα οστά, το ήπαρ, το καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα μπορεί να ευθύνεται η σύνδεση, σε αυτούς τους ιστούς, συν-ενεργοποιητών στο σύμπλεγμα ER/ταμοξιφαίνης.^{12,18} Συνήθως, στο σύμπλεγμα ER-οιστρογόνο προσελκύνονται και συνδέονται συν-ενεργοποιητές ενώ στο σύμπλεγμα ER/ταμοξιφαίνη συνδέονται συν-καταστολείς.

Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα σε νεοπλασματικά κύτταρα που υπερεκφράζουν HER-2, το σύμπλεγμα ER/ταμοξιφαίνη μπορεί να συνδέεται κατά προτίμηση με συν-ενεργοποιητές (όπως την AIB1-amplified in breast cancer 1 protein) και όχι με συν-καταστολείς, με αποτέλεσμα τη μετατροπή της δράσης της ταμοξιφαίνης από οιστρογόνο-ανταγωνιστική σε οιστρογόνο-αγωνιστική, που εκδηλώνεται κλινικά σαν αντίσταση του όγκου στην ταμοξιφαίνη.¹²

Η βιολογική συμπεριφορά των οιστρογόνων και των αντιοιστρογόνων καθορίζεται επίσης από τον υπότυπο του ER και το είδος του υποκινητή του γονιδίου-στόχου. Το σύμπλεγμα οιστρογόνου/ERβ εμφανίζει ανταγωνιστική οιστρογονική δράση όταν συνδέεται με γονίδια τα οποία έχουν υποκινητή τύπου AP-1 (Activating Protein 1) και αγωνιστική οιστρογονική δράση όταν συνδέεται με γονίδια τα οποία έχουν υποκινητή τύπου ERE.

Παρόμοια, το σύμπλεγμα ταμοξιφαίνης/ERβ παρουσιάζει μερική αγωνιστική οιστρογονική δράση όταν συνδέεται με γονίδια τα οποία έχουν υποκινητή τύ-

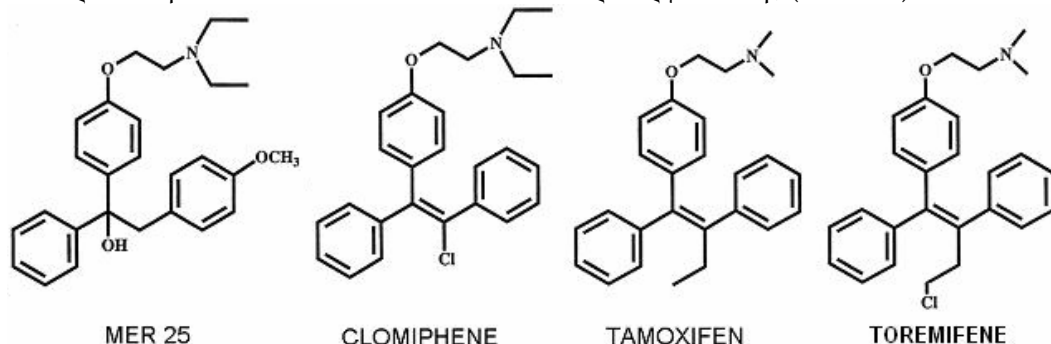
που AP-1 και ανταγωνιστική οιστρογονική δράση όταν συνδέεται με γονίδια τα οποία έχουν υποκινητή τύπου ERE.¹¹

Η ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής πραγματοποιείται με τη συνεργασία των AF-1 και AF-2, η λειτουργική ακεραιότητα των οποίων είναι απαραίτητη για την εκδήλωση της μέγιστης οιστρογονικής διέγερσης. Η μεταγραφική δραστηριότητα της AF-2 ενεργοποιείται μέσω της σύνδεσής της με τα οιστρογόνα, ενώ η μεταγραφική δραστηριότητα της AF-1 ρυθμίζεται κυρίως από αυξητικούς παράγοντες που δρουν μέσω της οδού MAPK (mitogen-activated protein kinase).^{6,19} Η ταμοξιφαίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση της AF-2 αλλά όχι της AF-1, ενώ άλλα αντιοιστρογόνα, όπως η raloxifene, η arzoxifene και η acolbifene αναστέλλουν την ενεργοποίηση αμφοτέρων των AFs και, κατά συνέπεια, παρουσιάζουν μικρότερη αγωνιστική οιστρογονική δράση.^{6,15}

Εκτός από την κλασική αυτή οδό ενεργοποίησης των ERs υπάρχουν και άλλες, εναλλακτικές οδοί, με ιδιαίτερη κλινική σημασία. Σε πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε η παρουσία ERs στην κυτταρική μεμβράνη και το κυτταρόπλασμα νεοπλασματικών κυττάρων του μαστού, ενδοθηλιακών και νευρικών κυττάρων, καθώς και κυττάρων των οστών και της μήτρας, οι οποίοι εμπλέκονται σε έναν ιδιαίτερο τύπο κυτταρικής αντίδρασης στα οιστρογόνα και τα αντιοιστρογόνα.²⁰

Η σύνδεση των ERs της μεμβράνης με τα οιστρογόνα ή τα αντιοιστρογόνα οδηγεί σε ενεργοποίηση των υποδοχέων αρκετών αυξητικών παραγόντων και σε αυξημένη βιολογική δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης και ποικίλων κινασών, με αποτέλεσμα τη φωσφορύλωση και ενεργοποίηση των πυρηνικών

ERs και των συν-ρυθμιστικών τους ουσιών.^{11,20} Όπως ακριβώς με τους πυρηνικούς ERs, η βιολογική απάντηση των μεμβρανικών ERs στα οιστρογόνα και τα αντιοιστρογόνα ποικίλει ανάλογα με τον ιστό, τον υπότυπο του υποδοχέα και τον προσδέτη.



Εικόνα 3. Χημική δομή των MER 25, κλομιφαίνης, ταμοξιφαίνης και τορεμιφένης

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)

1. Τριφαινυλαιθυλένια (Triphenylethylenes)	Ταμοξιφαίνη, Τορεμιφένη, Δρολοξιφένη, Ιντοξιφένη, TAT-59, GW 5638	
	Βενζοθειοφαίνια (Benzothiophenes)	Ραλοξιφένη, Αρζοξιφένη
2. Άλλοι μή-στεροειδείς SERMs	Ναφθαλίνια (Naphthalenes) Βενζοπυράνια (Benzopyrans)	Λαζοξιφένη, LY 326,315 EM-800 (Ακολμπιφένη), EM-652, ERA-923
	3. Στεροειδείς SERMs	ICI 164,384, ICI 182,780 (Faslodex), RU 58668, SR 16234

Μετά από σύντομο χρονικό διάστημα παρασκευάστηκαν δύο παράγωγα του τριφαινυλαιθυλενίου, η κλομιφαίνη και η ταμοξιφαίνη. Η κλομιφαίνη επάγει την ωορρηξία και χρησιμοποιήθηκε στην γυναικολογία, ενώ η ταμοξιφαίνη έμελλε να αποτελέσει το σημαντικότερο ορμονικό παράγοντα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Η αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης αλλά και η αναγνώριση των ανεπιθύμητων ενεργειών της έστρεψαν την έρευνα στην αναζήτηση αντιοιστρογονικών ουσιών με διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες.

Κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών

ΑΝΤΙΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ - SERMS

Το πρώτο μή-στεροειδές αντιοιστρογόνο, η MER 25 (ethamoxytriphetol) περιγράφηκε από τον Lerner L. και συν το 1958, η κλινική της όμως εφαρμογή παρεμποδίστηκε εξαιτίας των σοβαρών παρενεργειών της (εικόνα 3).²¹

των παραγόντων, περιλαμβανομένης και της ταμοξιφαίνης, αποτελεί η ποικιλομορφία των βιολογικών τους επιδράσεων στους διάφορους ιστούς, που μπορεί να κυμαίνονται από αμιγώς αντιοιστρογονικές έως αμιγώς οιστρογονικές.^{18,19} Αυτό σημαίνει ότι η σύνδεσή τους με τους ERs οδηγεί είτε σε αναστολή της οιστρογονικής δραστηριότητας (π.χ. αντινεοπλασματική δράση στον καρκίνο του μαστού) είτε, αντίθετα, σε οιστρογονικού τύπου κυτταρική διέγερση (π.χ. οιστρογονική δράση της ταμοξιφαίνης στη μήτρα). Εξαιτίας αυτής της ιδιαίτερης για κάθε ιστό δράσης τους ονομάζονται συνολικά Εκλεκτικοί Τρο-

ποποιητές των Οιστρογονικών Υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs).

Τα αντιοιστρογόνα ή SERMs διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες (πίνακας 1). Η πρώτη περιλαμβάνει τα μη-στεροειδή παράγωγα του τριφαινυλαιθυλενίου, η δεύτερη διάφορα άλλα μή-στεροειδή αντιοιστρογόνα και η τρίτη τα στεροειδή αντιοιστρογόνα. Τα μή-στεροειδή αντιοιστρογόνα των δύο πρώτων ομάδων εμφανίζουν μικτές ανταγωνιστικές/αγωνιστικές οιστρογονικές δράσεις ενώ τα στεροειδή αντιοιστρογόνα στερούνται αγωνιστικής οιστρογονικής δραστηριότητας.

ΤΑΜΟΞΙΦΑΙΝΗ

Χημική δομή και κλινική ανάπτυξη της ταμοξιφαίνης

Η ταμοξιφαίνη, με χημικό τύπο [Z]-2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethylethanamine, συνιστά ένα trans ισομερές παράγωγο του τριφαινυλαιθυλενίου (εικόνα 3). Η σύνθεσή της πραγματοποιήθηκε το 1966 στη Μεγάλη Βρετανία στα πλαίσια ενός προγράμματος ανάπτυξης αντισυλληπτικών φαρμάκων, στις κλινικές όμως μελέτες που ακολούθησαν διαπιστώθηκε ότι επάγει την ωρρηξία.²²

Η πρώτη αναφορά για την αντινεοπλασματική της δράση έγινε το 1971 από τον Cole M. και συν²³ και δύο χρόνια αργότερα έλαβε έγκριση από την Committee on the Safety of Medicine της Μεγάλης Βρετανίας για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Τα επόμενα χρόνια τεκμηριώθηκε η αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής της χορήγησης σε ασθενείς με πρόωμη νόσο, πρόσφατα δε της προφυλακτικής της χρησιμοποίησης σε γυναίκες με υ-

ψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Φαρμακολογία της ταμοξιφαίνης

Η φαρμακολογία της ταμοξιφαίνης, όπως και των άλλων μη-στεροειδών SERMs, είναι σύνθετη και εν μέρει παράδοξη αφού, εκτός από τις κύριες αντιοιστρογονικές τους ιδιότητες εκδηλώνουν και αγωνιστικές οιστρογονικές δράσεις. Η βιολογική συμπεριφορά της ταμοξιφαίνης εξαρτάται από το είδος του οργανισμού, τον ιστό, την ηλικία και το λόγο της συγκέντρωσής της προς τη συγκέντρωση των οιστρογόνων.^{12,18,19}

Στα κοτόπουλα παρουσιάζει αμιγώς αντιοιστρογονική δράση ενώ στον ποντικό και τον άνθρωπο εμφανίζει τόσο οιστρογονική όσο και αντιοιστρογονική δραστηριότητα. Καθ' υπερβολή αντιοιστρογονική δράση παρουσιάζει στο μαζικό αδένια και τον καρκίνο του μαστού, μερική οιστρογονική δράση στα οστά, το καρδιαγγειακό και το κεντρικό νευρικό σύστημα, κατεξοχήν δε οιστρογονική δράση στη μήτρα, τον κόλπο και το ήπαρ.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η χορήγηση ταμοξιφαίνης συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της LH και της FSH (που όμως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων), αύξηση των επιπέδων της σφαιρίνης που δεσμεύει τις γεννητικές ορμόνες (sex hormone-binding globulin, SHBG) και της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine-binding globulin, TBG), μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης III, αύξηση της κερατινοποίησης του επιθηλίου του κόλπου και υπερπλασία του ενδομητρίου.^{12,18,24} Τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης συνήθως παραμένουν αμετάβλητα.²⁴ Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει τα επίπεδα

της SHBG και TBG, μειώνει την αντι-θρομβίνη III, αυξάνει συνήθως τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κατά δύο έως τέσσερις φορές, ενώ τα επίπεδα των LH και FSH είτε παραμένουν αμετάβλητα είτε παρουσιάζουν μικρή αύξηση. Διεγείρει τη λειτουργία των ωοθηκών, αλλά στο επιθήλιο του κόλπου και στη μήτρα ασκεί αντιοιστρογονική δράση.^{12,24} Τερατογένεση δεν έχει παρατηρηθεί από τη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Οι βιολογικές επιδράσεις της ταμοξιφαίνης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό και από τη συγκέντρωσή της. Σε *in vitro* μελέτες διαπιστώθηκε ότι η ταμοξιφαίνη, σε χαμηλές συγκεντρώσεις, παρουσιάζει οιστρογονικές επιδράσεις προάγοντας τη σύνθεση των υποδοχέων της προγεστερόνης (PRs) και τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων.¹² Αυτή η συμπεριφορά ερμηνεύει την έξαρση των συμπτωμάτων και των εκδηλώσεων που σχετίζονται με τη νόσο (tumor-flare response) λίγες ημέρες μετά την έναρξη της χορήγησης ταμοξιφαίνης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Φαρμακοκινητική της ταμοξιφαίνης

Η ταμοξιφαίνη κυκλοφορεί σαν κιτρικό άλας, σε δισκία των 10 ή 20mg. Μετά τη χορήγησή της από το στόμα απορροφάται γρήγορα και σε πολύ υψηλό ποσοστό από το γαστρεντερικό σύστημα. Ο μεταβολισμός της λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, όπου υφίσταται απομεθυλίωση και υδροξυλίωση από τα ένζυμα της οδού του κυτοχρώματος P-450 3A, στη συνέχεια δε συνδέεται με γλυκουρονικό οξύ και απομακρύνεται με τη χολή.^{18,25} Σε περιπτώσεις αποφρακτικού ικτέρου αυξάνονται τα επίπεδα της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της στον ορό.

Μικρό ποσοστό της ταμοξιφαίνης, που δεν υπερβαίνει το 11%, αποβάλλεται με τα ούρα.^{18,25}

Ο κύριος μεταβολίτης στον ορό είναι η N-desmethyl-tamoxifen (N-dMT), η συγκέντρωση της οποίας είναι ίση ή και μεγαλύτερη εκείνης της ταμοξιφαίνης. Σε μικρότερες συγκεντρώσεις ανευρίσκονται η N-desdimethyl-tamoxifen, η 4-hydroxy-tamoxifen (4-hT), η 4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen και οι μεταβολίτες Υ και Ε.¹⁸ Η συγγένεια των μεταβολιτών της ταμοξιφαίνης προς τους ERs ποικίλει. Για παράδειγμα, η συγγένεια της N-dMT είναι παρόμοια με εκείνη της ταμοξιφαίνης, η συγγένεια όμως της 4-hT προς τους ERs είναι 25-50 φορές μεγαλύτερη εκείνης της ταμοξιφαίνης. Γενικά, οι υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερη συγγένεια προς τους ERs, σε σχέση με τη μητρική ένωση και, κατά συνέπεια, το πλείστον της βιολογικής δράσης της ταμοξιφαίνης ασκείται μέσω αυτών. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμοξιφαίνης με οξεϊκή μεγεστρόλη ή μεδροξυπρογεστερόνη ή αμινογλουτεθιμίδη μειώνει τα επίπεδα και της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της στον ορό.^{18,19}

Τα μέγιστα επίπεδα της ταμοξιφαίνης στο πλάσμα παρατηρούνται 4-7 ώρες μετά την χορήγησή της από το στόμα, ενώ σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά από θεραπεία 4-6 εβδομάδων. Σταθερά επίπεδα στο πλάσμα του κύριου μεταβολίτη της ταμοξιφαίνης, της N-dMT, επιτυγχάνονται μετά από 8 περιόδους εβδομάδες θεραπείας. Η ταμοξιφαίνη και η N-dMT ανευρίσκονται στο πλάσμα συνδεδεμένες με πρωτεΐνες, κυρίως αλβουμίνη, σε ποσοστό έως και 98%. Τόσο η ταμοξιφαίνη όσο και η N-dMT εμφανίζουν μεγάλο χρόνο ημί-

σειας ζωής στο πλάσμα, που ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 7 και 14 ημέρες, αντίστοιχα. Η ταμοξιφαίνη ανιχνεύεται στον ορό μέχρι και 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της.^{12,25}

Η κατανομή της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της στους διάφορους ιστούς είναι λίαν ικανοποιητική. Συγκεντρώσεις 10-60 φορές υψηλότερες από εκείνες του πλάσματος ανευρίσκονται στο ήπαρ, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, το πάγκρεας, το δέρμα και τα οστά.^{12,25} Η συγκέντρωση της ταμοξιφαίνης στο πλευρικό, το περικαρδιακό και το περιτοναϊκό υγρό προσεγγίζει εκείνη του πλάσματος.^{12,18}

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα, όπως φαινοβαρβιτάλης, διφαινυλνταντοΐνης και καρβαμαζεπίνης, αυξάνει το ρυθμό μεταβολισμού της ταμοξιφαίνης και μειώνει τα επίπεδά της στον ορό.^{12,19} Η ταμοξιφαίνη αυξάνει τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών και μειώνει την κυτταροτοξική δραστηριότητα της μελφαλάνης, της 5-φλουοουρακίλης, της κυκλοφωσφαμίδης και, ίσως, της δοξορουμπικίνης. Σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να αναστρέψει την MDR (multidrug resistance). Τέλος, ο συνδυασμός της ταμοξιφαίνης με χημειοθεραπεία αυξάνει σημαντικά την επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.¹⁸

Μηχανισμός αντινεοπλασματικής δράσης της ταμοξιφαίνης

Η ταμοξιφαίνη και οι μεταβολίτες της συναγωνίζονται τη σύνδεση των οιστρογόνων με τους ERs, με αποτέλεσμα την αναστολή της ευδοωτικής τους δράσης στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων.

Ωστόσο, εκτός από τον κύριο αυτό μηχανισμό, στην αντινεοπλασματική δράση της ταμοξιφαίνης (όπως και των άλλων SERMs) εμπλέκονται και άλλοι, ανεξάρτητοι των ERs, παράγοντες. Η ταμοξιφαίνη μειώνει την cyclin D1 και παρεμποδίζει τη διέλευση των κυττάρων από την G₁ φάση του κυτταρικού κύκλου στη φάση S και, σε μικρότερο βαθμό, από την G₂ φάση στην M.^{11,12} Επιπλέον, επάγει την απόπτωση και τροποποιεί την έκφραση των transforming growth factors (TGFs) α και β, παραγόντων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Όπως αναφέρθηκε ήδη, τα οιστρογόνα αυξάνουν την παραγωγή του TGFα από τα νεοπλασματικά κύτταρα, ο οποίος, μέσω αυτοκρινούς ενεργοποίησης του TGF-R, προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Αντίθετα με τον TGFα, τα μέλη της οικογένειας του TGFβ αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επάγουν τη διαφοροποίηση. Η ταμοξιφαίνη και τα άλλα αντιοιστρογόνα μειώνουν την έκφραση του TGFα και αυξάνουν την έκφραση των TGFβ-1 και TGFβ-2 τόσο στα ER-θετικά όσο και στα ER-αρνητικά νεοπλασματικά κύτταρα, πιθανώς δε στη δράση τους αυτή να οφείλεται η ανταπόκριση ενός μικρού ποσοστού ER-αρνητικών όγκων.^{6,15} Επιπρόσθετα, ο TGF-β που παράγεται από τα κύτταρα του στρώματος ή από τα ER-θετικά νεοπλασματικά κύτταρα σαν απάντηση στην ταμοξιφαίνη, μπορεί να αναστέλλει, μέσω παρακρινούς μηχανισμού, την ανάπτυξη των ER-αρνητικών νεοπλασματικών κυττάρων.

Τέλος, η ταμοξιφαίνη και οι άλλοι SERMs μειώνουν τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα IGF-1 (insulin-like

growth factor 1) στα νεοπλασματικά κύτταρα και καταστέλλουν τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κίνησης C.¹²

Ταμοξιφαίνη και οστά

Αρκετά πρώιμα, οι εργαστηριακές μελέτες και οι μελέτες στα πειραματόζωα απέδειξαν ότι η ταμοξιφαίνη εμφανίζει οιστρογονικές επιδράσεις στον οστίτη ιστό και οδηγεί στη μείωση της οστικής απορρόφησης και την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Στη συνέχεια, οι κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν την ευεργετική επίδραση της ταμοξιφαίνης στον οστικό μεταβολισμό. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ταμοξιφαίνης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμβάλλει στη διατήρηση ή και στη μικρή αύξηση της οστικής μάζας, ενδεχομένως δε και στη μείωση των οστεοπωρωτικών καταγμάτων.^{19,26,27} Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ταμοξιφαίνη παρουσιάζει αντιοιστρογονική δράση στα οστά και μειώνει την οστική μάζα.¹²

Ταμοξιφαίνη και στεφανιαία νόσος

Ως γνωστόν, τα οιστρογόνα ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό των λιπιδίων και τον τόνο των αγγείων. Η μακροχρόνια χορήγηση ενός αντιοιστρογόνου, όπως της ταμοξιφαίνης, θα μπορούσε επομένως να αυξήσει τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει, προφανώς εξαιτίας της οιστρογονικής επίδρασης της ταμοξιφαίνης στα λιπίδια του ορού, που συνεπάγεται μείωση των LDLs και της ολικής χοληστερόλης και αύξηση της σχέσης HDLs:ολικής χοληστερόλης.^{18,24,28} Στις διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά μέσο όρο 13% και των LDLs κατά 19%. Εκτός των ανωτέρω, η ταμοξιφαίνη

μειώνει τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης(α) και της ομοκυστεΐνης, δύο ουσιών που σχετίζονται σαφώς με τις καρδιαγγειακές νόσους.¹²

Σε αρκετές κλινικές μελέτες, όπως και σε μια πρόσφατη μεταανάλυση, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων και των θανάτων από έμφραγμα του μυοκαρδίου με τη χορήγηση ταμοξιφαίνης.^{18,29} Ωστόσο, τα θετικά αυτά στοιχεία δεν αναπαράγονται σε άλλες μελέτες. Για παράδειγμα, στη μελέτη της NSABP P-1, στην οποία χορηγήθηκε προφυλακτικά ταμοξιφαίνη σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, καθώς και στη μετα-ανάλυση των μελετών συμπληρωματικής θεραπείας από την EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborate Group) δεν αναδείχθηκε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στις γυναίκες που έλαβαν ταμοξιφαίνη.^{27,30}

Παρενέργειες της ταμοξιφαίνης

Η ταμοξιφαίνη συγκαταλέγεται μεταξύ των ελάχιστα τοξικών αντινεοπλασματικών παραγόντων, και το ποσοστό των ασθενών που διακόπτουν τη θεραπεία λόγω παρενεργειών δεν υπερβαίνει το 3-5%.³¹ Τα γαστρεντερικά ενοχλήματα είναι σπάνια και ήπιου βαθμού, περιλαμβάνουν δε τις διαταραχές της γεύσης, τη ναυτία και τον έμετο. Σπάνια εμφανίζονται αρθραλγίες, κεφαλαλγία, ζάλη, ευερεθιστότητα, κόπωση, διαταραχές της συγκέντρωσης και του ύπνου, κατακράτηση υγρών, εξανθήματα και λέπτυνση ή μερική απώλεια των τριχών της κεφαλής. Σπανιότερα παρατηρούνται αύξηση της SGOT, της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης, μείωση του ινωδογόνου, λιπώδες ήπαρ ή ηπατίτιδα. Σε μι-

κρό ποσοστό γυναικών παρουσιάζονται διαταραχές του κύκλου, κνησμός του αιδοίου, ξηρότητα του κόλπου ή αύξηση των κολπικών εκκρίσεων. Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας μπορεί να παρατηρηθούν αιματολογικές διαταραχές, όπως λευκοπενία, θρομβοπενία ή αναιμία που, κατά κανόνα, είναι ήπιας βαρύτητας και παροδικές και δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας.^{18,31}

Η συχνότερη παρενέργεια της ταμοξιφαίνης είναι οι εξάψεις, που εμφανίζονται στο 50% των ασθενών. Οι εξάψεις είναι ποικίλης έντασης και βαρύτητας, εμφανίζονται σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και η επίπτωσή τους αυξάνει προοδευτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών. Είναι πλέον συχνές και σοβαρές στις προεμμηνοπασιακές γυναίκες καθώς και στις μετεμμηνοπασιακές με ιστορικό εξάψεων ή λήψης ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Η ταυτόχρονη χορήγηση μικρών δόσεων μεγεστρόλης ή αντικαταθλιπτικών, όπως βενλαφαξίνη, παροξετίνη ή φλουοξετίνη, προσφέρει ανακούφιση σε ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών.^{12,18}

Το 4-7% των ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού εμφανίζουν παροδική έξαρση των συμπτωμάτων και εκδηλώσεων που σχετίζονται με τον όγκο τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη.³¹

Ιδιαίτερα συχνή είναι η αντίδραση αυτή σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους των νεοπλασματικών εστιών, αύξηση του οστικού άλγους, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση των νεοπλασματικών δεικτών, ίσως δε και

υπερασβεστιαμία. Η εμφάνιση του συνδρόμου όχι μόνο δεν συνιστά λόγο διακοπής της θεραπείας αλλά, αντίθετα, αποτελεί ένδειξη ορμονοευαισθησίας του όγκου και θετικής απάντησης στην ταμοξιφαίνη.^{18,31}

Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων ταμοξιφαίνης, άνω των 180mg ημερησίως, προκαλεί αμφιβληστροειδοπάθεια, διαταραχές του κερατοειδούς, οπτική νευρίτιδα και καταρράκτη.

Οι εκδηλώσεις αυτές παρατηρούνται σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσια δόση 30-40 mg. Η χορήγηση 20 mg ημερησίως για διάστημα 2 ετών δεν φαίνεται να προκαλεί οφθαλμικές διαταραχές, ωστόσο η θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συνδυάζεται με ήπιες εκδηλώσεις από τον κερατοειδή και τον αμφιβληστροειδή καθώς και με μέτρια αύξηση της επίπτωσης και των εγχειρήσεων καταρράκτη.^{27,31,32}

Η χορήγηση ταμοξιφαίνης είτε προφυλακτικά σε γυναίκες υψηλού κινδύνου είτε σε ασθενείς με πρώιμο ή προχωρημένο καρκίνο του μαστού συνδυάζεται με σημαντική αύξηση της επίπτωσης των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων, των πνευμονικών εμβολών και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.^{18,27,31}

Στις μελέτες προφυλακτικής χορήγησης ταμοξιφαίνης παρατηρήθηκε αύξηση των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 1,9 και 1,5 φορές, αντίστοιχα.³³ Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφανίζουν οι μετεμμηνοπασιακές γυναίκες καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και χημειοθεραπεία.^{18,30} Η θρομβογένεση αποδίδεται, τουλάχιστον εν μέρει, στη προκαλούμενη από την ταμοξιφαίνη μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης III.¹²

Ταμοξιφαίνη και καρκίνος της μήτρας

Η ταμοξιφαίνη εμφανίζει οιστρογονικές επιδράσεις στη μήτρα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και σε μακροχρόνια χορήγηση προκαλεί πάχυνση του ενδομητρίου, υπερπλασία, ινομύματα, καθώς και καρκίνο του ενδομητρίου. Από την μετα-ανάλυση της EBCTCG διαπιστώθηκε αύξηση κατά 2,58 φορές της επίπτωσης του καρκίνου του ενδομητρίου στις ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφαίνη σε σχέση με εκείνες που έλαβαν placebo.³⁰ Σε απόλυτους αριθμούς αυτό σημαίνει ότι ο επιπλέον κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου σε διάστημα 10 ετών ανέρχεται σε 4 περιπτώσεις ανά 1.000 γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη για 5 έτη. Η πλέον πρόσφατη μελέτη προφυλακτικής χορήγησης ταμοξιφαίνης διαπιστώθηκε αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου κατά 4 φορές στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν ταμοξιφαίνη.²⁷ Παρόμοια, στη μετα-ανάλυση και των τεσσάρων μελετών προφυλακτικής χορήγησης ταμοξιφαίνης διαπιστώθηκε αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου κατά 2,4 φορές στις γυναίκες που πήραν ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια.³³ Η αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου περιορίζεται αποκλειστικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ταμοξιφαίνη αυξάνει επίσης την επίπτωση του σαρκώματος της μήτρας, που συνιστά το 15% του συνόλου των κακοήθων όγκων του οργάνου που εμφανίζονται στις γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη.^{18,33}

Αν και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, ενδεχομένως ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνει ανάλογα με τη διάρκεια της χορήγησης ταμοξιφαίνης. Στη μεταανάλυση της EBCTCG, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκί-

νου του ενδομητρίου ήταν διπλάσιος για τις ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφαίνη για 1-2 έτη και τετραπλάσιος για τις ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφαίνη για 5 έτη, σε σχέση πάντα με τις ασθενείς που έλαβαν placebo.³⁰ Οι περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται σε γυναίκες με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου και με ιστορικό λήψης θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα. Η νόσος είναι συνήθως χαμηλής κακοήθειας και καλής πρόγνωσης: το 80% των περιπτώσεων είναι grade 1 ή 2 και το 82% σταδίου I.^{12,30,33}

Ταμοξιφαίνη και καρκίνος άλλων οργάνων

Το 1995 υποστηρίχθηκε ότι η ταμοξιφαίνη ενδέχεται να αυξάνει την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και του στομάχου κατά 1,9 και 3,2 φορές, αντίστοιχα,³⁴ ωστόσο σε καμία ιδιαίτερη μελέτη αλλά ούτε και στη μετα-ανάλυση της EBCTCG παρατηρήθηκε οποιαδήποτε αύξηση αυτών των νεοπλασιών.

Σε προκλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί η καρκινογενετική δράση της ταμοξιφαίνης στο ήπαρ πειραματοζώων. Η ταμοξιφαίνη συμβάλλει τόσο στην έναρξη (initiation) όσο και στην εξέλιξη (promotion) της καρκινογενετικής διαδικασίας. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, υπεύθυνοι θεωρούνται κάποιοι ενδιάμεσοι μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης που συνδέονται με μακρομόρια των κυττάρων. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι η ταμοξιφαίνη επάγει το σχηματισμό DNA συμπλόκων (DNA adducts) στο ήπαρ πειραματοζώων.^{15,18} Αντίθετα με τα πειραματοζώα, η ταμοξιφαίνη δεν φαίνεται να είναι καρκινογόνος στο ήπαρ του ανθρώπου, αφού δεν διαπιστώθηκε αύξηση του ηπα-

τοκυτταρικού καρκίνου σε καμιά ιδιαίτερη μελέτη αλλά ούτε και στη μετα-ανάλυση της EBCTCG.

Κλινική χρησιμοποίηση της ταμοξιφαίνης

α. Ταμοξιφαίνη σε τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Η ταμοξιφαίνη συνιστά τον πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο παράγοντα στην ενδοκρινική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Συνολικά, το ένα τρίτο των ασθενών με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο ανταποκρίνονται στη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Σε ασθενείς με ER-θετική νόσο το ποσοστό ανταπόκρισης ανέρχεται σε 55%, ενώ σε ασθενείς με ER-αρνητική νόσο δεν υπερβαίνει το 10%. Οι ασθενείς με ER+/PR+ νόσο εμφανίζουν το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, που φθάνει το 77%, ενώ ER+/PR- όγκοι ανταποκρίνονται σε ποσοστό μόλις 20-30%.³⁵

β. Ταμοξιφαίνη σε πρώιμο καρκίνο του μαστού

Η ταμοξιφαίνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενο πρώιμο καρκίνο του μαστού.^{31,35}

Σε τυχαίοποιημένες μελέτες και στη μετα-ανάλυση της EBCTCG διαπιστώθηκε ότι η συμπληρωματική (adjuvant) χορήγηση ταμοξιφαίνης για 5 χρόνια πλεονεκτεί της χορήγησης της για 1-2 χρόνια όσον αφορά τη μείωση των υποτροπών, τη μείωση της θνητότητας και τη μείωση του καρκίνου του άλλου μαστού. Η χορήγηση ταμοξιφαίνης για 5 χρόνια μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής κατά 47%, τη θνητότητα κατά 26% και την επίπτωση του καρκίνου του άλλου μαστού κατά 47%.³⁰

γ. Ταμοξιφαίνη για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Αρκετά νωρίς αποδείχθηκε ότι η χορήγηση ταμοξιφαίνης σε πειραματόζωα προλαμβάνει την καρκινογένεση.³⁶ Τα στοιχεία αυτά, σε συνδυασμό με τη σημαντική μείωση των καρκίνων του αντίστοιχου μαστού στις ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη για πρώιμη νόσο παρακίνησαν στο σχεδιασμό τεσσάρων κλινικών μελετών προφυλακτικής χορήγησης ταμοξιφαίνης.^{27,33} Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μεγαλύτερης και πλέον καλά σχεδιασμένης μελέτης, της NSABP P-1, διαπιστώθηκε μείωση κατά 49% του διηθητικού και του πορογενούς in situ καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που έλαβαν ταμοξιφαίνη σε σύγκριση με αυτές που έλαβαν placebo.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν παρόμοια στις προεμμηνοπαυσιακές και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ωστόσο αφορούσε αποκλειστικά τους ER-θετικούς όγκους.²⁷ Στη μετα-ανάλυση όλων των μελετών προφυλακτικής χορήγησης ταμοξιφαίνης διαπιστώθηκε μείωση κατά 36% του πορογενούς in situ και κατά 46% του διηθητικού καρκίνου του μαστού.³³

Ταμοξιφαίνη σε άλλες νεοπλασματικές νόσους

Η χορήγηση ταμοξιφαίνης σε καρκίνο του ενδομητρίου και σε καρκίνο του νεφρού αποφέρει ανταποκρίσεις σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δεν υπερβαίνει το 10% και 7%, αντίστοιχα. Σε μεταστατικό μελάνωμα η μονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη είναι αναποτελεσματική και ο συνδυασμός της με cisplatin, dacarbazine και BCNU δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της μονοθεραπείας με dacarbazine.^{12,19}

Αντίσταση στην ταμοξιφαίνη

Η πρωτογενής αντίσταση σχετίζεται κυρίως με την έλλειψη ορμονικών υποδοχέων στα νεοπλασματικά κύτταρα. Ασθενείς με ER-αρνητική νόσο έχουν ελάχιστες πιθανότητες απάντησης στην ταμοξιφαίνη, που δεν υπερβαίνουν το 10%. Επίσης, όγκοι ER-θετικοί που υπερεκφράζουν HER-2 είναι κατά κανόνα ανθεκτικοί στην ταμοξιφαίνη. Οι ασθενείς με ER-θετικούς όγκους εμφανίζουν υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης, ωστόσο με την πάροδο άλλοτε άλλου χρονικού διαστήματος αναπτύσσεται αντίσταση στην θεραπεία με αποτέλεσμα την υποτροπή ή την πρόοδο της νόσου. Στο 15-25% των περιπτώσεων, η επίκτητη αντίσταση συνδυάζεται με απώλεια των ER-θετικών και επικράτηση των ER-αρνητικών κλώνων ή με μείωση του επιπέδου των συν-κατασταλτικών παραγόντων.³⁷

Στις πλείστες περιπτώσεις η αντίσταση εκδηλώνεται χωρίς απώλεια των ERs, και οφείλεται σε άλλα αίτια, όπως σε διαταραχές του μεταβολισμού της ταμοξιφαίνης, σε τροποποίηση των ERs ή των θέσεων σύνδεσης των συμπλεγμάτων ER/ταμοξιφαίνης στο DNA, στην ανάπτυξη παράπλευρων οδών ενεργοποίησης των ERs ή και σε άλλους, άγνωστους προς το παρόν, μηχανισμούς.^{12, 18}

Όπως αναφέρθηκε ήδη, η ταμοξιφαίνη μεταβολίζεται μέσω υδροξυλίωσης και απομεθυλίωσης. Τα υδροξυλιωμένα παραγώγα, ιδιαίτερα δε οι trans μορφές, εμφανίζουν ισχυρή αντιοιστρογονική δράση.²⁴ Τη μεγαλύτερη αντιοιστρογονική δράση παρουσιάζει η trans 4-hT, που αν και συνιστά ελάχιστο μεταβολίτη της ταμοξιφαίνης, εμφανίζει παρόμοια με την οιστραδιόλη συγγένεια προς τους ERs. Όμως, η trans 4-hT είναι σχετικά

ασταθές μόριο και μπορεί να μεταπέσει στο ισομερές της cis 4-hT, το οποίο παρουσιάζει σαφώς μικρότερη αντιοιστρογονική δράση.

Από την άλλη μεριά, η αντιοιστρογονική δράση της N-dMT, του κύριου μεταβολίτη της ταμοξιφαίνης, αλλά και των άλλων απομεθυλιωμένων παραγώγων, είναι κατά πολύ ασθενέστερη. Μάλιστα, ο μεταβολίτης E στερείται αντιοιστρογονικής δράσης και συμπεριφέρεται βιολογικά σαν ασθενές οιστρογόνο.²⁴ Είναι επομένως προφανές ότι η εκτροπή του μεταβολισμού της ταμοξιφαίνης προς την κατεύθυνση των απομεθυλιωμένων παραγώγων ή η ελάττωση της σχέσης trans:cis 4-hT οδηγούν σε δραστηκή μείωση της αντιοιστρογονικής της δραστηριότητας.

Πράγματι, σε κάποιες περιπτώσεις ανθεκτικών στην ταμοξιφαίνη όγκων, έχει διαπιστωθεί αύξηση της συγκέντρωσης του μεταβολίτη E, μείωση της συγκέντρωσης της trans 4-hT και αύξηση της σχέσης cis:trans 4-hT εντός των νεοπλασματικών κυττάρων.^{18, 38}

Τα αντιοιστρογόνα συναγωνίζονται με την οιστραδιόλη για τη σύνδεση με τους ERs. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός ενός συμπλέγματος αντιοιστρογόνου/ER το οποίο, αν και συνδέεται στα ERE των οιστρογόνο-ανταποκρινόμενων γονιδίων, δεν επιφέρει ενεργοποίηση της μεταγραφής τους. Μεταλλάξεις του ER θα μπορούσαν να τροποποιήσουν τη λειτουργία του συμπλέγματος αντιοιστρογόνου/ER έτσι ώστε, συνδεδεμένο με τα EREs ή άλλες έκτοπες περιοχές, να ενεργοποιεί την μεταγραφή των αντίστοιχων γονιδίων.^{6,19} Επίσης, μεταλλάξεις στην περιοχή των EREs θα μπορούσαν να μεταβάλλουν την λειτουργική τους απάντηση στη σύνδεση του συ-

μπλέγματος αντιστρογόνου/ER από ανταγωνιστική σε αγωνιστική. Τέτοιες μεταλλάξεις, όπως και μεταλλάξεις στις περιοχές των AF-1 και AF-2, έχουν διαπιστωθεί σε σχετικά μικρό ποσοστό ανθεκτικών όγκων και δεν φαίνεται να συνιστούν σημαντικό αίτιο αντίστασης στα αντιστρογόνα.^{12, 39}

Θεωρητικά, η φωσφορυλίωση των ERs μέσω άλλων εναλλακτικών οδών, θα μπορούσε να ενεργοποιήσει τη μεταγραφή των οιστρογονο-ανταποκρινόμενων γονιδίων και να οδηγήσει σε αντίσταση προς την ταμοξιφαίνη. Σε μερικούς ασθενείς η αντίσταση στην ταμοξιφαίνη συνδυάζεται με αυξημένη δραστηριότητα του EGFR, του HER-2 ή της p38 πρωτεΐνης.³⁷ Τέλος, η αντίσταση των νεοπλασματικών κυττάρων θα μπορούσε να οφείλεται στην ενεργοποίηση από την ταμοξιφαίνη της μεταγραφής γονιδίων που περιέχουν υποκινητή τύπου AP-1.¹²

ΤΟΡΕΜΙΦΕΝΗ

Φαρμακοκινητική και φαρμακολογία

Η τορεμιφένη (toremifene, εικόνα 3) συνιστά ένα χλωριωμένο παράγωγο της ταμοξιφαίνης, με παρόμοια προς αυτήν συγγένεια προς τους ERs και σύνθετη, αντιστρογονική και οιστρογονική, δράση. Ωστόσο, η οιστρογονική δράση της τορεμιφένης ενδέχεται να είναι ασθενέστερη εκείνης της ταμοξιφαίνης.⁴⁰

Την χορήγηση από το στόμα ακολουθεί ταχεία και σχεδόν πλήρης απορρόφηση από το έντερο. Τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό φθάνουν τη μέγιστη τιμή τους μετά από 2-4 ώρες, ενώ σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά από θεραπεία 2-5 εβδομάδων.⁴¹ Η ιστική κατανομή της τορεμιφένης είναι εξαιρετική και η συγκέντρωσή της στους διάφο-

ρους ιστούς (ήπαρ, πνεύμονες, σπλήνας, νεφροί, ωοθήκες) είναι πολλαπλάσια εκείνης του ορού.⁴⁰ Συνδέεται σε ποσοστό έως και 99% με τις πρωτεΐνες του ορού, κυρίως την αλβουμίνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα ανέρχεται σε 5-6 ημέρες.

Η τορεμιφένη μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 3A, με απομεθυλίωση, υδροξυλίωση και οξειδωση. Οι κύριοι μεταβολίτες στον ορό είναι η N-desmethyl-toremifene και η deamino-hydroxy-toremifene. Αν και η συγκέντρωση των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών είναι σχετικά μικρή, εντούτοις εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με τους ERs και είναι ιδιαίτερα σημαντικοί από βιολογική άποψη.⁴¹ Η 4-hydroxy-toremifene, για παράδειγμα, είναι 100 φορές δραστικότερη από τη μητρική ουσία στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της 4-hydroxy-toremifene είναι 5-6 ημέρες και της N-desmethyl-toremifene 21 ημέρες. Το 70% της τορεμιφένης απεκκρίνεται στη χολή και το 10% στα ούρα. Σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας αυξάνει σημαντικά ο χρόνος ημίσειας ζωής της τορεμιφένης στο πλάσμα.

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες της τορεμιφένης είναι βασικά παρόμοιες με αυτές της ταμοξιφαίνης, ωστόσο η οιστρογονική της επίδραση στη μήτρα είναι μικρότερη.⁴² Σε προκλινικές μελέτες εμφανίζει ασθενέστερη από την ταμοξιφαίνη καρκινογόνο δράση στο ήπαρ, ίσως εξαιτίας της μικρότερης τάσης της για σχηματισμό DNA συμπλόκων.

Κλινική εκτίμηση

Σε μελέτες φάσης II εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της τορεμιφένης, σε δόση 60mg ή 240mg την ημέρα, σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε μετεμμη-

νοπαυσιακές ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.⁴² Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 48-68%, οι πλήρεις ανταποκρίσεις 17-26%, και η διάρκεια ανταπόκρισης 15-22 μήνες. Σε 4 μελέτες φάσης III συγκρίθηκε η τορεμιφένη, σε ημερήσια δόση 60-240 mg, με την ταμοξιφαίνη, σε ημερήσια δόση 20 ή 40 mg, σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με μεταστατική νόσο.^{43,44,45,46}

Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, όπως και από τη μετα-ανάλυση τους, συνάγεται ότι η τορεμιφένη εμφανίζει παρόμοια με την ταμοξιφαίνη δραστηριότητα, όπως εκτιμάται από το ποσοστό ανταπόκρισης, το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου και την επιβίωση.⁴⁷ Οι υψηλές δόσεις τορεμιφένης (200 ή 240 mg ημερησίως) δεν πλεονεκτούν της δόσης των 60mg ημερησίως, η οποία και καθιερώθηκε στην κλινική πράξη. Η τορεμιφένη είναι αναποτελεσματική σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην ταμοξιφαίνη.⁴²

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρενέργειες της τορεμιφένης είναι ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και προσομοιάζουν με αυτές της ταμοξιφαίνης.^{40, 42} Οι εξάψεις, οι εφιδρώσεις, η ναυτία, η ζάλη και η αύξηση των κολπικών εκκρίσεων συνιστούν τις συχνότερες εκδηλώσεις, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται ανορεξία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, κολπίτιδα, αιμορραγία από τον κόλπο, εξανθήματα, οίδημα, αϋπνία και κατάθλιψη. Έξαρση των συμπτωμάτων και εκδηλώσεων που σχετίζονται με τον όγκο εμφανίζει το 7-16% των ασθενών με προχωρημένη νόσο.

Η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανέρχεται σε 2-4%. Οι εκδη-

λώσεις από τους οφθαλμούς είναι παρόμοιες με αυτές της ταμοξιφαίνης. Μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων διαπιστώνεται στο 3% των ασθενών. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών, που στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται μεταξύ 1,1% και 2,5%, διακόπτει τη θεραπεία εξαιτίας παρενεργειών.

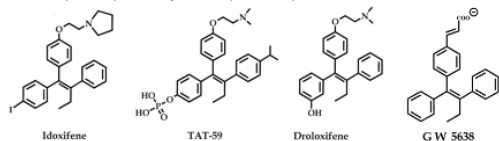
Είναι σημαντικό, από κλινική άποψη, το γεγονός ότι δεν έχει, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του ενδομητρίου με τη χορήγηση τορεμιφένης. Ωστόσο, απαιτούνται επιπλέον μεγάλες και καλά σχεδιασμένες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Στην περίπτωση που η τορεμιφένη αποδειχθεί ασφαλής θα είναι, ίσως, πλέον κατάλληλη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού και ως προφυλακτική αγωγή σε γυναίκες υψηλού κινδύνου.

Σήμερα βρίσκονται σε εξέλιξη αρκετές συγκριτικές μελέτες συμπληρωματικής χορήγησης τορεμιφένης 60 mg ή ταμοξιφαίνης 20 mg σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού και τα αποτελέσματά τους αναμένονται με εξαιρετικό ενδιαφέρον.

ΙΝΤΟΞΙΦΕΝΗ, ΔΡΟΛΟΞΙΦΕΝΗ, ΤΑΤ-59, GW 5638

Αυτοί οι παράγοντες (εικόνα 4) συνιστούν νεότερα παράγωγα του τριφαινυλαιθυλενίου και παρουσιάζουν μεγαλύτερη, σε σχέση με την ταμοξιφαίνη και την τορεμιφένη, συγγένεια με τους ERs.^{15,18,19,48} Η ιντοξιφένη (idoxifene) προέρχεται από την προσθήκη ενός ατόμου ιωδίου στη θέση 4 της ταμοξιφαίνης. Αυτή η τροποποίηση έχει σαν αποτέλεσμα σαφώς μικρότερη οιστρογονική και καρκινογενετική δράση στη μήτρα. Από τις προκλινικές και τις κλινικές μελέτες

φάσης I και II συνάγεται ότι η αντινεοπλασματική της δράση δεν υπερέρχει εκείνης της ταμοξιφαίνης.



Εικόνα 4. Χημική δομή ιντοξιφένης, TAT-59, δρολοξιφένης και GW 5638

Οι συχνότερες παρενέργειες της ιντοξιφένης είναι οι εξάψεις και οι γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως η ναυτία. Η δρολοξιφένη (droloxifene) προέρχεται από την προσθήκη ενός υδροξυλίου στη θέση 3 της ταμοξιφαίνης και εμφανίζει παρόμοιες με αυτήν βιολογικές δράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, αντίθετα από την ταμοξιφαίνη, εμφανίζει αντιοιστρογονική δραστηριότητα στη μήτρα πειραματοζώων και σαφώς μικρότερη καρκινογενετική δράση. Αν και τα προκλινικά και πρώιμα κλινικά στοιχεία ήταν ενθαρρυντικά, στις μεταγενέστερες μελέτες διαπιστώθηκε ότι δεν πλεονεκτεί της ταμοξιφαίνης στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η δρολοξιφένη παρουσιάζει σημαντική οιστρογονική επίδραση στα οστά και μελετάται σήμερα στην πρόληψη της οστεοπόρωσης. Η TAT-59 είναι προφάρμακο που μετατρέπεται, μέσω αποφωσφορυλίωσης, στον ενεργό μεταβολίτη της ταμοξιφαίνης 4-hydroxy-tamoxifen.

Η συγγένεια με τους ERs, η αντινεοπλασματική δράση, οι επιδράσεις στους διάφορους ιστούς καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της TAT-59 είναι παρόμοιες με εκείνες τις ταμοξιφαίνης. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες έχουν αποσυρθεί από τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και μόνον η δρολοξιφένη συνεχίζει να μελετάται για την πρόληψη της οστεοπόρω-

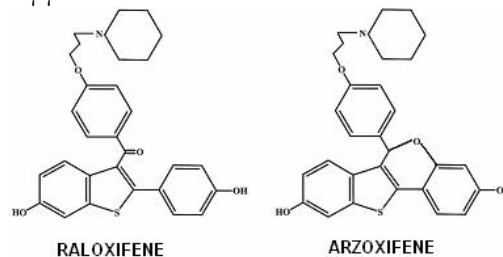
σης.

Η GW 5638 προέρχεται από την αντικατάσταση μιας παράπλευρης αμινικής αλυσίδας της ταμοξιφαίνης με μια ομάδα καρβοξυλικού οξέος. Στις προκλινικές και πρώιμες κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζει μειωμένη, σε σχέση με την ταμοξιφαίνη, οιστρογονική δράση στη μήτρα, ενώ στα οστά συμπεριφέρεται σαν ισχυρό αντιοιστρογόνο.^{15,48}

ΡΑΛΟΞΙΦΕΝΗ

Φαρμακολογία και φαρμακοκινητική

Η ραλοξιφένη (raloxifene, εικόνα 5) συνιστά ένα μή-στεροειδές παράγωγο του βενζοθειοφαινίου, με υψηλή ικανότητα σύνδεσης στους ERs. Δομικά διαφέρει από την ταμοξιφαίνη και επίσης παρουσιάζει κάπως διαφορετικές από αυτήν ιστικές αντιοιστρογονικές/οιστρογονικές επιδράσεις. Σε προκλινικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι έχει αντιοιστρογονική δράση στο μαστό και τη μήτρα και οιστρογονική δραστηριότητα στα οστά, τα λιπίδια και τους λείους μυς των αγγείων.⁴⁹



Εικόνα 5. Χημική δομή της ραλοξιφένης και της αρζοξιφένης

Το ποσοστό απορρόφησης της ραλοξιφένης από το γαστρεντερικό σύστημα είναι περίπου 60%.⁵⁰ Κατά τη διόδό της από το ήπαρ μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό προς γλυκουρονίδια (raloxifene 4'-glucurone, 6-glucuronide, and 6,4'-diglucuronide), οι συγκεντρώσεις των

οποίων στο πλάσμα υπερβαίνουν κατά πολύ εκείνες της μητρικής ουσίας. Ωστόσο, οι ιστικές συγκεντρώσεις της ραλοξιφένης είναι αρκετά υψηλές επειδή τα γλυκουρονίδια της μετατρέπονται ξανά σε ραλοξιφένη στο περιβάλλον των ιστών. Υψηλές συγκεντρώσεις ραλοξιφένης διαπιστώνονται στο ήπαρ, τον πνεύμονα, το σπλήνα, τους νεφρούς, τα οστά και τη μήτρα.

Μετά την πρόσληψη από το στόμα, η μέγιστη συγκέντρωσή της στον ορό παρατηρείται 6 ώρες αργότερα ενώ των γλυκουρονικών παραγώγων της μετά από 1 ώρα, με ευρείες όμως διακυμάνσεις εξαιτίας των ατομικών διαφορών στην έκταση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας και το βαθμό της ιστικής μετατροπής των μεταβολιτών στη μητρική ουσία. Η συγκέντρωση της ραλοξιφένης στο πλάσμα αυξάνει κατά 28% όταν λαμβάνεται με πλούσια σε λίπος διαίτα.⁵⁰ Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ραλοξιφένης στον ορό ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 32,5 ώρες (κυμαίνεται από 15,8 έως 86,6 ώρες).

Τόσο η ραλοξιφένη όσο και τα γλυκουρονίδια της συνδέονται σε ποσοστό άνω του 95% με πρωτεΐνες του ορού, κυρίως αλβουμίνη, και αποβάλλονται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τη χολή. Με τα ούρα απεκκρίνεται μόλις το 0,2% της ραλοξιφένης και το 6% των γλυκουρονιδίων της. Τα επίπεδα της ραλοξιφένης στον ορό αυξάνουν σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, ενώ δεν επηρεάζονται σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Κλινική έρευνα και εφαρμογές

Η αντινεοπλασματική δράση της ραλοξιφένης υπολείπεται εκείνης της ταμοξιφαίνης. Ωστόσο, ήδη από τις πρώιμες μελέτες, αποκαλύφθηκε η έντονη οιστρογονική της επίδραση στον οστικό

μεταβολισμό.⁴⁹ Ακολούθησε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη, η μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), στην οποία συμμετείχαν 7.704 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, έλαβαν δε για 4 έτη είτε ραλοξιφένη, σε ημερήσια δόση 60 ή 120 mg, είτε placebo. Η ραλοξιφένη, σε αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα, βελτίωσε σημαντικά την οστική μάζα και μείωσε τα κατάγματα από οστεοπόρωση.⁵¹

Κατόπιν των θετικών αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής, η ραλοξιφένη έλαβε έγκριση για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ένα επιπλέον σημαντικό στοιχείο που αναδείχθηκε από τη μελέτη MORE ήταν η κατά 72% μείωση της επίπτωσης του διηθητικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που έλαβαν ραλοξιφένη.⁵² Αυτό οδήγησε στο σχεδιασμό μιας μεγάλης συγκριτικής μελέτης χημειοπροφύλαξης (STAR trial) με ταμοξιφαίνη ή ραλοξιφένη για διάστημα 5 ετών, σε 22.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται με ενδιαφέρον.

Η ραλοξιφένη προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών και μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των LDLs λιποπρωτεϊνών ενώ δεν μεταβάλλει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.⁵⁰ Στη μελέτη MORE διαπιστώθηκε μείωση κατά 40% των καρδιοαγγειακών επεισοδίων σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο που έλαβαν ραλοξιφένη, σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Η καρδιοπροστατευτική επίδραση της ραλοξιφένης, σε ημερήσια δόση 60mg, διερευνάται σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη (RUTH trial), στην οποία συμμετέχουν μετεμμηνοπαυσια-

κές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Η δράση της ραλοξιφένης στη μήτρα ενδέχεται να είναι αμιγώς αντιστρογονική, αφού από τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία δεν φαίνεται να προκαλεί καρκίνο του ενδομητρίου.⁴⁹ Μάλιστα, στη μελέτη MORE, η επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν ραλοξιφένη ήταν ελαφρά μικρότερη από εκείνη της ομάδας του placebo.⁵² Ωστόσο, για πλέον ασφαλή συμπεράσματα, θα πρέπει να αναμένονται τα αποτελέσματα από τις τρέχουσες μελέτες με παρατεταμένη χορήγηση ραλοξιφένης.

Συχνές παρενέργειες της ραλοξιφένης είναι οι εξάψεις και οι εφιδρώσεις, ιδιαίτερα σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 60 ετών, οι κράμπες των κάτω άκρων και οι γαστρεντερικές διαταραχές.^{12,18} Η ραλοξιφένη, όπως και οι άλλοι SERMs, προκαλεί σημαντική αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στη μελέτη MORE παρατηρήθηκε αύξηση κατά 3,1 φορές της επίπτωσης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην ομάδα της ραλοξιφένης σε σύγκριση με την ομάδα του placebo.⁵²

ΑΡΖΟΞΙΦΕΝΗ

Η αρζοξιφένη (arzoxifene), παράγωγο επίσης του βενζοθειοφαινίου, συνιστά έναν τρίτης γενιάς SERM με δομή παρόμοια εκείνης της ραλοξιφένης (εικόνα 5). Εμφανίζει αντιστρογονικές επιδράσεις στη μήτρα και οιστρογονικές στα λιπίδια του ορού και τα οστά, φαίνεται δε να είναι αποτελεσματικότερη της ραλοξιφένης στην πρόληψη της οστεοπόρωσης.⁵³ Οι παρενέργειες της αρζοξιφένης είναι γενικά ήπιες και περιλαμβάνουν τις εξάψεις, τις μυαλγίες, τα οστικά άλγη, την κόπωση, την αδυναμία και τη ναυ-

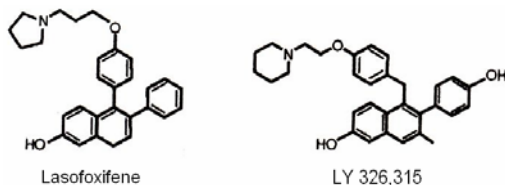
τία.

Σε προκλινικές μελέτες εμφανίζεται κατά πολύ δραστικότερη από την ταμοξιφαίνη και τη ραλοξιφένη στην αναστολή των οιστρογόνο-εξαρτώμενων όγκων του μαστού. Σε δύο μελέτες χορηγήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 26% και 43%.^{54,55} Σήμερα βρίσκεται σε εξέλιξη μια μελέτη φάσης III στην οποία συγκρίνονται η αρζοξιφένη, σε δόση 20mg ημερησίως, με την ταμοξιφαίνη σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η αρζοξιφένη είναι αναποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική στην ταμοξιφαίνη νόσο.⁵⁴

Σε προκλινικά μοντέλα η αρζοξιφένη προφυλάσσει από τον, προκαλούμενο από καρκινογόνους παράγοντες, καρκίνο του μαστού, μάλιστα η δράση της είναι ανώτερη της ραλοξιφένης και τουλάχιστον ισοδύναμη της ταμοξιφαίνης.¹⁵ Σε μια τυχαίοποιημένη, φάσης III μελέτη, στην οποία συμμετέχουν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών διερευνάται η αποτελεσματικότητα της αρζοξιφένης και της ταμοξιφαίνης στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού και των καταγμάτων από οστεοπόρωση.

ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ ΝΑΦΘΑΛΙΝΙΟΥ

Το παράγωγο του ναφθαλινίου ναφοξιδενη εμφανίζει παρόμοια με την αιθινυλ-οιστραδιόλη δράση σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ωστόσο προκαλεί βαριά δερματική τοξικότητα και αποσύρθηκε από την κλινική πράξη. Δύο νεότερα παράγωγα, η λασοφοξιφένη (lasofoxifene) και το LY 326,315 (εικόνα 6), διερευνώνται σήμερα σε κλινικές μελέτες.^{15,18}

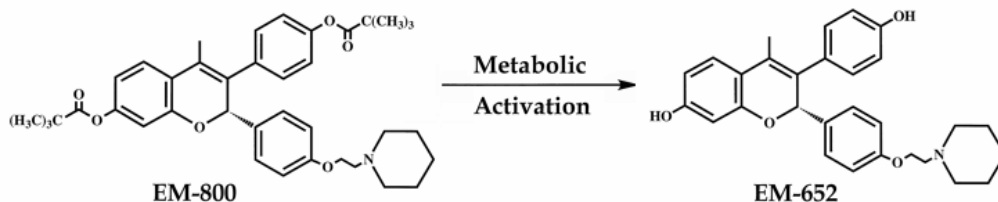


Εικόνα 6. Χημική δομή της λασοφοξιφένης και της LY 326,315

ΑΚΟΛΜΠΙΦΕΝΗ

Η EM-800, ένας τέταρτης γενιάς SERM που ανήκει στην τάξη των βενζοπυρανίων, είναι προφάρμακο, και μετατρέπεται στον ενεργό της μεταβολίτη EM-652 ή ακολμπιφένη (acolbifene) μετά από αφαίρεση δύο καρβοξυλικών οξέων (εικόνα 7).

Τόσο η EM-800 όσο και ο ενεργός μεταβολίτης EM-652 εμφανίζουν ιδιαίτερα



Εικόνα 7. Χημική δομή του EM-800 και της ακολμπιφένης (EM-652)

Σε προκλινικές μελέτες φαίνεται να είναι δραστικότερα από την ταμοξιφαίνη και τη ραλοξιφένη στην αρχική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Η δράση της ακολμπιφένης σε ασθενείς με ανθεκτική στην ταμοξιφαίνη νόσο διερευνήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε με την αναστροζόλη. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έκλεισε πρόωρα επειδή στην ενδιάμεση ανάλυση διαπιστώθηκε υπεροχή της αναστροζόλης. Η ακολμπιφένη προφυλάσσει τα πειραματόζωα από τον, προκαλούμενο από καρκινογόνους παράγοντες, καρκίνο του μαστού και φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη της ραλοξιφένης στην πρόληψη της οστεοπόρωσης.^{15,18} Σήμερα βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες στις οποίες διε-

υψηλή συγγένεια με τους ERs και συνιστούν τα πλέον ισχυρά αντιοιστρογόνα που έχουν μέχρι σήμερα παρασκευαστεί.^{12,15,18} Εκτός από την AF-2 των ERs αναστέλλουν και τις διεγερτικές επιδράσεις των αυξητικών παραγόντων στην AF-1.⁵⁶ Η βιολογική τους δράση στα οστά είναι οιστρογονική ενώ η δράση τους στη μήτρα, τον κόλπο και τον μαικό αδένα αντιοιστρογονική. Οι παρενέργειες είναι σπάνιες και ήπιες βαρύτητας, και περιλαμβάνουν τις εξάψεις, τις γαστρεντερικές διαταραχές, τις μυαλγίες, τα οστικά άλγη, την κεφαλαλγία, την αδυναμία και την κόπωση.

ρευνάται η αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη τόσο από καρκίνο του μαστού όσο και από οστεοπόρωση.

ERA-923

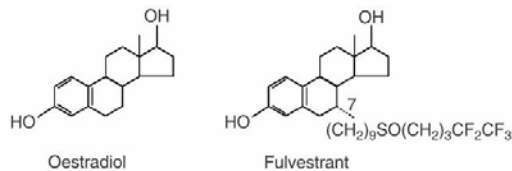
Ο παράγοντας ERA-923 ανήκει επίσης στην τάξη των βενζοπυρανίων και παρουσιάζει αξιόλογη αντινεοπλασματική δράση σε προκλινικές έρευνες.⁵⁷ Σήμερα μελετάται η δράση του σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού καθώς και σαν δεύτερης γραμμής μετά από ταμοξιφαίνη.

ΦΟΥΛΒΕΣΤΡΑΝΤΗ

Δομή και μηχανισμός δράσης

Η φουλβεστράντη (fulvestrant) συνιστά ένα στεροειδές 7α-αλκυλ-σουλφινυλικό ανάλογο της 17β-οιστραδιόλης που

διαφέρει δομικά από την ταμοξιφαίνη και τους άλλους μη-στεροειδείς SERMs (εικόνα 8).^{6,18}



Εικόνα 8. Χημική δομή της οιστραδιόλης και της φουλβεστράντης

Η φουλβεστράντη συναγωνίζεται αποτελεσματικά τη σύνδεση της οιστραδιόλης στους ERs, αφού η συγγένειά της προς αυτούς είναι ιδιαίτερα υψηλή (ανέρχεται στο 89% της συγγένειας της οιστραδιόλης έναντι μόλις 2,5% της ταμοξιφαίνης).¹⁵ Η σύνδεση της φουλβεστράντης με τους ERs τροποποιεί τη διαμόρφωσή τους κατά τρόπο διαφορετικό από εκείνον των μη-στεροειδών SERMs. Σαν αποτέλεσμα της ειδικής αυτής διαμόρφωσης αποτρέπεται ο διμερισμός τους, μειώνεται η ανακύκλωσή τους μεταξύ κυτταροπλάσματος και πυρήνα και επάγεται η αποδόμησή τους, με συνέπεια τη δραστική μείωση της ενδοκυτταρικής τους συγκέντρωσης.^{58,59} Εξαιτίας της ιδιαίτερης αυτής δράσης στη συγκέντρωση των ERs αποκαλείται και “μειορρυθμιστής των ERs” (estrogen receptor downregulator). Ακόμη όμως και τα συμπλέγματα φουλβεστράντης/ERs που διαφεύγουν την αποδόμηση και εισέρχονται στον πυρήνα στερούνται μεταγραφικής ικανότητας επειδή αμφότερες οι λειτουργίες ενεργοποίησης, AF-1 και AF-2, είναι ανενεργείς. Η αδρανοποίηση και των δύο AFs σημαίνει ότι, αντίθετα με την ταμοξιφαίνη και τους άλλους μη-στεροειδείς SERMs που αποτυγχάνουν να αναστείλουν την AF-1 δραστηριότητα, η φουλβεστράντη επιφέρει πλήρη αναστολή της μεταγραφής των οιστρο-

γονο-εξαρτώμενων γονιδίων και συμπεριφέρεται σαν αμιγές αντιοιστρογόνο.^{58,60}

Φαρμακοκινητική και προκλινική εκτίμηση

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η ενδομυϊκή ένεση της μακράς διάρκειας δράσης φουλβεστράντης συνιστά την πλέον αποτελεσματική οδό χορήγησης, αφού μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 250 mg επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις στο πλάσμα 2-3 φορές υψηλότερες από τις βιολογικά δραστικές για χρονικό διάστημα άνω των 28 ημερών.⁶⁰ Η φουλβεστράντη μεταβολίζεται προς κετονικά, θειϊκά και γλυκουρονικά παράγωγα από το ισοένζυμο CYP 3A4 του κυτοχρώματος P-450 και από άλλα, διαφορετικά του κυτοχρώματος P-450, ένζυμα. Ποσοστό 90% του φαρμάκου και των μεταβολιτών του απεκκρίνεται με τη χολή, ενώ με τα ούρα αποβάλλεται μόλις το 1%.⁶⁰

Σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού διαπιστώθηκε ότι η φουλβεστράντη μειώνει σημαντικά τα κυτταρικά επίπεδα των ERs και αναστέλλει την, επαγόμενη από τους ERs, έκφραση των PRs, της πρωτεΐνης pS2 και της cathepsin D περισσότερο έντονα από ότι η ταμοξιφαίνη.^{15,59} Προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η φουλβεστράντη στερείται αγωνιστικής δράσης στη μήτρα. Η απλή ενδομυϊκή χορήγηση επιφέρει σταθερή αναστολή της δράσης των οιστρογόνων στο ενδομήτριο για 3-6 εβδομάδες και υποστροφή της μήτρας παρόμοια με αυτήν που ακολουθεί την ωθηκεκτομή.⁵⁹

Κλινική εκτίμηση

Πρώτης γραμμής θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς

Σε μια μελέτη φάσης III συγκρίθηκαν η φουλβεστράντη και η ταμοξιφαίνη σαν πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.⁶¹ Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν παρόμοιο (31,6% έναντι 33,9%, $p=0,45$) και ο μέσος χρόνος έως την πρόοδο της νόσου δεν διέφερε σημαντικά (6,8 μήνες έναντι 8,3 μηνών, $p=0,09$) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν φουλβεστράντη και ταμοξιφαίνη, αντίστοιχα.

Δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική στην ταμοξιφαίνη νόσο

Σε μια αρχική μελέτη φάσης I/II, στην οποία χορηγήθηκε φουλβεστράντη σε 19 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του μαστού ανθεκτικό στην ταμοξιφαίνη, διαπιστώθηκε κλινικό όφελος στο 69% των ασθενών (μερικές ανταποκρίσεις 37%, σταθερή νόσος για διάστημα τουλάχιστον 24 εβδομάδων 32%) και μέση διάρκεια ανταπόκρισης 26 μήνες, επιβεβαιώνοντας τις προκλινικές ενδείξεις για έλλειψη διασταυρούμενης αντίστασης μεταξύ της φουλβεστράντης και της ταμοξιφαίνης.⁶²

Σε δυο μελέτες φάσης III, με παρόμοιο σχεδιασμό, συγκρίθηκαν η φουλβεστράντη και η αναστροζόλη σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του μαστού που είχαν υποτροπή ή πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση ταμοξιφαίνης. Η αναστροζόλη χορηγήθηκε σε δόση 1mg ημερησίως από το στόμα και η φουλβεστράντη σε δόση 250mg ενδομυϊκά κάθε 4 εβδομάδες.^{63,64} Από τα αποτελέσματα της κάθε μελέτης ξεχωριστά αλλά και από τη συνδυασμένη ανάλυση τους συμπεραίνεται ότι η φουλβεστράντη είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με την αναστροζόλη στη θεραπεία των ασθενών με ανθεκτική στην

ταμοξιφαίνη νόσο, όπως καθορίζεται από το ποσοστό ανταπόκρισης (19,2% έναντι 16,5%), τη διάρκεια ανταπόκρισης (16,7 έναντι 13,7 μήνες), το χρόνο έως την πρόοδο της νόσου (5,5 έναντι 4,1 μήνες) και τη συνολική επιβίωση (27,4 έναντι 27,7 μήνες).⁶⁵ Αμφότερες οι θεραπείες ήταν χωρίς σημαντικές παρενέργειες, παρόμοια δε ήταν και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών αυτών η φουλβεστράντη έλαβε έγκριση από τον FDA για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού που έχουν υποτροπή ή πρόοδο της νόσου μετά από θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

Τρίτης γραμμής θεραπεία (μετά από ταμοξιφαίνη και αναστολείς της αρωματάσης)

Σε μια φάσης II μελέτη χορηγήθηκε φουλβεστράντη, σαν τρίτης γραμμής θεραπεία, σε 32 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που είχαν πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση ταμοξιφαίνης και αναστολέα της αρωματάσης. Δύο ασθενείς εμφάνισαν μερική ανταπόκριση και 9 είχαν σταθερή νόσο για διάστημα τουλάχιστον 24 εβδομάδων, με ένα συνολικό κλινικό όφελος 34%.⁶⁶

Παρενέργειες

Οι παρενέργειες της φουλβεστράντης είναι σπάνιες και ήπιες βαρύτητας και συνεπάγονται τη διακοπή της θεραπείας μόλις στο 2,8% των ασθενών, περιλαμβάνουν δε τις εξάψεις, την κεφαλαλγία, τις γαστρεντερικές διαταραχές (ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια), την αδυναμία, τα δερματικά εξανθήματα, τις διαταραχές από τις αρθρώσεις, την κολπίτιδα και τις ουρολοιμώξεις.⁶⁵ Η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων

ων είναι 3,5%, παρόμοια με αυτήν που εμφανίζεται με τη χορήγηση αναστροζόλης. Εξαιτίας της έλλειψης οιστρογονικής δραστηριότητας, η φουλβεστράντη στερείται tumor-flare response (αναλαμπή – αναζωπύρωση του όγκου).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rosen M, Cedars M: Female reproductive endocrinology and infertility. In: Greenspan F, Gardner D, eds, Basic & Clinical Endocrinology, 7th edition, New York, McGraw-Hill Companies, 2004
- Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. *Lancet*, 2: 104-107, 1896
- Huggins C, Bergenstal DM: Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. *Cancer Res*, 12: 134-141, 1952
- Luft R, Olivecrona H: Experiences with hypophysectomy in man. *J Neurosurg*, 10: 301-316, 1953
- Hulka BS: Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Progress Clin Biol Res*, 395: 159-174, 1996
- Dickson R, Pestell R, Lippman M: Molecular biology of breast cancer. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds, *Cancer: Principles and Practice in Oncology*, 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- Boyd S: Oophorectomy in cancer of the breast. *Br Med J*, 2: 1161-1167, 1900
- Toft D, Gorski J: A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 55: 1574-1581, 1966
- Williams DL: The estrogen receptor: a review. *Life Sci*, 15: 583-597, 1974
- Gardner D, Nissenson R: Mechanisms of hormone action. In: Greenspan F, Gardner D, eds, *Basic & Clinical Endocrinology*, 7th edition, New York, McGraw-Hill Companies, 2004
- Osborne CK, Schiff R: Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol*, 23: 1616-1622, 2005
- MacGregor J, Jordan V: Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev*, 50: 151-196, 1998
- Kuiper G, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 5925-5930, 1996
- Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, et al: Human estrogen receptor β gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol*, 82: 4258-4265, 1997
- Howell A, Howell S: New antiestrogens: modulators of estrogen action. In: Tonkin K, Aapro M, Budzar A, eds, *Breast Cancer Management*, 2nd edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003
- Palmieri C, Cheng G, Saji S, et al: Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 9: 1-13, 2002
- White R, Parker MG: Molecular mechanisms of steroid hormone action. *Endocr Relat Cancer*, 5: 1-14, 1998
- Goetz M, Erlichman C, Loprinzi C: Pharmacology of endocrine manipulation. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds, *Cancer: Principles and Practice in Oncology*, 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- Osborne CK, Zhao H, Fuqua S: Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol*, 18: 3172-3186, 2000
- Levin ER: Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors. *Steroids*, 67: 471-475, 2002
- Lerner LJ, Holthaus FJ, Thompson CR: A non-steroidal estrogen antagonist 1-(p-2-diethylaminoethoxyphenyl)-1-ohanyl-2-p-methoxy-phenylethanol. *Endocrinology*, 63: 295-318, 1958
- Harper M, Walpole A: Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature*, 212: 87-92, 1966
- Cole M, Jones C, Todd I: A new antiestrogenic agent in late breast cancer: an

- early clinical appraisal of ICI 46,474. *Br J Cancer*, 25: 270-275, 1971
24. Furr B, Jordan V: The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther*, 25:127-205, 1984
 25. Etienne MC, Milano G, Fischel JL, et al: Tamoxifen metabolism: pharmacokinetics and in vitro study. *Br J Cancer*, 60: 30-35, 1989
 26. Love RR, Mazess RB, Barder HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 326: 852-856, 1992
 27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*, 90: 1371-1388, 1998
 28. Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, et al: Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst*, 86: 1534-1539, 1994
 29. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al: Tamoxifen and breast cancer meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*, 18: 937-947, 2003
 30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborate Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 351: 1451-1467, 1998
 31. Jaiyesimi I, Buzdar A, Decker D et al: Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later (review). *J Clin Oncol*, 13: 513-529, 1995
 32. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, et al: Clear evidence that long term, low dose tamoxifen treatment induces ocular toxicity. *Cancer*, 69: 2961-2964, 1992
 33. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al: Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet*, 361: 296-300, 2003
 34. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T et al: Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst*, 87: 645-651, 1995
 35. Wood W, Muss H, Solin L, et al: Malignant tumors of the breast. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds, *Cancer: Principles and Practice in Oncology*, 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
 36. Jordan VC: Effect of tamoxifen (ICI 46, 474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer*, 12: 419-424, 1976
 37. Gutierrez C, Detre S, Johnston S et al: Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Oncol*, 23: 2469-2476, 2005
 38. Osborne CK: Tamoxifen metabolism as a mechanism for resistance. *Endocr Relat Cancer*, 2: 53-59, 1995
 39. Osborne CK, Fuqua SA: Mechanisms of tamoxifen resistance. *Breast Cancer Res Treat*, 32: 49-57, 1994
 40. Kangas L: Review of the pharmacological properties of toremifene. *J Steroid Biochem*, 36: 191-201, 1990
 41. Wiebe VJ, Benz CC, Shemano I, et al: Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 25: 247-255, 1990
 42. Wiseman L, Goa K: Toremifene: a review of pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced breast cancer. *Drugs*, 54: 141-160, 1997
 43. Gershanovich M, Garin A, Baltina D, et al: A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 45: 251-262, 1997
 44. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al: Randomised comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 13: 2556-2566, 1995
 45. Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, et al: Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced

- breast cancer. *Br J Cancer*, 76: 270-277, 1997
46. Nomura Y, Tominaga T, Abe O, et al: Clinical evaluation of toremifene in advanced or recurrent breast cancer: a comparative study. *Gan Kagaku Ryoto*, 20: 247-258, 1993
 47. Pyrhonen S, Ellmen J, Vuorinen J, et al: Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 56: 133-143, 1999
 48. Howell A, Downey S, Anderson E: New endocrine therapies for breast cancer. *Eur J Cancer*, 32: 576-588, 1996
 49. Black LJ, Sato M, Rowley ER, et al: Raloxifene (LY 139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol levels without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 93: 63-69, 1994
 50. Hochner-Celnikier D: Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 85: 23-31, 1999
 51. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al: Reduction of vertebral fractures risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from the MORE randomized trial. *JAMA*, 282: 637-645, 1999
 52. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women; results from the MORE randomized trial. *JAMA*, 281: 2189-2197, 1999
 53. Fabian CF, Lukert B, Chamberlain C, et al: Effects of arzoxifene, a third generation SERM, on serum osteocalcin levels and bone mineral density in pre- and postmenopausal women at increased risk for breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 43: 82 (abstr 4081), 2002
 54. Buzdar A, O' Shaughnessy JA, Booser DJ, et al: Phase II, randomized, double-blind study of two dose levels of arzoxifene in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 1007-1014, 2003
 55. Baselga J, Lombart-Cussac A, Bellet M, et al: Randomized, double-blind, multicenter trial comparing two doses of arzoxifene (LY353381) in hormone-sensitive advanced or metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*, 14: 1383-1390, 2003
 56. Tremplay A, Tremplay GB, Labrie C, et al: EM-800, a novel antiestrogen, acts as a pure antagonist of the transcriptional functions of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 139: 111-118, 1998
 57. Greenberger L, Komm B, Miller C, et al: Preclinical pharmacology profile of a new selective estrogen receptor modulator (SERM), ERA-923, for the treatment of ER positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 64: 52 (A166), 2000
 58. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI: Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*, 90 (suppl 1): S2-S6, 2004
 59. Wardley AM: Fulvestrant: a review of its development, pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract*, 56: 305-309, 2002
 60. Robertson JFR, Harrison M: Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *Br J Cancer*, 90 (suppl 1): S7-S10, 2004
 61. Robertson J, Howell A, Abram P, et al: Fulvestrant versus tamoxifen for the first-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*, 13 (Suppl 5), abstr 1640, 2002
 62. Howell A, DeFriend DJ, Robertson JF, et al: Pharmacokinetics, pharmacological and anti-tumor effects of the specific anti-estrogen ICI 182,780 in women with advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 74: 300-308, 1996
 63. Howell A, Robertson JF, Quaresma-Albano J, et al: Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*, 20: 3396-3403, 2002
 64. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al: Double-blind, randomized trial comparing

- the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy. *J Clin Oncol*, 20: 3386-3395, 2002
65. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al: Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer carcinoma in postmenopausal women - a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer*, 98: 229-238, 2003
66. Pery L, Thurlimann B, Hawle H, et al: Fulvestrant ('Faslodex') as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and non-steroidal aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*, 76 (Suppl 1), abstr 249, 2002