

**Artykuł sponsorowany • Sponsored article****Arimidex (anastrozol) – właściwości, zastosowanie, perspektywy**

Krzysztof Leśniewski-Kmak, Janusz Wojtacki

**Wstęp**

Pomimo stałego rozwoju onkologii, rak piersi pozostaje nadal ogromnym problemem, nie tylko lekarskim, ale również społecznym. Znaczną część chorych stanowią kobiety w wieku pomenopauzalnym. Sytuacja hormonalna powstała po wypadnięciu funkcji jajników, pozwala na wybiórcze zahamowanie wydzielania estrogenów w głównym ich źródle, jakim po menopauzie są nadnercza. Jest to możliwe dzięki inhibitorom aromatazy, pierwotnie działającym niewybiórczo, a obecnie zdolnym do zablokowania wyłącznie syntezy estrogenów. Do tych ostatnich należy Arimidex (anastrozol) – inhibitor aromatazy nowej generacji.

**Ogólna charakterystyka leku i farmakologia**

Arimidex należy do selektywnych i kompetycyjnych, niesteroidowych inhibitorów aromatazy nowej generacji. Działanie leków z tej grupy polega na zmniejszeniu stężenia estrogenów we krwi poprzez hamowanie działania obwodowej aromatazy w sposób całkowicie odwracalny, bez wpływu na inne hormony. Czynną substancją preparatu jest anastrozol. Stosowany jest wyłącznie u kobiet będących po menopauzie – chorych na zaawansowanego raka piersi, którego komórki wykazują na swojej powierzchni obecność receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych. Ostatnio anastrozol, jako jedyny inhibitor aromatazy, został zarejestrowany również w leczeniu adiuwantowym (pooperacyjnym) chorych po menopauzie, u których rak piersi wykazuje na powierzchni komórek obecność receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych.

**Farmakologia kliniczna**

Czynną substancją preparatu Arimidex jest anastrozol. Preparat, łącząc się w sposób odwracalny z obwodową aromatazą, hamuje m.in. przekształcenie androstendionu w estron, obniżając, we krwi kobiet po menopauzie, całkowite stężenie estrogenów, stymulujących wspólnie z progesteronem wzrost i różnicowanie oraz wpływających na czas życia komórek nabłonka gruczołu piersiowego [1–3].

Anastrozol w dawce 1 mg i 10 mg hamuje aromatyzację androstendionu odpowiednio w 96,7% i 98,1%, a po-

ziom estronu i estradiolu obniża się odpowiednio o 86,5% i 83,5% [4]. Anastrozol nie wpływa w klinicznie znaczący sposób na biosyntezę kortyzolu i aldosteronu, ocenianą przez stymulację wydzielania ACTH lub po niej. Stąd w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów (glukokortykoidów i mineralokortykosteroidów). Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu doustnej pojedynczej dawki 1 mg anastrozolu występuje po 2 godzinach. Obecność pokarmu w nieznanym stopniu zmniejsza szybkość wchłaniania, bez wpływu na biologiczną dostępność. Okres półtrwania preparatu wynosi 30 do 60 godzin [5].

W miejscowo zaawansowanym raku piersi leczenie anastrozolem wpływa na obraz histopatologiczny guza, zmniejszając komórkowość nowotworu, nasilając jego włóknienie, a także wpływając na formowanie gruczołów, pleomorfizm jąder i przebieg mitoz, pociągając za sobą, w większości przypadków, odpowiedź kliniczną w postaci zmniejszenia guza [6].

**Skuteczność leczenia anastrozolem****Anastrozol w zaawansowanym raku piersi**

Anastrozol w II rzucie hormonalnego leczenia zaawansowanego raka piersi

Dwa identycznie zaplanowane badania anastrozolu III fazy wykazały po raz pierwszy wyższość inhibitora aromatazy nad octanem megestrolu w zaawansowanym raku piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym, po niepowodzeniu hormonoterapii I rzutu tamoksyfenem [7]. W badaniach tych oceniano skuteczność dwóch dawek anastrozolu (1 mg i 10 mg dziennie), w porównaniu z octanem megestrolu w dawce 40 mg cztery razy dziennie, mierzoną czasem do progresji choroby i przeżyciem całkowitym. Łączna analiza wykazała, że anastrozol znamienne wydłuża, w porównaniu do octanu megestrolu, medianę przeżycia (26,7 miesiąca dla anastrozolu w dawce 1 mg i 22,5 miesiąca dla octanu megestrolu,  $p < 0,025$ ). Podwyższenie dawki anastrozolu do 10 mg nie przyniosło dodatkowego efektu terapeutycznego. Nie wystąpiły istotne różnice w toksyczności – poza znamienne większym podwyższeniem wagi ciała chorych leczonych octanem megestrolu ( $p < 0,0001$ ).

## Anastrozol w I rzucie hormonalnego leczenia zaawansowanego raka piersi

Wyniki powyższego badania skłoniły do podjęcia próby zastosowania, w ramach kolejnych badań klinicznych, anastrozolu w I rzucie leczenia zaawansowanego raka piersi. Zaprojektowano dwa duże podwójnie ślepe randomizowane badania: 0030 realizowane w Ameryce Północnej i 0027 („*TARGET*”) prowadzone w Europie, Australii, Nowej Zelandii, Ameryce Południowej i Republice Południowej Afryki [8, 9]. Do badania włączano chore ze świeżo rozpoznany zaawansowany rakiem piersi, bądź chore z progresją po uprzednim leczeniu adiuwantowym (jeżeli podawany był tamoksyfen, przerwa w leczeniu wynosiła przynajmniej rok). Chore randomizowano do ramienia z tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę lub anastrozolem w dawce 1 mg/dobę. Głównymi celami badań była ocena czasu do progresji, korzyści klinicznej rozumianej jako suma odsetków całkowitych i częściowych odpowiedzi oraz stabilizacji procesu, trwającej co najmniej 24 tygodnie, a także tolerancji leczenia. W badaniu „amerykańskim” 89% chorych miało oznaczone receptory estrogenowe i progesteronowe jako dodatnie, w badaniu „*TARGET*” tylko 45%.

Uzyskane wyniki pierwszego badania (0030) wskazały na wyższość anastrozolu nad tamoksyfenem, jeżeli chodzi o czas do progresji (11,1 miesiąca i 5,6 miesiąca,  $p=0,005$ ) i większy odsetek chorych, u których zaobserwowano korzyść kliniczną (59% vs 46%,  $p<0,01$ ).

W badaniu 0027, pomimo niewielkiego odsetka chorych z oznaczonymi jako dodatnie receptorami, anastrozol był co najmniej tak samo skuteczny, jak tamoksyfen (mediana czasu do progresji 8,2 miesiące i 8,3 miesiące).

Retrospektywna analiza połączonych wyników obu badań dla chorych z dodatnimi receptorami wykazała wyższość anastrozolu nad tamoksyfenem (mediana czasu do progresji odpowiednio 10,7 miesiąca i 6,4 miesiąca,  $p=0,022$ ) [10].

W innym badaniu, obejmującym 238 chorych, które wcześniej nie otrzymywały leczenia hormonalnego, również wykazano przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem (mediana czasu do progresji u chorych, które odniosły korzyść kliniczną, wyniosła odpowiednio 18 i 7 miesięcy,  $p<0,01$ , odsetek przeżyć dla mediany okresu obserwacji 13 miesięcy odpowiednio 40% i 11% ( $HR=0,64$ ;  $p=0,003$ )) [11].

## Anastrozol w adiuwantowym leczeniu wczesnego raka piersi

Naturalną konsekwencją korzystnych wyników badań nad zastosowaniem anastrozolu w zaawansowanym raku piersi stała się koncepcja sprawdzenia jego skuteczności w leczeniu adiuwantowym po zabiegu operacyjnym wczesnych przypadków. W randomizowanym, trójramiennym badaniu, biorące w nim udział kobiety w wieku pomenopauzalnym, które ukończyły leczenie operacyjne i ewentualnie chemiczne, przydzielano do trzech ramion: otrzymującego anastrozol, otrzymującego tamoksyfen oraz przyjmują-

cego oba leki jednocześnie (*Arimidex, Tamoxifen or in Combination – ATAC*) [12]. Badanie przeprowadzono w celu odpowiedzi na następujące pytania: czy anastrozol jest przynajmniej tak skuteczny, jak tamoksyfen, w leczeniu kobiet po menopauzie, z operacyjnym rakiem piersi? Czy anastrozol daje korzyści związane z bezpieczeństwem stosowania i występowaniem objawów niepożądanych? Czy połączenie obu leków oferuje zwiększoną skuteczność lub bezpieczeństwo, w porównaniu z tamoksyfenem stosowanym samodzielnie? Do badania włączono 9366 chorych, z których 84% miało oznaczone receptory jako dodatnie. Mediana obserwacji pierwszej analizy okresowej wyniosła 33, 3 miesiąca, ostatnio opublikowano również wyniki najnowszej analizy okresowej dla mediany okresu obserwacji 47 miesięcy [13]. Zastosowanie anastrozolu zmniejszało, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, ryzyko nawrotu choroby o 17% ( $HR=0,83$  [0,71-0,96],  $p=0,015$ ), a w grupie z dodatnim statusem receptorowym o 22%, 0,78 [0,65-0,93],  $p=0,007$ . Ponadto, Arimidex zmniejszał ryzyko raka drugiej piersi o 44 % ( $OR=0,56$  [0,32-0,98],  $p=0,042$ ) w grupie z dodatnim statusem receptorowym. Wyniki leczenia skojarzonego nie różniły się znamienne od wyników leczenia samym tamoksyfenem. Dłuższa obserwacja pozwoli dodatkowo na ocenę całkowitego przeżycia w porównywanych grupach chorych.

Podczas ostatniego San Antonio Breast Cancer Symposium w 2003 r. przedstawiono również wyniki badania przeprowadzonego na grupie 426 chorych po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których wykazano, że zmiana leczenia z tamoksyfenu na anastrozol, w porównaniu z kontynuacją leczenia tamoksyfenem, zmniejsza w sposób statystycznie znamienne ryzyko nawrotu choroby o 74% ( $HR=0,36$ ,  $p=0,0006$ ) oraz ryzyko zgonu o 82% ( $HR=0,18$ ,  $p=0,07$ ), przy jednocześnie mniejszej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych u chorych, u których zmieniono leczenie na Arimidex. Mediana okresu obserwacji wyniosła 24 miesiące [14].

Można przypuszczać, że w nieodległej przyszłości anastrozol może stać się następcą tamoksyfenu w adiuwantowym leczeniu chorych w wieku pomenopauzalnym z wczesnym rakiem piersi.

## Profil tolerancji anastrozolu

Jednym z oczekiwań, jakie wiążą się z wprowadzaniem nowego leku, jest jego mniejsza toksyczność. Profil tolerancji anastrozolu, wynikający z badania ATAC, przedstawia się na tle tamoksyfenu zachęcająco. Anastrozol okazał się znamienne bardziej bezpieczny i lepiej tolerowany pod względem takich objawów niepożądanych, jak: występowanie raka endometrium ( $p=0,02$ ), krwawienie z dróg rodnych ( $p<0,0001$ ), powikłania ze strony krążenia mózgowego ( $p=0,0006$ ), uderzenia gorąca ( $p<0,0001$ ) i powikłania zakrzepowo-zatorowe ( $p=0,0006$ ). Na mniejsze, w porównaniu z tamoksyfenem, ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych anastrozolem wskazują również wyniki leczenia w zaawansowanym raku piersi [9]. Poniżej przedstawiono

bardziej szczegółowo wpływ leku na układ kostny i poziom lipidów.

### Układ kostno-szkieletowy

Jak wspomniano powyżej, w badaniu *ATAC*, w porównaniu z ramieniem leczonym tamoksyfenem, w grupie z anastrozolem znacznie częściej pojawiały się zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ( $p < 0,0001$ ), głównie w postaci bólów stawowych, oraz złamania kostne ( $p < 0,0001$ ) [13]. Powód tego jest z jednej strony oczywisty i związany z częścią aktywnością estrogenową tamoksyfenu i w efekcie działaniem osteoprotekcyjnym. Z drugiej strony, radykalne obniżenie poziomu krążących estrogenów może mieć niekorzystny wpływ na stan kości u chorych leczonych inhibitorem aromatazy. Co ciekawe jednak, odsetek złamań kostnych u chorych otrzymujących anastrozol może odpowiadać ryzyku populacyjnemu tego powikłania w porównywalnej grupie wiekowej, jeśli brać pod uwagę częstość złamań kostnych u chorych otrzymujących placebo w innych badaniach [e.g. 15-18]. Być może ma na to wpływ fakt, że anastrozol nie wpływa na metabolizm tkanki kostnej u osób bez przerzutów do kości [19].

### Wpływ anastrozolu na profil lipidów we krwi leczonych chorych

Z punktu widzenia chorych, szczególnie o dobrym rokowaniu, istotny jest wpływ stosowanego leczenia na profil lipidów, a przez to ewentualnie na częstość powikłań sercowo-naczyniowych. Na podstawie opublikowanych danych brak jest dowodów na znaczące podwyższenie poziomu lipidów w trakcie stosowania anastrozolu. Dotyczy to również badania własnego [20, 21].

W badaniu *ATAC* nie odnotowano natomiast znaczącej różnicy w częstości powikłań sercowo-naczyniowych pomiędzy grupami leczonymi anastrozolem i tamoksyfenem – lekiem, który posiadając aktywność agonistyczną dla receptora estrogenowego, wpływa ochronnie na układ sercowo-naczyniowy [12].

### Anastrozol wśród innych inhibitorów aromatazy nowej generacji

Interesująco wypada porównanie anastrozolu z innymi inhibitorami III generacji – letrozolem i eksemestaniem. Ten ostatni, w odróżnieniu od pozostałych, charakteryzuje się steroidową budową i tworzeniem nieodwracalnych połączeń z inaktywowanym enzymem. Wszystkie podawane są drogą doustną. Redukcja poziomu estrogenów waha się w okolicach 90% dla inhibitorów aromatazy niesteroidowych oraz istotnie mniej, bo 50–70%, wynosi dla eksemestanu [4, 19, 22-24].

Inhibitory niesteroidowe nie wykazują efektu androgenowego, progestagenowego lub estrogenowego i nie wywołują podwyższenia masy ciała, trądziku lub nadmiernego owłosienia. Takie cechy w dawkach terapeutycznych przejawia jednak eksemestan [23, 25, 26]. Ten ostatni, podobnie jak anastrozol, nie wpływa na podwyższenie po-

mu lipidów we krwi leczonych chorych [27]. Wpływ taki wykazał jednak letrozol [28].

Jeżeli chodzi o wybiórczość działania, anastrozol nie wykazuje wpływu na podstawowy i stymulowany ACTH poziom kortyzolu i aldosteronu [29-31]. Podobną selektywność wykazuje eksemestan [32]. Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku letrozolu. W jednym z badań podstawowy i stymulowany ACTH poziom kortyzolu znacznie obniżył się pod wpływem letrozolu, a niezmienny pozostał poziom aldosteronu [33]. W innym badaniu odnotowano natomiast znaczny wzrost podstawowego poziomu aldosteronu i znaczne obniżenie jego poziomu stymulowanego ACTH [34].

Wpływ anastrozolu na kościec został omówiony powyżej. Letrozol powoduje zwiększoną resorpcję kości, mierzoną zmianami w poziomie markerów obrotu kostnego (resorpcji) [35, 36]. Dane kliniczne z badania nad zastosowaniem letrozolu w leczeniu adiuwantowym wskazują, że chociaż złamania zdarzały się w grupie leczonej letrozolem częściej, to jednak różnica w ich występowaniu, pomiędzy nią a grupą z placebo, była nieznamienista statystycznie ( $p = 0,24$ ) [37].

Wpływ eksemestanu na kościec był badany na materiale laboratoryjnym. Niezmieniona gęstość kości u samicy szczurów po owariektomii, przyjmujących lek, w porównaniu ze znamienym obniżeniem gęstości kości po wyłącznej owariektomii, świadczyć by mogła o ochronnym działaniu leku na tkankę kostną [38].

### Podsumowanie

Wiedza na temat klinicznych właściwości Arimidexu i jego możliwych zastosowań powiększa się wraz z wynikami kolejnych badań klinicznych. Można stwierdzić, że jest to lek bardziej skuteczny niż tamoksyfen, nie tylko w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, ale również w leczeniu adiuwantowym u chorych z wczesnym rakiem piersi, o wysokiej skuteczności prewencyjnej. Anastrozol cechuje się również dobrym profilem tolerancji, zwłaszcza pod kątem niewielkiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

**Dr Krzysztof Leśniewski-Kmak**  
Oddział Onkologii i Radioterapii  
Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni  
ul. Powstania Styczniowego 1  
81-519 Gdynia

### Piśmiennictwo

1. Dickson RB, Stancel G. Estrogen-mediated processes in normal and cancer cells. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 135-45.
2. Elledge RM, Fuqua SAW. Estrogen and progesterone receptors. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 471.
3. Dickson RB, Russo J. Biochemical control of breast development. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 15.

4. Geisler J, King N, Dowsett M i wsp. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on *in vivo* aromatization and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286-91.
5. Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M i wsp. Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 175-9.
6. Anderson TJ, Dixon JM, Stuart M i wsp. Effect of neoadjuvant treatment with anastrozole on tumour histology in postmenopausal women with large operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 334-8.
7. Buzdar AU, Jonat W, Howell A i wsp. Anastrozol versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Cancer* 1998; 83: 1142-52.
8. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M i wsp. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-67.
9. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF i wsp. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57.
10. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM i wsp. Anastrozole is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy in Hormone Receptor Positive Advanced Breast Carcinoma. Results of Two Randomized Trials Designed for Combined Analysis. *Cancer* 2001; 92: 2247-58.
11. Milla-Santos A, Milla L, Portella J i wsp. Anastrozole vs tamoxifen in hormonodependent advanced breast cancer. A phase II randomised trial. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 317-22.
12. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J i wsp. Anastrozol alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.
13. Baum M, Buzdar A, Cuzick J i wsp. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
14. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D i wsp. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Suppl 1): S6-7, Abs 3.
15. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E i wsp. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
16. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL i wsp. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
17. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
18. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517-22.
19. Bajetta E, Martinetti A, Zilembo N i wsp. Biological activity of anastrozole in postmenopausal patients with advanced breast cancer: effects on estrogens and bone metabolism *Ann. Oncol* 2002; 13: 1059-66.
20. Dewar J, Nabholz J-M, Bonnetterre J i wsp. The effect of anastrozole (Arimidex™) on serum lipids – data from a randomized comparison of anastrozole (AN) versus tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64 (Suppl 1): S51, Abs 164.
21. Wojtacki J, Kruszewski WJ, Leśniewski-Kmak K i wsp. Short-term effects of anastrozole therapy on serum lipid profile in patients with breast cancer, previously treated with tamoxifen. Preliminary report. *Nowotwory* 2001; 51: 43-7.
22. Geisler J, Anker G, Dowsett M i wsp. Letrozole suppresses plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients more completely than anastrozole. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 102a, Abs 394.
23. Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C i wsp. The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 587-91.
24. Zilembo N, Noberasco C, Bajetta E i wsp. Endocrinological and clinical evaluation of exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor. *Br J Cancer* 1995; 72: 1007-12.
25. Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug safety* 1999; 21: 297-309.
26. Jones S, Vogel C, Arkhipov A i wsp. Multicenter, Phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3418-25.
27. Lohrisch C, Paridaens R, Dirix LY i wsp. No adverse impact on serum lipids of the irreversible aromatase inactivator Aromasin [Exemestane (E)] in first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC): companion study to a European Organization of Research and Treatment of Cancer (Breast Group) Trial with Pharmacia Upjohn. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 43a, Abs 167.
28. Engan T, Krane J, Johannessen DC i wsp. Plasma changes in breast cancer patients during endocrine therapy – lipid measurements and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 287-97.
29. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M. Arimidex™: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 103-11.
30. Esparza-Guerra L, Buzdar A. Anastrozol “Arimidex™” does not impair adrenal cortisol or aldosterone synthesis in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 52b, Abs 1954.
31. Wolter J, Robert J, Harvey N i wsp. Arimidex (ZD1033): a Phase I study of a new, selective orally active aromatase inhibitor in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 119, Abs 175.
32. Evans TRJ, di Salle E, Ornati G i wsp. Phase I and endocrine study of exemestan (FCE 123040), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women. *Cancer Res* 1992; 52: 5933-9.
33. Bisagni G, Cocconi G, Scaglione F i wsp. Letrozole, a new oral non-steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study. *Ann Oncol* 1996; 7: 99-102.
34. Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M i wsp. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 35: 208-13.
35. Lai JM, Taxel P, Raisz LG. The effect of aromatase inhibition on bone turnover in older men. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: S79, Abs P251.
36. Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N i wsp. Effects of the aromatase inhibitor letrozole in healthy postmenopausal women rationale for prevention. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 335b, Abs 3091.
37. Goss PE i wsp. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
38. Goss P, Grynypas M i wsp. The effect of exemestane on bone and lipids in the ovariectomized rat. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 51.