

Krzysztof Krzemieniecki¹, Marek Pawlicki²¹Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie²Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie (emerytowany Kierownik Kliniki)

Uzupełniająca hormonoterapia raka piersi — czy możliwa jest opcja zero? Fakty i kontrowersje

Adjuvant hormone therapy in breast cancer — is “the option zero” realistic?

Adres do korespondencji:

dr Krzysztof Krzemieniecki
Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
tel.: (012) 423 10 43

STRESZCZENIE

Stosowanie uzupełniającej hormonoterapii u chorych na wczesnego raka piersi z cechami hormonowrażliwości wydłuża czas wolny od choroby, zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów odległych oraz częstość raka w drugiej piersi, a przez to wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Udokumentowana przewaga inhibitorów aromatazy w leczeniu rozlanego raka piersi spowodowała, że przeprowadzono wiele badań dotyczących możliwości ich zastosowania w leczeniu uzupełniającym u chorych po menopauzie. Po analizie dostępnych wyników wydaje się, że istnieją wystarczające dowody na rozważanie sekwencyjnego leczenia hormonalnego. Pozostaje jednak wiele nierozstrzygniętych elementów strategii takiego postępowania. Początkowe leczenie uzupełniające oparte na inhibitorach aromatazy obecnie powinno być stosowane u chorych z przeciwwskazaniami do tamoksyfenu lub jego nietolerancją. Panele eksperckie zalecają ostrożność, a ewentualne zmiany standardów terapeutycznych powinny nastąpić po opublikowaniu pełnych wyników badań, co pozwoli na wyjaśnienie wielu kontrowersyjnych zagadnień.

W grupie kobiet przed menopauzą z rozpoznaniem wczesnego raka piersi prowadzone są także liczne badania na temat leczenia uzupełniającego i na podstawie już dostępnych wyników można określić wskazania do zastępowania chemioterapii hormonoterapią oraz wstępnie ustalić znaczenie analogów gonadoliberyny w leczeniu adiuwantowym. Spodziewane wyniki obecnie prowadzonych badań powinny określić optymalny czas prowadzenia leczenia uzupełniającego.

Pojawianie się nowych leków w terapii adiuwantowej może spowodować rewizje aktualnych poglądów na ten temat. W przyszłości leczenie uzupełniające może być postępowaniem zindywidualizowanym na podstawie indywidualnego profilu genetycznego.

Słowa kluczowe: hormonowrażliwy rak piersi, leczenie uzupełniające, inhibitory aromatazy, analogii gonadoliberyny

ABSTRACT

Adjuvant hormonal therapy increases disease free interval and overall survival, reduces risk of distant metastases and second breast cancer in patients with hormone-sensitive early breast cancer.

Documented clinical advantage of aromatase inhibitors led to numerous trials on the use of this class of agents in the adjuvant setting for postmenopausal women. Based on the results of these trials sufficient data exist to consider sequential hormone therapy, although there are still some not resolved elements of this strategy. Primary adjuvant hormone therapy with aromatase inhibitors seems to be limited to patients in whom tamoxifen is contraindicated or not tolerated. Expert panels advise to be cautious and potential guidelines modifications should be based on the final results of current studies with clarification of all controversial issues.

At present, the results of several studies on the use of hormonal adjuvant therapy in premenopausal women are available and they give some evidence to switch for hormonal therapy and gonadoliberin analogues in the adjuvant setting. More data are necessary to establish optimal time framework for adjuvant hormone therapy.

Launching new drugs in adjuvant breast cancer therapy may require revision of current treatment guidance. The future adjuvant therapy may be much more tailored based on individual genetic profile derived from microarrays study.

Key words: hormone sensitive breast cancer, adjuvant treatment, aromatase inhibitors, LHRH analogues

Wstęp

Pierwsze wzmianki na temat raka piersi można odnaleźć w egipskich papirusach sprzed 5000 lat. Mogłoby się wydawać, że chorobę tę znaną od lat i tak rozpowszechnioną w pełni już poznano. Tymczasem kolejne odkrycia, głównie w zakresie biologii molekularnej, przynoszą nowe fakty i rzucają nowe światło na tę chorobę. Wydaje się, że nasze poznanie nie ma kresu. Dopóki istnieje brak skutecznych metod prowadzących do wyleczenia rozsiajanego raka piersi, to ciągłe odkrycia stanowią „kamienie milowe” w rozumieniu raka piersi i pozwalają na stały, choć wolny postęp terapeutyczny. Czy podobnie jest w przypadku wczesnego raka piersi? Częstsze rozpoznawanie raka piersi we wczesnych stadiach, ulepszone metody leczenia miejscowego i bardziej wysublimowane leczenie uzupełniające prowadzą do poprawy wyników leczenia w tej grupie chorych. Czy możliwa jest jednak taka sytuacja, aby wczesna diagnostyka, optymalne postępowanie miejscowe oraz adekwatne, systemowe leczenie uzupełniające spowodowały całkowity brak nawrotów raka piersi? Ta koncepcja, nazwana opcją zero, aktualnie wydaje się nierealna, ale z drugiej jednak strony, obserwując badania kliniczne oraz postęp w zakresie onkogenetyki oraz ideę indywidualizacji leczenia, nie można jej całkowicie odrzucić.

Szczególne znaczenie w terapii uzupełniającej raka piersi ma hormonoterapia. W jej zakresie przeprowadza się wiele badań klinicznych, a względnie niskie koszty i dobra tolerancja sprawiają, że metoda ta jest skutecznym i szeroko stosowanym narzędziem terapeutycznym.

Od dawna wiadomo, że estrogeny są silnym mitogenem dla komórek raka piersi i dlatego wiele metod terapeutycznych opiera się na eliminacji estrogenów z organizmu lub na blokowaniu ich bezpośredniego oddziaływania na receptor estrogenowy. Początki hormonoterapii raka piersi wiązały się ze stosowaniem metod ablacyjnych i wynikały z intuicyjnego podejścia do terapii opisanego przez niemieckiego chirurga Alberta Schizingera w 1889 roku [1]. Pomysł ten zrealizował dopiero 6 lat później Georg Thomas Beaston, który w szpitalu w Glasgow wykonał obustronne usunięcie jajników u 33-letniej chorej na miejscowo zaawansowanego raka piersi, który pojawił się u niej wkrótce po porodzie. Niecały rok później

Beaston opisał na łamach *Lanceta* częściową remisję tego 12-centymetrowego guza [2]. Na pełne zrozumienie zaobserwowanego efektu terapeutycznego trzeba było czekać 75 lat, kiedy to Elwood Jensen z Chicago odkrył i opisał wraz ze współpracownikami receptor estrogenowy oraz wskazał na jego docelowe znaczenie w terapii hormonalnej [3]. Dobrze zrozumienie podstaw teoretycznych hormonoterapii oraz kilka dostępnych klas leków hormonalnych powodują, że być może w przypadku wczesnego, hormonozależnego raka piersi szybciej nastąpi zbliżenie do hipotetycznej opcji zero [4].

Wczesny rak piersi u kobiet przed menopauzą z ekspresją receptora hormonalnego

Fakty

Jeszcze do niedawna w tej grupie chorych, w wypadku konieczności zastosowania leczenia uzupełniającego, stosowano głównie chemioterapię. U niektórych chorych dodatkowo podawano tamoksyfen po zakończeniu chemioterapii. W ostatnich latach pojawiły się jednak głosy, że można zdefiniować grupę chorych przed menopauzą, u której leczenie uzupełniające można by ograniczyć do samej hormonoterapii opartej na efekcie kastracyjnym. Pierwsze przesłanki do takiego myślenia wynikały z obserwacji, że wyniki uzyskane drogą uzupełniającej chemioterapii ulegały poprawie po dodatkowym zastosowaniu tamoksyfenu w grupie chorych z ustaniem czynności hormonalnej jajników po chemioterapii [5, 6]. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki uzyskane w wielu badaniach. W metaanalizach badań w tym zakresie prowadzonych przez *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) wykazano, że ablacja jajników jako samodzielna terapia uzupełniająca u kobiet poniżej 50. roku życia prowadzi do zmniejszenia względnego ryzyka nawrotu choroby o około 35% i ryzyka zgonu o 27% w porównaniu z odpowiednio 20% i 11% u starszych kobiet biorących udział w tym badaniu [7]. Wyniki te mogą potwierdzać przypuszczenia, że efekt chemioterapii u kobiet przed menopauzą bardziej wynika z jej wpływu na układ endokryny niż z działania cytostatycznego.

W kolejnym badaniu, tym razem włoskiej grupy badawczej *Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group*, wykazano, że połączenie tamoksyfenu i ablacji jajników (niezależnie od sposobu jej przeprowadzenia) pozwala na uzyskanie porównywalnych wyników z chemioterapią według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) w uzupełniającym leczeniu raka piersi u kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym [8].

W 2002 roku ukazały się podsumowania dwóch kolejnych badań poświęconych temu zagadnieniu. Thomson w imieniu *Scottish Cancer Trials Breast Group* oraz *Scottish Cancer Therapy Network* przedstawił uaktualnione wyniki uzupełniającego leczenia raka piersi w grupie chorych przed menopauzą z zajęciem węzłów chłonnych pachy. W badaniu wykazano w pełni porównywalne wyniki po zastosowaniu zarówno ablacji jajników, jak i chemioterapii według schematu CMF [9]. Jeszcze istotniejsze wydaje się badanie *Austrian Breast Cancer Study Group* (ABCSCG) — Jakesz i wsp. wykazali, że uzupełniające leczenie skojarzone tamoksyfenem i gosereliną jest skuteczniejsze od chemioterapii według schematu CMF u chorych na raka piersi przed menopauzą w I i II stopniu zaawansowania klinicznego [10]. Warto podkreślić, że wykazana przewaga leczenia hormonalnego wynikała z prawie dwukrotnie większej częstości wznów miejscowych u chorych poddawanych chemioterapii, przy jednocześnie podobnym odsetku odnotowanych przerzutów odległych w obu ramionach badania.

Dużym krokiem naprzód w poznaniu miejsca ablacji jajników w leczeniu uzupełniającym w tej grupie chorych było badanie *Zoladex Early Breast Cancer Research Association* (ZEBRA). W badaniu uczestniczyło ponad 1600 chorych z rozpoznaniem wczesnego raka piersi przed menopauzą, u których stwierdzano zajęcie pachowych węzłów chłonnych. Chore były randomizowane do grupy otrzymującej chemioterapię według schematu CMF lub goserelinę. W wyniku przeprowadzonego badania, zarówno w obserwacji 6-letniej, jak i uaktualnionej 7-letniej obserwacji, podawanie gosereliny przez 24 miesiące było równie skuteczną formą leczenia uzupełniającego jak chemioterapia w badanej grupie chorych z ekspresją receptora hormonalnego [11]. Stwierdzono, że stosowanie gosereliny powoduje mniej działań niepożądanych niż chemioterapia. Ponadto część badania dotycząca jakości życia wskazywała na przewagę hormonoterapii.

Innym interesującym badaniem było badanie *Zoladex in Premenopausal Patients* (ZIPP) [12], które polegało na dodaniu gosereliny do standardowego leczenia uzupełniającego u niektórych chorych. Wszystkie chore były w okresie przedmenopauzalnym. Randomizacja zakładała 4 ramiona terapeutyczne: obserwacja, tamoksyfen, tamoksyfen w połączeniu z gosereliną oraz goserelina w monoterapii. Analizie poddano wyniki 2710 chorych.

Wykazano przewagę w zakresie czasu do nawrotu i całkowitego przeżycia w następstwie leczenia z udziałem gosereliny.

W 2003 roku rozpoczęto także 3 inne badania nad leczeniem uzupełniającym u chorych na raka piersi w okresie przed menopauzą. Celem badania *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) jest porównanie wyników stosowania w tej grupie chorych tamoksyfenu, tamoksyfenu z jednoczesną ablacją jajników oraz eksemestanu z jednoczesną ablacją jajników. W badaniu *Tamoxifen and Exemestan Trial* (TEXT) porównuje się skuteczność leczenia uzupełniającego za pomocą ablacji jajników w skojarzeniu z tamoksyfenem lub eksemestanem. Założeniem badania *Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial* (PERCHE) jest próba ustalenia, czy chemioterapia jest niezbędnym elementem leczenia uzupełniającego w tej grupie chorych. Chore są randomizowane do grupy z chemioterapią lub do grupy bez chemioterapii. Rodzaj uzupełniającej chemioterapii jest uzależniony od decyzji badacza. Dalsze leczenie ma charakter ablacji jajników w skojarzeniu z tamoksyfenem lub eksemestanem. Wszystkie badania nadal trwają [13].

Kontrowersje

Wiele z prezentowanych badań rozpoczęto w okresie, kiedy znaczenie stanu receptora hormonalnego nie do końca było jasne. Ponadto do badań tych włączono również chore bez ekspresji receptora hormonalnego. Może to mieć pewien wpływ na uzyskane wyniki, chociaż większość badaczy prześledziła obserwowane tendencje w różnych podgrupach chorych.

Inną wątpliwość budzi hipoteza, że adiuwantowa chemioterapia raka piersi działa głównie za pomocą efektu endokrynnego. Tymczasem rak piersi należy do nowotworów heterogenicznych i istnieje możliwość współistnienia w guzie komórek wrażliwych i opornych na manipulacje hormonalne. W tym wypadku efekt cytotoksyczny chemioterapii może mieć znaczenie kliniczne [10].

Metaanaliza EBCTCG wskazuje na inne niewyjaśnione obszary kliniczne. Co prawda ablacja jajników wobec obserwacji wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu adiuwantowym, jednak już jej porównanie z chemioterapią nie przynosi aż tak istotnych różnic. Problem ten jest jeszcze bardziej jaskrawy, gdy zwróci się uwagę na fakt, że uzupełniającą hormonoterapię porównywano przede wszystkim ze schematem CMF, którego dziś nie uważa się już za optymalny [14]. Istnieją tylko nieliczne doniesienia o porównaniu hormonoterapii uzupełniającej z chemioterapią opartą na antracyklinach. W badaniu *Intergroup Trial 0101* (INT-0101), przeprowadzonym przez *Eastern Cooperative Oncology Group*, nie wykazano różnic pomiędzy chemioterapią uzupełniającą według schematu FAC (5-fluorouracyl, dokosrubicyna, cyklofosfamid) i taką samą chemioterapią w skojarzeniu z gosereliną [15].

Przeciwnie, w badaniu *French Adjuvant Study Group* nr 6 (FASG 06), francuskiej grupy badawczej, wykazano podobne korzyści z leczenia uzupełniającego opartego na całkowitej blokadzie hormonalnej (ablacja jajników plus tamoksyfen), jak i na chemioterapii z wykorzystaniem schematu FEC 50 — 5-fluorouracil, epirubicyna, cyklofosfamid (dawka epirubicyny — 50 mg/m²) [16]. Upowszechnienie antracyklin i włączenie docetakselu do leczenia uzupełniającego raka piersi może się przyczynić do rewizji poglądów na alternatywne stosowanie hormonoterapii i chemioterapii w omawianej grupie chorych. Dodatkową komplikacją może przynieść zarejestrowanie trastuzumabu do leczenia adiuwantowego.

Inne niewyjaśnione kwestie to długość stosowania gosereliny w leczeniu uzupełniającym. Brakuje randomizowanych badań klinicznych na ten temat. W większości dostępnych badań, gdzie stosowano goserelinę, podawano ją 2–3 lat z wyjątkiem badania INT 0101, gdzie podawano ją przez 5 lat z dobrą tolerancją.

Niewyjaśniona pozostaje także kwestia zasadności stosowania hormonoterapii w leczeniu chorych, u których nie doszło do zatrzymania aktywności jajników mimo zastosowania chemioterapii uzupełniającej.

Dotychczas nie opublikowano wyników badań na temat włączenia inhibitorów aromatazy (IA) do leczenia uzupełniającego kobiet przed 50. rokiem życia. Czy po uzyskaniu efektu kastracyjnego gosereliny można włączyć IA? Jeśli tak, to kiedy i w jakiej sekwencji w stosunku do tamoksyfenu?

Osobnym problemem jest analiza farmakoekonomiczna, zwłaszcza w polskich warunkach, organizacji świadczeń zdrowotnych.

Podsumowanie

Kliniczną interpretację wyników prowadzonych badań w zakresie uzupełniającej hormonoterapii wczesnego raka piersi u kobiet przed menopauzą stanowi konsensus ekspercki, a w konsekwencji zalecenia publikowane po zakończeniu konferencji w St. Gallen. Obecnie również ukazała się już IX edycja tych wytycznych będąca wynikiem uzgodnień ekspertów [17]. U pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie hormonalne (wysoka ekspresja receptorów hormonalnych, duża liczba komórek nowotworowych z receptorami) w grupie o niskim i średnim ryzyku nawrotu choroby powinno się rozważyć 5-letnie przyjmowanie tamoksyfenu, a w wypadku przeciwwskazań do jego zastosowania — 2-letnie leczenie gosereliną. Istotną zmianę stanowi możliwość zastąpienia chemioterapii leczeniem hormonalnym u chorych o średnim ryzyku z adekwatnym stanem receptorem. W przypadku braku możliwości jasnego oszacowania szans na uzyskanie odpowiedzi na hormonoterapię powinno się rozważyć uzupełniającą chemioterapię z następową uzupełniającą hormonoterapią, z wyjątkiem chorych z grupy niskiego ryzyka. Nadal nie ma ostatecznego dowodu, że połączenie gosereliny i tamoksyfenu przynosi większą korzyść niż stosowanie monoterapii. Wyjaśnienie przyniosą badania kliniczne, w których uwaga skupia się na tej kwestii. Podsumowanie badań nad uzupełniającą hormonoterapią wczesnego raka piersi przedstawiono w tabeli 1. Ogólne wnioski podsumowujące omówione badania można by sformułować następująco:

Tabela 1. Podsumowanie badań nad hormonoterapią wczesnego raka piersi u chorych przed menopauzą

Table 1. Review of clinical studies on adjuvant hormone therapy in premenopausal women with early breast cancer

Badanie	Leczenie	Wyniki
Szkockie	CMF vs. kastracja	Porównywalna skuteczność
Skandynawskie	CMF vs. kastracja	Porównywalna skuteczność
ZEBRA	CMF vs. LHRHa	Porównywalna skuteczność dla ER+
IBCSG VIII	CMF vs. LHRHa	Porównywalna skuteczność dla ER+
TABLE	CMF vs. LHRHa	Porównywalna skuteczność
GROCTA 02	CMF vs. LHRHa + TAM	Porównywalna skuteczność
ABCSG 05	CMF vs. LHRHa + TAM	Zmniejszenie nawrotów w grupie LHRHa + TAM
FASG 06	FEC vs. LHRHa + TAM	Porównywalna skuteczność

ZEBRA — *Zoladex Early Breast Cancer Research Association*; IBCSG VIII — *International Breast Cancer Study Group* badanie nr 8; TABLE — *Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate*; GROCTA 02 — *Italian breast cancer adjuvant group*, badanie nr 2; ABCSG 05 — *Austrian Breast Cancer Study Group* badanie nr 5; FASG 06 — *French Adjuvant Study Group* badanie nr 6; CMF — cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl; LHRHa (LHRH analogues) — analogii gonadoliberyny; TAM — tamoksyfen

Na podstawie: Thomson C.S. i wsp. *Breast* 2002; 11: 419–429; Ejlertsen B. i wsp. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 66a (abstr. 248); Kaufmann M. i wsp. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 1711–1717; IBCSG. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1833–1846; Schmid P. i wsp. *Anticancer Res.* 2002; 22: 2325–2332; Boccardo F. i wsp. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2718–2727; Jakesz R. i wsp. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4621–4627; Roche H. i wsp. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19: 72a (abstr. 279).

- Chore przed menopauzą z ekspresją receptora hormonalnego, niebędące kandydatkami do chemioterapii:
 - tamoksyfen stanowi leczenie z wyboru;
 - leki z grupy agonistów gonadoliberyny mogą być rozważane w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji tamoksyfenu;
 - dwulekowa hormonoterapia nie oferuje większych korzyści niż monoterapia.
- Chore przed menopauzą z ekspresją receptora hormonalnego, będące kandydatkami do chemioterapii:
 - chemioterapia z udziałem antracyklin z następnym stosowaniem tamoksyfenu jest leczeniem z wyboru;
 - leki z grupy agonistów gonadoliberyny stanowią możliwość do zaakceptowania alternatywę dla chemioterapii bez udziału antracyklin w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania lub nietolerancji.

Wczesny rak piersi u kobiet po menopauzie z ekspresją receptora hormonalnego

Fakty

Jeszcze do niedawna niekwestionowanym „złotym standardem” w leczeniu uzupełniającym hormonowrażliwego raka piersi u kobiet po menopauzie z niskim i średnim ryzykiem nawrotu choroby był tamoksyfen, który wprowadzono do leczenia raka piersi w 1973 roku po opublikowaniu fundamentalnej pracy Warda [18]. Wkrótce po wprowadzeniu leku na rynek rozpoczęto badania nad jego znaczeniem w leczeniu uzupełniającym raka piersi u kobiet po menopauzie [19]. Wyniki tak zwanych badań kopenhaskich opublikowane w 1980 roku ugruntowały pozycję terapeutyczną tamoksyfenu [20]. Dalsze badania jednoznacznie potwierdziły wpływ tamoksyfenu na wyniki leczenia chorych na raka piersi.

W przypadku stosowania tamoksyfenu przez 5 lat w leczeniu uzupełniającym hormonowrażliwego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachy uzyskano bezwzględną poprawę przeżyć 10-letnich o blisko 11%, natomiast w grupie bez przerzutów do węzłów poprawa ta wyniosła prawie 6% [21]. Aktualne miejsce tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym hormonowrażliwego raka piersi zgodnie z zaleceniami *St. Gallen International Consensus Meeting* przedstawiono w tabeli 2 [17].

Mimo stosowania tamoksyfenu u dużej grupy chorych dochodzi do nawrotu oraz rozsiewu choroby. Szacuje się, że u około 30% chorych obecna jest tak zwana oporność *de novo* na tamoksyfen, a u dalszych 20–30% ma ona charakter wtórny. Wyniki badań zajmujących się opornością na tamoksyfen sugerują jej molekularne podłoże. Uruchamianie alternatywnych szlaków przekazywania sygnałów, a zwłaszcza aktywacja receptorów kinaz tyrozynowych mogą mieć podstawowe znaczenie w mechanizmie nabywania oporności [22, 23].

Wspomniana oporność oraz zwiększone ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy oraz wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas 5-letniej terapii tamoksyfenem skłoniły do poszukiwania nowych form uzupełniającego leczenia hormonalnego. Szczególna rola przypadła lekom z grupy IA zwłaszcza u kobiet po menopauzie, u których estrogeny są wytwarzane głównie w nadnerczach i tkance tłuszczowej. Dodatkowo, stwierdza się wysoką aktywność aromatazy w 2/3 guzów piersi, co powoduje, że enzym ten przyczynia się do wewnątrzguzowej produkcji estrogenów i w konsekwencji do klinicznej progresji nowotworu [24]. Zahamowanie aromatyzacji wpływa w związku z tym korzystnie na przebieg hormonowrażliwego raka piersi.

Pierwsze prace dotyczące klinicznego zastosowania IA pojawiły się w latach 60. ubiegłego stulecia, natomiast na temat prób ich stosowania u chorych na raka piersi kilka lat później [25]. Obecnie IA trzeciej generacji, z uwagi na korzystniejszy profil toksyczności i łatwość stosowania, wyparły leki wcześniejszych generacji. Początkowo IA stosowano u chorych z rozsianym rakiem

Tabela 2. Miejsce tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym hormonowrażliwego raka piersi zgodnie z zaleceniami *St. Gallen International Consensus Meeting*

Table 2. Position of tamoxifen in adjuvant treatment of hormone-sensitive breast cancer according to *St. Gallen International Consensus Meeting*

Grupa ryzyka	Okres przedmenopauzalny	Okres pomenopauzalny
N (-) niskie ryzyko	Obserwacja lub tamoksyfen	Obserwacja lub tamoksyfen
N (-) przeciętne ryzyko	Tamoksyfen ± ablacja jajników lub chemioterapia + + tamoksyfen ± ablacja jajników	Tamoksyfen lub chemioterapia + + tamoksyfen
N (+)	Chemioterapia + + tamoksyfen ± ablacja jajników lub tamoksyfen ± ablacja jajników	Chemioterapia + + tamoksyfen lub tamoksyfen

piersi w przypadku pojawienia się oporności na tamoksyfen po wykazaniu, że są one bardziej skuteczne niż octan megestrolu [26, 27].

Kolejnym krokiem w eskalacji klinicznego zastosowania IA było wykazanie ich przydatności w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka piersi. Wszystkie IA trzeciej generacji (anastrozol, eksemestan, letrozol) wykazały w randomizowanych badaniach klinicznych w grupie chorych po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi porównywalną lub wyższą skuteczność niż tamoksyfen [28–30]. Pozwoliło to na przeprowadzenie badań w kierunku zastosowania IA w leczeniu uzupełniającym raka piersi.

Pierwszym z badań, którego celem było określenie przydatności IA w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, było *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination* (ATAC). Objęto nim ponad 9000 kobiet. Po zakończeniu leczenia miejscowego i ewentualnie chemioterapii chore otrzymywały przez 5 lat, w drodze randomizacji, tylko tamoksyfen, tylko anastrozol lub obydwa leki jednocześnie. Zarówno we wstępnych wynikach, jak i przedstawionych po 4 latach wykazano większą korzyść kliniczną ze stosowania anastrozolu w porównaniu z wynikami leczenia tamoksyfenem. W grupie chorych z ekspresją receptora hormonalnego leczonej anastrozolem uzyskano bezwzględna poprawę przeżycia wolnego od nowotworu o 2,7% oraz zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 18% w stosunku do chorych leczonych tamoksyfenem. Nie odnotowano istotnych różnic w wynikach między grupą leczoną tamoksyfenem a grupą leczoną jego kombinacją z anastrozolem [31]. Ostatnie uaktualnienie danych z badania po 5-letniej obserwacji, przedstawione podczas *San Antonio Breast Cancer Symposium* w 2004 roku, potwierdziło większą skuteczność i lepszą tolerancję anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem. Oprócz wpływu na czas wolny od choroby i ryzyko nawrotu choroby, porównano także częstość występowania raka w drugiej piersi. Odnotowano 26 raków drugiej piersi w grupie leczonej anastrozolem i 53 w grupie leczonej tamoksyfenem, co daje względne zmniejszenie ryzyka o 50%. Czas do wystąpienia przerzutów odległych był znacznie dłuższy w grupie otrzymującej anastrozol (względne zmniejszenie ryzyka o 16%). Leczenie anastrozolem okazało się skuteczniejsze w grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy oraz niepoddawanych wcześniej chemioterapii. Ciekawą obserwacją była większa skuteczność terapii anastrozolem u chorych z ekspresją receptora estrogenowego przy braku ekspresji receptora progesteronowego, których przeżycie wolne od choroby było znacząco wydłużone w stosunku do chorych z ekspresją obydwu receptorów. Na podstawie badania ATAC zarejestrowano anastrozol do leczenia uzupełniającego chorych po menopauzie z wczesnym rakiem piersi.

Kolejnym badaniem, które wkrótce powinno przynieść nowe dane z porównania IA z tamoksyfenem, jest *Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational Study* [32]. Z uwagi na brak korzyści z przedłużonego stosowania tamoksyfenu powyżej 5 lat podjęto próbę wydłużenia leczenia uzupełniającego za pomocą połączenia tamoksyfenu z IA.

W badaniu „letrozol w przedłużonym leczeniu adiuwantowym” (MA-17) po zakończeniu 5-letniej terapii uzupełniającej tamoksyfenem w grupie 5000 chorych po menopauzie, w drodze randomizacji, kontynuowano leczenie, podając letrozol lub stosowano placebo. Badanie zakończono wcześniej — już po pierwszej analizie etapowej z uwagi na bardzo znaczne różnice w wynikach w obydwu ramionach. Odsetki 4-letniego przeżycia wolnego od choroby wyniosły: 93% w grupie otrzymującej letrozol oraz 87% w grupie otrzymującej placebo. Różnica wynikała głównie ze zmniejszenia o ponad 40% częstości nawrotów w grupie leczonej letrozolem [33]. Przed rozpoczęciem leczenia planowano uzyskać różnice znamienne statystycznie między porównywanymi grupami po okresie 5 lat trwania terapii. Okazało się jednak, że różnice te odnotowano już po 2,4 roku i zakończono badanie. Wydłużenie przeżycia wolnego od choroby w całej grupie chorych leczonych letrozolem oraz poprawa przeżycia bez przerzutów odległych i przeżycia całkowitego w grupie chorych z przerzutami do węzłów dały podstawy do zarejestrowania letrozolu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym po wstępnym 5-letnim okresie terapii tamoksyfenem. Przedwczesne przerwanie badania MA-17 wzbudziło dyskusję dotyczącą wartości przedstawionych wyników, zwłaszcza w odniesieniu do oceny charakterystyki odległych działań niepożądanych. Jeszcze ważniejszą konsekwencją przedwczesnego przerwania badania i przedstawienia wyników nieopierających się na wystarczająco długiej obserwacji chorych jest podjęcie działań, których celem jest regulacja zasad prowadzenia analiz etapowych i przerywania badań podczas ich trwania. Powszechnie podkreśla się, że aspekt naukowy powinien w takich sytuacjach mieć decydujące znaczenie i dominować nad względami komercyjnymi.

W odpowiedzi na dyskusję dotyczące najlepszego momentu zastępowania tamoksyfenu przez IA powstało włoskie badanie (ITA, *Italian Tamoxifen Arimidex*), w którym po 3 latach terapii uzupełniającej tamoksyfenem u połowy chorych w wyniku randomizacji zamieniano lek hormonalny na anastrozol i kontynuowano jego stosowanie przez kolejne 2 lata. W wyniku 3-letniej obserwacji w grupie dodatkowo leczonej anastrozolem stwierdzono wydłużenie przeżycia bez nawrotu choroby, mniejszą częstość nawrotów i przerzutów odległych. Nie występowały różnice w przeżyciach całkowitych [34].

Podobną konstrukcję miało badanie *Intergroup Exemestane Study* (IES). Jednak w tym badaniu zamiast anastrozolu stosowano eksemestan losowo u niektórych chorych po 2–3 latach przyjmowania tamoksyfenu. Odsetek przeżyć wolnych od choroby był znamienne wyższy o 4,7% w grupie leczonej dodatkowo eksemestaniem. Nie zaobserwowano różnic w zakresie przeżycia całkowitego [35].

Kolejnym badaniem dotyczącym stosowania IA w leczeniu uzupełniającym raka piersi było doświadczenie *The Breast International Group/Femara-Tamoxifen* (BIG FEMTA). Jego struktura była modyfikowana już w trakcie badania i ostatecznie leczenie prowadzono w następujących ramionach: tamoksyfen lub letrozol przez 5 lat, tamoksyfen przez 2 lata i następnie letrozol przez 3 lata, letrozol przez 2 lata i następnie tamoksyfen przez 3 lata. Przeżycie wolne od choroby było znamienne dłuższe w grupie chorych leczonych letrozolem w porównaniu z pacjentami leczonymi tamoksyfenem (względne zmniejszenie ryzyka o 19%). Dodatkowo, terapia letrozolem wiązała się z mniejszą częstością występowania nawrotów, przerzutów odległych oraz przypadków raka stwierdzonego w drugiej piersi. Nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym. Po uzyskaniu dotychczasowych wyników nie można odpowiedzieć na pytanie, czy podawanie IA od początku leczenia adiuwantowego jest korzystniejsze [36].

Podsumowując, dotychczas w żadnym z badań nie wykazano wpływu IA na wydłużenie przeżycia całkowitego. Zasadnicze różnice dotyczą przeżycia bez objawów choroby i zestawiono je w tabeli 3.

Kontrowersje

Mimo że do badań nad zastosowaniem IA w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi zakwalifikowano kilkanaście tysięcy chorych, to dotychczas nie udało się wykazać ich wpływu na całkowite przeżycie, które pozostaje najistotniejszym kryterium pierwszorzędowym. Wciąż brakuje jasnych wskazówek dotyczących optymalnego czasu trwania hormonoterapii uzupełniającej z udziałem IA. Nie

określono także momentu, kiedy tamoksyfen powinno się zastąpić IA. Nieznana jest także najwłaściwsza sekwencja tych leków względem siebie. Brakuje również dowodów uzasadniających całkowite zastąpienie tamoksyfenu przez IA w tym wskazaniu klinicznym.

Zbyt krótki czas obserwacji (MA-17, ITA [*Italian Tamoxifen Arimidex*], IES [*Intergroup Exemestane Study*]) oraz zbyt mała liczebność chorych w części badań (ITA) stanowią częsty element ich krytyki. Niepokój wywołały dane dotyczące bezpieczeństwa przedłużonego stosowania IA, pochodzące z badania ATAC, w którym stwierdzono częstsze występowanie osteoporozy i złamań kostnych w grupie leczonej anastrozolem. Obserwowano również częstsze bóle kostne i stawowo-mięśniowe. Podczas badań z IA odnotowano także niekorzystne zmiany w profilu lipidowym u chorych otrzymujących te leki przewlekłe. W badaniu ITA oraz BIG wykazano zwiększenie stężenia cholesterolu u osób leczonych anastrozolem po podawaniu tamoksyfenu. Natomiast podczas badania ATAC obserwowano znacznie rzadsze występowanie raka *endometrium* u kobiet otrzymujących anastrozol w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem. Obserwowano również mniej upławów i krwawień z pochwy w grupie leczonej IA.

Szersze stosowanie IA powoduje bezpośredni wzrost ogólnych kosztów leczenia. Nie wiadomo, czy istnieją czynniki równoważące te koszty, ponieważ brakuje pełnej oceny farmakoekonomicznej, uwzględniającej leczenie powikłań wieloletniego stosowania hormonoterapii.

Podsumowanie

Stosowanie uzupełniającej hormonoterapii u chorych po menopauzie z hormonowrażliwym wczesnym rakiem piersi wydłuża czas wolny od choroby, zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów odległych oraz częstość raka stwierdzanego w drugiej piersi. Leczenie to prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego.

Trwają próby dalszej poprawy wyników, ograniczenia powikłań oraz poprawy jakości życia chorych poddawa-

Tabela 3. Porównanie przeżycia bez objawów choroby w badaniach nad zastosowaniem inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi u kobiet po menopauzie z uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych

Table 3. Comparison of disease free survival — results of the studies on aromatase inhibitors in adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women including lymph nodes status

Badanie	Węzły (+)	Węzły (-)
ATAC	Anastrozol = tamoksyfen	Anastrozol > tamoksyfen
MA-17	Letrozol > placebo	Letrozol > placebo
ITA	Anastrozol > tamoksyfen	–
IES	Eksemestan > tamoksyfen	Eksemestan = tamoksyfen

ATAC — *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*; MA-17 — badanie „letrozol w przedłużonym leczeniu adiuwantowym”; ITA — *Italian Tamoxifen Arimidex*; IES — *Intergroup Exemestane Study*

nych uzupełniającej hormonoterapii przez wprowadzenie leków nowej generacji oraz poszukiwanie ich optymalnego kojarzenia z tamoksyfenem.

Mimo dostępności wyników prezentowanych tu badań i rosnących dowodów na wyższą skuteczność IA, grupy eksperckie (w tym, komitet ekspertów *American Society of Clinical Oncology*) zalecają ostrożność przy zmianie standardów leczenia. Zanim leki te zostaną szeroko włączone w nurt leczenia adiuwantowego konieczne jest opublikowanie ostatecznych wyników większości trwających jeszcze badań (BIG FEMTA [*Breast International Group: Femara-Tamoxifen*], Z/ZO-FAST [*Zometa/Femara Adjuvant Synergy Trial*], ARNO [*Armidedx-Nolvadex Trial*], TEAM [*Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multicenter Trial*], NSABP B-33 [*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*]).

Ogólnie panuje zgodna opinia, że istnieją informacje przemawiające za rozważaniem sekwencyjnego leczenia tamoksyfenem oraz IA. Ewentualne podjęcie leczenia IA po okresie stosowania tamoksyfenu należy poprzedzić gruntownym przedstawieniem chorym zalet i wad takiego postępowania. Trzeba zwrócić przy tym uwagę na potencjalne ryzyko powikłań ze strony układu kostnego. Natomiast stosowanie IA od początku leczenia uzupełniającego powinno być obecnie ograniczone do chorych z przeciwwskazaniami do tamoksyfenu. Wczesne zastosowanie IA jest uzasadnione u chorych z objawami nietolerancji tamoksyfenu.

Piśmiennictwo

- Schinzinger A. Ueber carcinoma mammae. *Verh. Dtsch. Ges. Chir.* 1889; 18: 28–29.
- Beaston G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104–107.
- Jensen E., DeSombre E., Jungblut P. *Estrogen Receptors in Hormone Responsive Tissues and Tumors*. Chicago, Ill: University of Chicago Press, 1969.
- Clarke M.J. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. *BMJ* 1998; 317: 1246–1248.
- Pagani O., O'Neill A., Castiglione M. i wsp. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 632–640.
- Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. i wsp. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 43–48.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189–1196.
- Boccardo F., Rubagotti D., Amoroso M. i wsp. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2718–2727.
- Thomson C.S., Tweleves C.J., Mallon E.A. i wsp. Adjuvant ovarian ablation vs. CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002; 11: 419–429.
- 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 Trial 5. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4621–4627.
- 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.
- Baum M., Houghton J., Odling-Smee W. i wsp. Adjuvant Zoladex in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: Results from the ZIPP Trial. *Breast J.* 2001; 10 (supl.): 32–33.
- Dellapasqua S., Colleoni M., Gelber R.D. i wsp. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1736–1750.
- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
- Davidson N., O'Neill A., Vukov A. i wsp. Effect of chemohormonal therapy in pre-menopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: an eastern cooperative oncology group phase III Intergroup trial (E5188, INT-0101). *Proc ASCO* 2003; abstr. 15.
- Roche H.H., Kerbrat P., Bonnetterre J. i wsp. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N+) tumor: Results of the FASG 06 trial. *Proc ASCO* 2000; abstr. 279.
- Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., Coates A.S., Thurlimann B., Senn H.J. Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1569–1583.
- Ward H.W. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels. *Br. Med. J.* 1973; 1: 13–14.
- Stoll B.A. Endocrine adjuvant therapy in breast cancer. *Br. Med. J.* 1976; 2: 1075.
- Paishof T., Mouridsen H.T., Daehnfeldt J.L. Adjuvant endocrine therapy of primary operable breast cancer. Report on the Copenhagen breast cancer trials. *Eur. J. Cancer* 1980; supl. 1: 183–187.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
- Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12 supl. 1: S37–46.
- Kurebayashi J. Resistance to endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005; 56 (supl. 7): 39–46.
- Blufer P., Ricart E., Lluch E. i wsp. Aromatase activity and estradiol and epidermal growth factor receptors and to tumot-node-metastasis staging. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 438–446.
- Lyne C., Gower D.B., Lessof M.H. The effects of aminoglutethimide and prednisolone on steroid excretion in cases of carcinoma of the breast. *Endocrinol.* 1971; 49: 62–73.
- Dombernowsky P., Smith I., Falkson G. i wsp. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 453–461.
- Buzdar A.U., Jonat W., Howell A. i wsp. Anastrozole 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. *Armidex Study Group* 1998; 83: 1142–1152.
- Nabholtz J.M., 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: 3758–3767.
- Paridaens R., Drix L., Lohrish C. i wsp. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1391–1398.
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. i wsp. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2101–2109.

31. 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 trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802–1810.
32. Jones J., Vukelja S., Cantrell J. i wsp. A planned comparison of menopausal symptoms during year 1 in patients receiving either exemestane or tamoxifen in a double-blind adjuvant hormonal study. *Breast. Cancer Res. Treat* 2003; 82: S31.
33. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. i wsp. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1793–1802.
34. 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: S6.
35. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. i wsp. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081–1092.
36. Thurlimann B. Letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *St. Gallen Proceedings* 2005.