

Rola analogów LHRH w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym

Janusz Rolski, Aleksandra Grela-Wojewoda

Leczenie uzupełniające chorych na raka piersi jest obecnie stosowane standardowo po leczeniu miejscowym i jest wskazane u wszystkich chorych z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych i bez przerzutów z pośrednimi czynnikami ryzyka. Ta grupa jest najbardziej zagrożona wystąpieniem przerzutów odległych. Rodzaj leczenia jest uwarunkowany stanem menopauzalnym pacjentki oraz stopniem hormonowrażliwości nowotworu. W praktyce klinicznej najczęściej stosowanym lekiem jest tamoksyfen. W okresie przedmenopauzalnym stosuje się chemioterapię, tamoksyfen oraz ablację jajników. Ablację jajników można uzyskać na drodze operacyjnej, poprzez napromienianie lub zastosowanie agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH-a).

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że zastosowanie analogów LHRH u pacjentek w okresie okołomenopauzalnym z hormonowrażliwym rakiem piersi stanowi alternatywę dla chemioterapii, jako leczenie o porównywalnej skuteczności jeśli chodzi o czas wolny od choroby (DFS) oraz czas całkowitego przeżycia (OS). Dodatkową korzyścią jest brak objawów ubocznych, typowych dla chemioterapii. Skojarzenie analogów LHRH ze standardową chemioterapią w tej grupie chorych również wpływa korzystnie na efekt leczenia. Hormonalna ablacja jajników jest w pełni odwracalna po zakończeniu leczenia.

Obecnie coraz większą wagę przy wyborze metody leczenia przywiązuje się do preferencji pacjentki. Chore powinny zostać poinformowane o możliwościach leczenia oraz otrzymać informację o jego skuteczności oraz objawach niepożądanych i w razie porównywalnych wyników leczenia podjąć decyzję, na którą formę terapii się decydują.

The role of LHRH analogs in adjuvant treatment of early breast cancer in pre- and postmenopausal patients

At present adjuvant therapy of patients suffering from breast cancer is applied as a standard after local treatment. It is recommended for all patients with confirmed metastases to the lymph nodes and without metastases with intermediary risk factors. This group of patients is at the highest risk of distant metastases. The type of therapy depends on the menopausal status of the patients and on the level of hormonal responsiveness. In clinical practice tamoxifen is applied in most cases. The usual procedures used in the premenopausal period are chemotherapy, tamoxifen and ovarian ablation. Ovarian ablation can be achieved surgically or by the use of radiotherapy or the luteinizing hormone release hormone agonists (LHRH-a).

Results of randomised studies indicate that the use of LHRH analogues in perimenopausal patients and with hormone responsive breast cancer can be an alternative to chemotherapy as a form of adjuvant treatment of the efficacy of which is similar in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). An additional benefit is the lack of the side effects typical of chemotherapy. Combining LHRH analogues with standard chemotherapy in this group of patients has a positive impact on the treatment results. Ovarian suppression is fully reversible after the end of treatment. At present the patient's decision about the therapeutic approach becomes more and more important. When the results of different options are comparable patients should be fully informed about the two options and made aware of their effectiveness and possible side effects so that they can decide on the kind of treatment themselves.

Słowa kluczowe: wczesny rak sutka, hormonoterapia, systemowe leczenie uzupełniające, analogi LHRH

Key words: early breast cancer, endocrine treatment, systemic adjuvant treatment, LHRH analogs

Systemowe leczenie uzupełniające jest stosowane u wszystkich chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, u których ryzyko wystąpienia rozsiewu procesu nowotworowego sięga 70% (Tab. I). Wybór metody leczenia oparty jest o stan menopauzalny oraz stopień hormonowrażliwości nowotworu (Tab. II).

U chorych przed menopauzą stosuje się obecnie następujące sposoby systemowego leczenia uzupełniającego: chemioterapia, tamoksyfen oraz ablacja jajników. Wyłączenie czynności hormonalnej jajników można uzyskać na drodze operacyjnej, napromienianiem lub zastosowaniem agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH-a).

W praktyce klinicznej najczęściej stosowanym lekiem jest tamoksyfen. Jest on lekiem kompetycyjnym w stosunku do estradiolu. Mechanizm działania tego leku polega na łączeniu się z receptorem estrogenowym i hamowaniu stymulacji estrogenowej, co może prowadzić do śmierci komórek zależnych od estrogenów. W metaanalizie przeprowadzonej w roku 1998 przez EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) a obejmującej 37 000 chorych wykazano redukcję ryzyka nawrotu choroby po roku, dwóch latach i pięciu latach leczenia tamoksyfenem odpowiednio o 21%, 29% i 47% oraz proporcjonalną redukcję ryzyka zgonu odpowiednio o 12%, 17% i 26% [2]. Wykazano również

Tab. I. Kryteria podziału pacjentek z rakiem piersi na grupy ryzyka (St. Gallen 2005) [1]

Kategoria ryzyka	
niskie	węzły negatywne i obecność następujących cech: pT ≤2 cm G1 brak obecności komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych brak nadekspresji i amplifikacji HER2/neu wiek ≥35 r.ż.
pośrednie	węzły negatywne i obecność przynajmniej jednego z poniższych czynników pT >2 cm G2,G3 obecność komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych nadekspresja lub amplifikacja HER 2/neu wiek <35 lub węzły pozytywne (1 do 3) i jednocześnie: brak nadekspresji lub amplifikacji HER 2/neu brak naciekania naczyń
wysokie	węzły pozytywne (1 do 3) i jednocześnie jedna z poniższych cech: nadekspresja lub amplifikacja HER 2/neu naciekanie naczyń lub zajęte 4 lub więcej węzły chłonne bez względu na inne czynniki

Tab. II. Zalecenia odnośnie leczenia uzupełniającego ustalone na konferencji w St. Gallen 2005 [1]

Grupa ryzyka	Guzy hormonowrażliwe	Hormonowrażliwość wątpliwa	Brak hormonowrażliwości
niskie	ET	ET	–
pośrednie	ET lub CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
wysokie	CT → ET	CT → ET	CT

Objaśnienie:

guzy hormonowrażliwe – komórki wykazują ekspresję receptorów hormonalnych
hormonowrażliwość wątpliwa – ekspresja receptorów hormonalnych wątpliwa ilościowo i/lub jakościowo, co sugeruje konieczność skojarzenia hormonoterapii z chemioterapią. Do grupy tej zaliczamy guzy z obecnością receptorów hormonalnych w <10% komórek, brak ekspresji receptorów progesteronowych nawet przy wzmózonej ekspresji receptorów estrogenowych, obecność czynników sugerujących hormonooporność (np. nadekspresja HER 2/neu w przypadku tamoksyfenu), dużą masę guza, wyniki poziomu aktywatora plazminogenu typu urokinazy i jego inhibitora, podwyższony poziom markerów proliferacyjnych. Badania kliniczne sugerują, że chemioterapia i tamoksyfen powinny być stosowane sekwencyjnie. Brak jednak takich danych dla inhibitorów aromatazy i analogów LHRH. Dlatego pozostawia się opcję łącznego stosowania tych leków. Dotyczy to zwłaszcza analogów LHRH podawanych łącznie z chemioterapią u chorych przed menopauzą.

brak hormonowrażliwości – nie stwierdza się ekspresji receptorów hormonalnych

ET – leczenie hormonalne

CT – chemioterapia

redukcję ryzyka rozwoju raka drugiej piersi, wynoszącego odpowiednio 13%, 26% i 46% po leczeniu tamoksyfenem przez rok, dwa lata i pięć lat. Ostatnia analiza przeprowadzona przez tę grupę, a przedstawiona w 2005 roku w czasopiśmie *Lancet*, pokazuje również korzyści z leczenia tamoksyfenem po 15 latach obserwacji. Ryzyko nawrotu choroby jest mniejsze w grupie otrzymującej tamoksyfen niż w grupie kontrolnej (33,2% vs 45%; $p < 0,00001$). Również w grupie leczonej mniejsze jest ryzyko zgonu (25,6% vs 34,8%; $p < 0,00001$) [3].

Mimo ewidentnej poprawy wyników leczenia na uwagę zasługuje bezpieczeństwo stosowania tamoksyfenu. Najczęstszymi objawami ubocznymi po stosowaniu tamoksyfenu są uderzenia gorąca, plamienia z dróg rodnych oraz zmiany w błonie śluzowej trzony macicy. Rzadko występują zaburzenia widzenia, leukopenia i trombocytopenia, torbiele jajników oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych.

Ważnym problemem jest zwiększenie ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy. W metaanalizie przeprowadzonej przez EBCTCG częstość występowania raka endometrium była dwa razy większa po roku i dwóch latach stosowania tamoksyfenu i cztery razy większa po pięciu latach leczenia. U jednej na 1000 chorych leczonych tamoksyfenem przez okres pięciu lat istnieje więc ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu.

Zaburzenia widzenia powodowane przez lek polegają na wystąpieniu obrzęku płamki żółtej i odwracalnych zmian w siatkówce. Tamoksyfen może również powodować rozwój zaćmy.

Tamoksyfen indukuje również wydzielanie transformującego czynnika wzrostu beta. Bierze on udział w patogenezie zwołóknień indukowanych przez napromienianie. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono istotny związek między tamoksyfenem i ryzykiem wystąpienia zwołóknień popromiennych płuca. Jest to istotne z tego względu, iż wiele chorych po leczeniu otrzymuje uzupełniającą radioterapię razem z uzupełniającym tamoksyfenem [4, 5].

Tamoksyfen zwiększa również ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej oraz incydentów naczyniowo-mózgowych.

Istnieją również dodatkowe korzyści z leczenia tamoksyfenem. Obok redukcji ryzyka rozwoju raka drugiej piersi lek wywiera korzystny wpływ na lipidy osocza, zmniejszając ryzyko zawału mięśnia sercowego. Zapobiega również pomenopauzalnej utracie masy kostnej, przez co redukuje ryzyko złamań patologicznych.

Analiza 12 badań przeprowadzona przez EBCTCG wykazała, że ablacja jajników na drodze operacyjnej lub napromienianiem u chorych miesiączkujących przed 50 rokiem życia z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów pachowych powoduje wydłużenie przeżycia zarówno bezobjawowego, jak i całkowitego [6].

Analogi LHRH stanowią alternatywną formę supresji estrogenowej jajników u chorych przed menopauzą. Leki z tej grupy obniżają produkcję estrogenów jajnikowych. Proces ten jest potencjalnie odwracalny po

zakończeniu leczenia, co zapobiega późnym powikłaniom związanym z trwałą supresją jajników.

Obecnie dysponujemy danymi dotyczącymi leczenia uzupełniającego gosereliną obejmującym około 8500 kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym. Pozwala to wyciągnąć obiektywne wnioski dotyczące zastosowania analogów LHRH w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi przed menopauzą.

Badanie ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) przeprowadzono w celu porównania przeżycia wolnego od choroby (DSF) i przeżycie całkowitego (OS) u pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym w wieku do 50 lat, z rozpoznaniem raka piersi w II stopniu zaawansowania, z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, leczonych programem CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) lub analogiem LHRH – gosereliną 3,6 mg [7, 8]. W obu grupach porównano również działanie niepożądane.

Do badania włączono 1640 chorych. W grupie leczonych programem CMF podano 6 kursów leczenia. Hormonoterapię prowadzono przez okres 2 lat. Mediana obserwacji wynosiła 6 lat. W grupie pacjentek z ekspresją receptora estrogenowego (74% chorych) goserelina była równie skuteczna, jak chemioterapia. Leczenie programem CMF dawało natomiast lepsze wyniki pod względem DSF od leczenia analogiem LHRH w grupie chorych nie wykazujących ekspresji receptora estrogenowego. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Leczenie programem CMF było bardziej skuteczne od leczenia analogiem LHRH w grupie chorych nie wykazujących ekspresji receptora estrogenowego. Zahamowanie miesiączki następowało szybciej po zastosowaniu analogu LHRH, niż chemioterapii. Natomiast po upływie 24 tygodni od zakończenia chemioterapii nie miesiączkowało 85% pacjentek w porównaniu do 60% chorych leczonych analogiem LHRH. Po 3 latach obserwacji większość kobiet, u których stosowano hormonoterapię, zaczęła ponownie miesiączkować, natomiast brak miesiączki utrzymywał się u prawie wszystkich chorych leczonych programem CMF. Przemawia to za tym, iż chemioterapia powoduje trwałą ablację jajników. Tabela III przedstawia porównanie objawów niepożądanych w obu grupach chorych.

Po 24 tygodniach działania niepożądane typowe dla chemioterapii, takie jak: nudności, wymioty, utrata włosów oraz infekcje występowały znacząco częściej w grupie leczonej programem CMF. Objawy menopauzy takie jak: suchość pochwy i uderzenia gorąca były początkowo rzadsze w grupie leczonej programem CMF niż analogiem LHRH, jednak po zakończeniu chemioterapii częstość ich występowania nie zmniejszyła się, w przeciwieństwie do pacjentów otrzymujących goserelinę.

Po 3 latach leczenia nie wykazano różnicy pod względem wpływu na gęstość mineralną kości pomiędzy grupami, w których stosowano chemioterapię lub hormonoterapię. Nie stwierdzono również istotnych różnic w ocenie jakości życia w obu leczonych grupach. Jakość życia oceniano za pomocą Rotterdamskiej Skali Objawów (Rotterdam Symptom Checklist).

Tab. III. Porównanie objawów niepożądanych w badaniu ZEBRA (% leczonych chorych)

Leczenie	nudności/ wymioty	utrata włosów	infekcje	suchość pochwy	uderzenia gorąca
goserelina					
n=803					
24 tygodnie	5,4	3,6	4,9	25,6	74,6
2 lata	3,8	3,4	1,5	25,9	60,4
3 lata	3,7	2,4	3,5	9,5	18,6
CMF					
n=802					
24 tygodnie	57,9	44,9	13,4	15,2	44,6
2 lata	2,3	2,8	3,0	13,5	42,4
3 lata	2,4	1,6	3,0	14,1	39,6

Podsumowując wyniki badania, należy stwierdzić że hormonoterapia okazała się równie skuteczna jak chemioterapia pod względem przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego u chorych z ekspresją receptora estrogenowego. Stosowanie analogu LHRH nie powodowało uciążliwych dla chorych objawów niepożądanych związanych z chemioterapią. Ablacja jajników za pomocą analogu LHRH stanowi więc alternatywę wobec programu CMF u chorych przed menopauzą i w okresie menopauzalnym, wykazujących ekspresję receptora estrogenowego.

W badaniu VIII IBCSG (International Breast Cancer Study Group) porównano z kolei DFS u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym z rozpoznaniem raka piersi, bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych, leczonych programem CMF (6 cykli), CMF (6 cykli) i następnie analogiem LHRH (18 miesięcy), analogiem LHRH (24 miesiące) i pozostawionych bez leczenia (ramię zamknięte po 2 latach rekrutacji) [9]. Stan receptorów hormonalnych była znany u 97% chorych, przy czym 70% wykazywało ekspresję receptora hormonalnego. Wyniki leczenia przedstawiono w Tabeli IV.

Wyniki tego badania wskazują, że leczenie analogiem LHRH jest alternatywną metodą wobec chemioterapii CMF u chorych przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym, z hormonowrażliwym wczesnym rakiem piersi. Nasilone objawy toksyczne (co najmniej w stopniu 3) głównie neutropenia, nudności i wymioty

wystąpiły u 18,8% chorych leczonych programem CMF, natomiast w grupie otrzymującej analog LHRH u 3,9%. Był to głównie przyrost wagi ciała.

W badaniu AC 05 prowadzonym przez ABCSG (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) porównano DFS i OS w grupie 1034 pacjentek z rozpoznaniem raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego lub progesteronowego, z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy. Pacjentki były randomizowane do grupy otrzymującej 6 cykli chemioterapii CMF lub leczonej jednocześnie przez trzy lata gosereliną i pięć lat tamoksyfemem [10]. Mediana czasu obserwacji wynosiła 5 lat.

W grupie leczonej gosereliną i tamoksyfemem zaobserwowano znaczącą poprawę przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej. Najczęstszym objawem ubocznym w grupie leczonej hormonalnie były uderzenia gorąca. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię najczęściej występowały nudności, utrata włosów oraz, podobnie jak w grupie leczonej hormonalnie, uderzenia gorąca.

Wyniki tego badania sugerują, że leczenie hormonalne złożone z gosereliny i tamoksyfenu było znacząco skuteczniejsze od leczenia programem CMF u chorych przed menopauzą z hormonowrażliwym rakiem piersi w I i II stopniu zaawansowania.

Celem badania GROCTA 02, przeprowadzonego przez Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group było porównanie DFS i OS u chorych przed menopauzą lub w okresie menopauzalnym, z rozpoznaniem raka piersi, z ekspresją receptora estrogenowego, z zajęciem lub bez węzłów chłonnych pachy, leczonych uzupełniająco programem CMF lub połączeniem tamoksyfenu i supresji czynności hormonalnej jajników [11]. Wyłączenie funkcji hormonalnej jajników uzyskiwano na drodze napromieniania, leczenia chirurgicznego lub dwuletniego podawania analogu LHRH. Do grupy, w której stosowano chemioterapią włączono 120 pacjentek. Do grupy leczonej hormonalnie zakwalifikowano 124 chore (37 chorych z ablacją jajników na drodze napromieniania lub owariektomii, 87 leczonych gosereliną). Mediana czasu obserwacji wynosiła 76 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych różnic w DSF i OS w obu leczonych grupach chorych. U pacjentek, u których stosowano chemioterapia

Tab. IV. Wyniki leczenia w badaniu VIII IBCSG

	Liczba chorych	5-letnie DFS% (95% CI)
Wszystkie chore		
goserelina	346	79 (75-84)
CMF	360	82 (78-86)
CMF → goserelina	357	87 (83-91)
ER (-)		
goserelina	106	73 (64-81)
CMF	105	84 (77-91)
CMF → goserelina	104	88 (82-94)
ER (+)		
goserelina	229	81 (76 - 87)
CMF	247	81 (76 - 87)
CMF → goserelina	244	86 (82 - 91)

pię, znacząco częściej występowała leukopenia, nudności, wymioty, biegunka i utrata włosów. Z kolei u pacjentek leczonych hormonalnie częściej obserwowano uderzenia gorąca i zaczerwienienie twarzy.

Badanie INT-0101 prowadzone przez grupy badawcze ECOG i CALGB zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu uzupełniającej chemioterapii i hormonoterapii u chorych przed menopauzą z ekspresją receptorów hormonalnych i przerzutami do węzłów chłonnych pachowych. W latach 1989-1994 włączono do niego 1504 pacjentki [12]. Były one randomizowane do 3 grup leczenia: chemioterapia CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, 5-fluorouracyl), CAF i goserelina przez 5 lat oraz CAF z następowym jednoczasowym podawaniem tamoksyfenu i gosereliny przez 5 lat. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6,2 roku.

Tab. V. Porównanie 5-letnich DFS i OS w badaniu INT-0101

Zdarzenie	CAF	CAF + goserelina	CAF + goserelina + tamoksyfen
DSF 5-letnie (%)	67	70 (p=0,03)*	77 (p<0,01)**
OS 5-letnie (%)	85	86	86

Wartość p podano dla analizy jednostronnej, wobec czego poziom istotności statystycznej wynosi 0,025.

* CAF + goserelina 3,6 mg vs CAF; ** CAF + goserelina 3,6 mg + tamoksyfen vs CAF + goserelina 3,6 mg

Zaobserwowano korzystny wpływ dodania hormonoterapii do chemioterapii w odniesieniu do 5-letniego DFS. Dodanie gosereliny do chemioterapii CAF spowodowało silną tendencję w kierunku poprawy 5-letniego DFS. Dodanie tamoksyfenu znacznie poprawiło 5-letnie DFS (p<0,01). Korzystny pod względem DFS wpływ dodania leczenia hormonalnego do chemioterapii był najbardziej zaznaczony u pacjentek w wieku poniżej 40 lat. W roku 2005 ukazała się ponowna analiza tego badania w czasopiśmie *Journal of Clinical Oncology* [13]. Średni okres obserwacji leczonych pacjentów wynosił 9,6 lat. W analizie tej nie stwierdzono wpływu dodania gosereliny do chemioterapii CAF. Natomiast dodanie tamoksyfenu do terapii CAF + goserelina prowadziło

do poprawy czasu do nawrotu choroby oraz czasu wolnego od choroby. Nie stwierdzono jednak wpływu tego leczenia na przeżycie całkowite.

W celu oceny skuteczności analogów LHRH stosowanych dodatkowo oprócz standardowego leczenia uzupełniającego przeprowadzono analizę ZIPP (*Zoladex in premenopausal patients*) [14]. Stanowi ona zbiorczą analizę randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych przez cztery międzynarodowe grupy badawcze: Cancer Research Campaign (CRC) Breast Cancer Trials Group, Stockholm Breast Cancer Study Group, South-East Sweden Breast Cancer Group oraz Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (GIVIO). Metody i schemat badania przedstawiono na Ryc. 1.

Badanie to objęło pacjentki z rozpoznaniem wczesnego raka piersi w wieku ≤50 lat z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych oraz z ekspresją lub bez ekspresji receptorów hormonalnych. Leczenie standardowe obejmowało radioterapię i/lub chemioterapię.

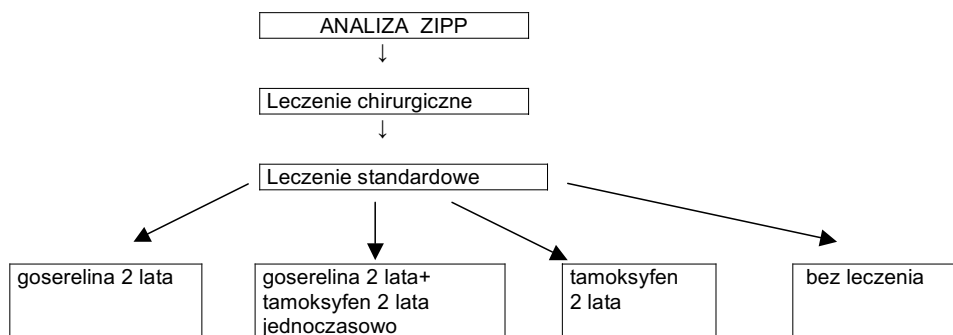
Wstępne dane dostępne są dla 2710 chorych. Wnioski z niego wypływające są następujące.

Dodanie gosereliny do standardowego leczenia:

- zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 20% (p<0,001)
- zmniejsza ryzyko zgonu o 18% (p=0,04)
- zmniejsza ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi o 40% (p=0,05)
- dodanie tamoksyfenu do preparatu goserelina zmniejsza niekorzystny wpływ gosereliny na gęstość mineralną kości.

Podsumowanie

Wyniki wyżej przedstawionych badań wskazują, że podawanie analogów LHRH stanowi formę leczenia uzupełniającego chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym z hormonowrażliwym rakiem piersi. Leki z tej grupy stanowią alternatywę wobec chemioterapii i nie powodują typowych dla chemioterapii objawów niepożądanych takich jak: nudności, wymioty, utrata włosów czy granulocytopenia. Dodanie agonistów LHRH do standardowej chemioterapii w tej grupie chorych powoduje poprawę rokowania, które wyraża się wydłużeniem czasu do progresji, a w części badań również wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia. Ważną korzyścią w przypadku



Ryc. 1. Metody i schemat badania analizy ZIPP

stosowania analogów LHRH jest odwracalność działania leku. Po zakończeniu leczenia większość pacjentek zaczyna ponownie miesiączkować, co stanowi zasadniczą różnicę w porównaniu z ablacją jajników.

Znaczenie agonistów LHRH w leczeniu uzupełniającym u chorych przed menopauzą z rozpoznaniem obecnego, hormonowrażliwego raka piersi zostało obecnie uwzględnione w międzynarodowych zaleceniach klinicznych wydanych przez Konferencje na temat Wspólnych Uzgodnień Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Adjuvant Therapy for Breast Cancer), Międzynarodowych Uzgodnieniach Panelowych dotyczących leczenia wczesnego raka piersi z St. Gallen w Szwajcarii czy EUSOMA (European Society of Mastology) [1, 15].

Obecnie coraz większą wagę przywiązuje się przy wyborze metody leczenia do preferencji pacjenta. Chore powinny zostać poinformowane o możliwości wyboru metody leczenia oraz otrzymać informację o ich skuteczności oraz objawach niepożądanych. Badanie opublikowane przez Fallowfield [16] wykazało, że zdrowe kobiety przed menopauzą po otrzymaniu pełnej informacji o analogach LHRH i chemioterapii i następnie poproszone o wybranie metody leczenia w razie zachorowania na wczesnego raka piersi w przeważającej większości wybrały leczenie hormonalne.

Z drugiej strony należy zauważyć, że brak jest badań, w których leczenie agonistami LHRH w omawianej grupie chorych zostałoby porównane bezpośrednio z tamoksyfenem. Porównanie takie miało co prawda miejsce w analizie ZIPP, lecz tamoksyfen stosowano tam jedynie przez okres dwóch lat, co nie jest optymalnym czasem leczenia, a część ośrodków w trakcie badania zrezygnowało z randomizacji stosując u wszystkich chorych tamoksyfen. Jest to tym bardziej istotne, że leczenie agonistami LHRH jest bardziej kosztowne niż podawanie tamoksyfenu. Natomiast przewaga analogów LHRH leży w innym profilu toksyczności, braku wpływu na wzrost ryzyka rozwoju raka trzonu macicy, zwiłknień popromiennych płuc oraz epizodów zakrzepowo-zatorowych. Potrzebne więc są badania przeprowadzone w celu potwierdzenia skuteczności analogów LHRH w porównaniu do tamoksyfenu stosowanego przez okres pięciu lat. Inną opcją terapeutyczną wymienioną w zalecenia St. Gallen oraz zaleceniach Polskiej Unii Onkologii jest skojarzona terapia tamoksyfenem i analogiem LHRH [17, 18]. Niezbędne jest też oszacowanie objawów ubocznych w tym analizy powikłań kosztnych spowodowanych zmniejszeniem gęstości kości po analogach LHRH jak również przeprowadzenie całościowej analizy kosztów leczenia.

Dr med. Janusz Rolski

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

Piśmiennictwo

- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i wsp. Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
- Fodor J. Interactions between radiation and hormonal therapy in breast cancer: simultaneous or sequential treatment. *Orv Hetil* 2006; 147: 121-5.
- Dorr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 567-73.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000485, Ovarian ablation for early breast cancer.
- Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W i wsp. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-35.
- Kaufmann M, Jonat W, Blamey R i wsp. Survival analyses from ZEBRA study: goserelin (Zoladex™) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711-1717.
- International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1833-46.
- Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E i wsp. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-27.
- Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D i wsp. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2718-27.
- Davidson NE, O' Neill A, Vukov A i wsp. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Co-operative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E51188, INT-0101). *Breast* 1999; 8: 232-3, abstr. 069.
- Davidson NE, O' Neill AM, Vukov AM i wsp. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973-82.
- Baum M, Houghton J, Odling-Smee W i wsp. Adjuvant zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP trial. *Breast*, 2001; 10 (Suppl 1): S32-S33, abstr P64.
- Blamey RW. Guidelines on Endocrine Therapy of Breast cancer EUSOMA. *Eur J Cancer* 2002; 38: 615-34.
- Fallowfield L, McGurk R, Dixon M. Same gain, less pain: potential patient preferences for adjuvant treatment in premenopausal women with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2403-10.
- Jassem J, Krzakowski M, Olszewski W i wsp. Rak piersi, zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. *Nowotwory J Oncol* 2003; 53: 300-24.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.

Otrzymano: 26 maja 2006 r.

Przyjęto do druku: 18 sierpnia 2006 r.