

# Adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients

## Adiuwantowa hormonoterapia u chorych na raka piersi

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (1) 2007

Review article/Artykuł poglądowy

---

ANNA BRZozowska, MARIA MAZURKIEWICZ  
Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz

---

Address for correspondence/Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Anna Brzozowska  
Katedra i Zakład Onkologii AM w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland  
e-mail: annabrzo@poczta.onet.pl; tel. 081-747-56-82

### Statistic/Statystyka

---

Word count/Liczba słów	1706/1662
Tables/Tabele	0
Figures/Ryciny	0
References/Piśmiennictwo	25

---

Received: 11.05.2007

Accepted: 01.06.2007

Published: 30.06.2007

### Summary

Adjuvant hormonal therapy should be a treatment of choice in breast cancer patients with positive level of receptors, both pre- and postmenopausal. Among available methods of hormonal therapy we can choose between antiestrogenic steroids, aromatase inhibitors and LH-RH analogs depending on hormonal status of patient, patients's chronic diseases and their preferences. In this article, important questions regarding selection of hormonal manipulation, optimal sequence of different methods and duration of hormonal treatment will be discussed.

**Key words:** breast cancer, adjuvant treatment, hormonal therapy

### Streszczenie

W leczeniu uzupełniającym u chorych na raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych zarówno w okresie pre- i pomenopauzalnym, ważne miejsce zajmuje hormonoterapia. Wybór metody leczenia hormonalnego: antyestrogenami, inhibitorami lub analogami LHRH opiera się przede wszystkim na ocenie stanu hormonalnego pacjentki, chorób towarzyszących jak również jej preferencji. Artykuł przedstawia najważniejsze i nadal kontrowersyjne zagadnienia dotyczące wyboru metod leczenia hormonalnego, ich sekwencji i optymalnego czasu ich stosowania.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, leczenie uzupełniające, hormonoterapia

## INTRODUCTION

Hormonal therapy in systemic treatment of breast cancer is historically the first and continuously accepted method, since Schinizinger's and Beatson's publications on therapeutic effect of oophorectomy in the advanced stages of breast cancer in XIX century [1].

The aim of hormonal therapy is to reduce the synthesis and biological effect of estrogens on the cells playing a major role in etiology and progression of breast cancer.

A permanent and irreversible inhibition of estrogens synthesis in the ovaries before menopause can be reached through their surgical ablation/oophorectomy or irradiation. Today these methods are gradually being replaced by a temporary and reversible pharmacological suppression with LH-RH analogs. The receptors' sensitivity in the anterior lobe of hypophysis to hypothalamic stimulating hormones is thus reduced and a secondary decrease of sex hormones develops. After a transient increase in production of hypothalamic stimulating hormones and a momentary peak of estrogens level a low castration level is reached.

Reduction of estrogens synthesis in post-menopausal women can be gained after application of aromatase inhibitors. The post-menopausal women produce their estrogens – estrone and estradiol mainly – in adipose tissue, muscles, skin, suprarenal glands and in liver with the use of aromatase. The aromatase inhibitors block the enzyme in both healthy and cancer cells, thus impede estrogen synthesis as well as proliferation of neoplastic cells. The use of such treatment bears an increased risk of osteoporosis, its complications like bone fractures, osteo-articular pains, ariculitis. Reduction of estrogenic effect upon cancer cells is possible thanks to selective estrogen receptor modulators (SERM). Tamoxifen is the main representative of these drugs. It inhibits creation of the estrogen-receptor complexes and their internalization to cells' nuclei (antagonist effect). The drug also presents estrogen-like activity (agonist effect) on lipid levels thus reducing the risk for cardio-vascular diseases, as well as decreases demineralization of bones and minimizes risk of osteoporosis. At the same time, agonist effect of tamoxifen on endometrium and blood clotting is responsible for major side effects of the drug, i.e. higher risk of endometrial cancer and thrombosis.

Unluckily, only 2/3 of the patients with breast cancer, ER(+) and/or PR(+) will benefit from hormonal therapy. The choice of hormonal therapy in adjuvant treatment relies upon few prognostic characters like age, hormonal status, individual preferences of the patient.

## WSTĘP

Od czasu doniesień Schinzingera i Beatsona z końca XIX wieku o terapeutycznym efekcie oophorectomii u chorych na zaawansowanego raka piersi, hormonoterapia stała się pierwszą i do dziś jedną z uznanych metod leczenia systemowego chorych na raka piersi [1].

Celem leczenia hormonalnego jest zmniejszenie wytwarzania i oddziaływania na komórki estrogenów, odgrywających olbrzymią rolę w etiologii i rozwoju raka piersi.

Trwałe i nieodwracalne zahamowanie produkcji tych hormonów u kobiet przed menopauzą osiągnąć można poprzez ablację jajników metodą operacyjną lub po zastosowaniu radioterapii. Sposoby te wypierane są obecnie przez metodę okresowej i odwracalnej supresji farmakologicznej po zastosowaniu analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (LH-RH). W tej metodzie dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptorów przedniego płata przysadki na działanie hormonów stymulujących podwzgórze i wtórnego obniżenia hormonów płciowych. Po przejściowym zwiększeniu produkcji hormonów stymulujących przysadkę z krótkotrwałym zwiększeniem poziomu estrogenów dochodzi do obniżenia estrogenów do poziomu kastracyjnego.

Zmniejszenie syntezy estrogenów u kobiet po menopauzie osiągnąć można po zastosowaniu inhibitorów aromatazy. U kobiet po menopauzie synteza estrogenów, głównie estronu i estradiolu, odbywa się w tkance tłuszczowej, mięśniowej, skórze, nadnerczach i wątrobie przy udziale enzymu aromatazy. Inhibitory aromatazy blokują enzym zarówno w tkankach zdrowych jak i komórkach raka doprowadzając do zahamowania syntezy estrogenów, a tym samym proliferacji komórek nowotworowych. Stosowanie leków z tej grupy wiąże się jednak z wyższym ryzykiem osteoporozy powikłanej złamaniami kostnymi, częstszymi bólami kostno-stawowymi i zapaleniami stawów.

Zmniejszenie oddziaływania estrogenów na komórki raka jest możliwe dzięki lekom z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Tamoxifen, główny przedstawiciel tej grupy hamuje łączenie się estrogenów z ich receptorem oraz przechodzenie powstałych kompleksów do jąder komórkowych (efekt antagonistyczny). Wykazuje on także działanie podobnie do estrogenów (efekt agonistyczny) obniżając poziom lipidów i redukując tym samym ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, a także zmniejszając proces demineralizacji kości i ryzyko osteoporozy. Działanie agonistyczne tamoxifenu na błonę śluzową macicy i układ krzepnięcia przyczynia się niestety do najpoważniejszych działań ubocznych tego leku, powoduje bowiem zwiększone ryzyko raka trzonu macicy i powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Niestety korzyść z leczenia hormonalnego odnosi jedynie 2/3 chorych na raka piersi, u których obecne są receptory estrogenowe (ER) i/lub progesteronowe (PR) [2], a dobór hormonoterapii stosowanej w ich leczeniu

## POST-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY

Until recently, tamoxifen was the main drug in adjuvant therapy of breast cancer in post-menopausal women. A 5-year course of adjuvant therapy with tamoxifen was a standard in ER(+) patients, proved in many studies as a significantly reducing and irrespective to age factor of mortality rate, lymph nodes metastases, applied chemotherapy, presence of PR. Nevertheless in during the first year of therapy a resistance to the drug develops in part of the patients and further drug application/prolonged therapy may even force cells' proliferation in such cases [3]. Moreover, most of the observed metastases and deaths occur after tamoxifen therapy is finished [2,4]. Trials of longer than 5 years therapy showed no expected initially benefits [5]. It turns out, that such a longer treatment worsens survival, both due to progression of main disease and stronger appearance of side effects, including endometrial cancer [5,6]. It is supposed, that the results of two trials: Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter (ATLAS) and Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More? (ATTOM) may answer the question about optimal duration of the tamoxifen therapy.

Special attention is paid in other studies to application of aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) in postmenopausal patients with receptors-positive breast cancers. Higher efficacy of aromatase inhibitors was proved when compared with tamoxifen in adjuvant therapy of breast cancer. The results of ATAC studies comparing efficacy of anastrozole vs. tamoxifen in postmenopausal women with ER(+) breast cancer point unequivocally a longer asymptomatic survival in anastrozole group without influence on total survival rate, after 68 months of observation [7]. In another trial, BIG-1-98, in a comparable group of patients the efficacy of these drugs was tested in a four-branches distribution: 5-year tamoxifen or letrozole, 2-year tamoxifen and 3-year letrozole, 2-year letrozole and 3-year tamoxifen. Use of letrozole significantly enlarged asymptomatic period, having no effect on total survival time [8].

Though a sequenced administration of tamoxifen and aromatase inhibitors in postmenopausal women with ER(+) breast cancer has no important effect on total survival time, it significantly elongates disease-free period, when compared to tamoxifen in monotherapy. As seen in MA-17 study (aborted after 2 years of observation), highly beneficial became patients, who continued letrozole in therapy after 5 years of treatment with tamoxifen [9]. These results decided about registration of letrozole in continuation of adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women after a 5-year tamoxifen therapy [9,10]. Just alike, in IES study longer disease-free period was observed in patients, who began exemestane administration after 2-3 years of tamoxifen therapy, compared to 5-year tamoxifen-only group [11]. In ARNO95 and ABCSG-8 trials also patients treated with tamoxifen for 2 years and with anastrozole for the next 3 years were significantly longer living without symptoms

adiuwantowym opiera się na określonych czynnikach prognostycznych: wieku, ich stanie hormonalnym oraz indywidualnych preferencjach pacjentek.

## HORMONOTERAPIA

### W OKRESIE POMENOPAUZALNYM

Do niedawna głównym lekiem w leczeniu adiuwantowym u pomenopauzalnych chorych na raka piersi był tamoxifen. Standardem leczenia adiuwantowego u chorych z obecnością receptorów ER w komórkach raka było stosowanie tamoxifenu przez 5 lat, co jak wykazały liczne analizy, istotnie zmniejszało ryzyko zgonu niezależnie od wieku chorych, obecności przerzutów w węzłach chłonnych, stosowanej chemioterapii czy obecności receptora PR [2]. Niemniej jednak już w ciągu pierwszego roku leczenia u części chorych dochodzi do oporności na ten lek, a dalsze jego podawanie może nasilać proliferację komórkową [3]. Ponadto większość obserwowanych wznów raka i zgonów z jego powodu ma miejsce po zakończeniu stosowania tamoxifenu [2,4]. Próby przedłużenia leczenia hormonalnego powyżej 5 lat nie przyniosły jak dotychczas oczekiwanych rezultatów [5]. Okazało się bowiem, iż stosowanie tamoxifenu powyżej 5 lat wiąże się z gorszym przeżyciem, co spowodowane jest zarówno progresją choroby jak i nasileniem objawów ubocznych, w tym częstsze występowanie raka błony śluzowej macicy [5,6]. Prawdopodobnie wyniki dwóch badań: Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter (ATLAS) i Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More? (ATTOM), przyniosą odpowiedź na pytanie o optymalny czas leczenia tamoxifenem.

W kolejnych badaniach szczególną uwagę zwrócono na zastosowanie u chorych pomenopauzalnych z rakiem receptorododatnim leków z grupy inhibitorów aromatazy: anastrozolu, letrozolu i exemestanu. Wykazano większą skuteczność inhibitorów aromatazy w leczeniu adiuwantowym chorych na raka piersi aniżeli, tamoxifenu. Badanie ATAC porównujące u chorych pomenopauzalnych z obecnością receptorów ER skuteczność anastrozolu, tamoxifenu i ich połączenia wykazało jednoznacznie, po 68 miesiącach obserwacji, istotnie dłuższy bezobjawowy czas przeżycia w grupie leczonej anastrozolem, nie wykazując jednak przy tym różnic w całkowitym czasie przeżycia [7]. Natomiast w badaniu BIG-1-98 w podobnej grupie chorych oceniona została skuteczność leków w 4 ramionach leczenia: 5 letniego tamoxifenu lub letrozolem, 2 letniego tamoxifenu i 3 letniego letrozolem oraz 2 letniego letrozolem i 3 letniego tamoxifenu. Zastosowanie letrozolu istotnie wydłużało bezobjawowy czas przeżycia nie mając jednak wpływu na czas przeżycia całkowitego [8].

Stosowanie sekwencyjne tamoxifenu i inhibitorów aromatazy u chorych pomenopauzalnych z obecnością receptorów ER, mimo iż nie wpływa na całkowity czas przeżycia, wydłuża jednak istotnie czas przeżycia bezobjawowego w porównaniu do leczenia samym tamoxifenem. I tak w badaniu MA-17, przerwany już po ponad

of the disease than women treated just with tamoxifen [12]. Moreover, these studies showed that application of aromatase inhibitors in adjuvant therapy of breast cancer reduced risk of developing a cancer in the second breast [7,10]. These findings boosted new set of studies in the women from the high risk of breast cancer groups, in whom a potential role of exemestane in breast cancer prophylaxis is tested [13].

Current data confirm great benefits for the patients with breast cancer from the treatment with the aromatase inhibitors in adjuvant therapy. According to ASCO statements "optimal hormonal adjuvant therapy in postmenopausal women with a receptors-positive breast cancer should complete of aromatase inhibitors as monotherapy or after a therapy with tamoxifen"[14]. However, in St Galen 2005 recommendations few therapeutic options are possible: Tamoxifen or aromatase inhibitors 5-year therapy or continuation of hormonal therapy with the aromatase inhibitors after either 2-3 or 5 years of tamoxifen [15].

Despite the confirmed role of the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of breast cancer, still a problem of optimal therapeutic regime remains unsolved, i.e. choice of a pharmaceutical, duration of treatment and route of doses.

#### PRE-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY

More and more interest is observed in new hormonal therapies, since a gradual increase in breast cancer incidence at younger age is observed. It is currently estimated, that around 2% of all breast cancers develop in women before 35 years of age [16].

The role of tamoxifen in premenopausal women with breast cancer is established in either monotherapy or with castration, or with the pharmacological suppression of the ovaries. Administration of tamoxifen for 5 years in receptors-positive patients reduces risk of metastasis or death by 45% and 32% respectively, especially in patients with positive lymph nodes sampling and in those treated with tamoxifen for not less than 5 years. Additionally, in receptors-positive patients treated with tamoxifen a significantly lower risk of cancer in the second breast was observed [2]. Meanwhile in receptors-negative patients no benefits of tamoxifen application are observed [2].

As long as in 1996 the results of EBCTCG metaanalysis showed unequivocally a reduction of risk of metastasis and longer survival time in premenopausal patients treated with either surgical or radiological castration. The differences in both asymptomatic and total survival in the patients treated with castration as the only adjuvant therapy compared to the group without such treatment was 13% [17]. The next EBCTCG metaanalysis, published in 2005, included the patients with pharmacologically suppressed ovaries with LH-RH analogs. Statistically significant difference was discovered between patients with the LH-RH analogs suppressed ovaries and without adjuvant therapy [2].

2 latach obserwacji, wysoce znaczącą korzyść odniosły chore, u których po 5 latach stosowania tamoxifenu kontynuowano leczenie letrozolem [9]. Wyniki tego badania przyczyniły się do zarejestrowania letrozolu do kontynuacji uzupełniającego leczenia hormonalnego u chorych po menopauzie i zakończonym 5 letnim leczeniu tamoxifenem [9,10]. Podobnie w badaniu IES dłuższy bezobjawowy czas przeżycia obserwowano u tych chorych, u których po 2-3 latach podawania tamoxifenu rozpoczęto leczenie exemestanem w porównaniu z grupą leczoną przez 5 lat tamoxifenem [11]. Również w badaniu ARNO 95 i ABCSG-8 chore leczone przez 2 lata tamoxifenem i kolejne 3 lata anastrozolem cechował istotnie dłuższy bezobjawowy czas przeżycia w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie tamoxifenem [12]. Co więcej badania te wykazały także, iż stosowanie inhibitorów aromatazy w leczeniu adiuwantowym chorych na raka piersi, zmniejsza ryzyko rozwoju raka drugiej piersi [7,10]. Dało to podstawy do rozpoczęcia nowych badań obejmujących chore z grupy wysokiego ryzyka powstania raka piersi, u których oceniana jest rola exemestanu w profilaktyce raka piersi [13].

Przeprowadzone dotychczas badania potwierdziły ogromną korzyść, jaką odnoszą chore na raka piersi po zastosowaniu inhibitorów aromatazy w leczeniu adiuwantowym. Zgodnie z zaleceniami ASCO „optymalna hormonalna terapia adiuwantowa u pomenopauzalnych chorych z rakiem receptorododatnim powinna zawierać inhibitory aromatazy jako samodzielną terapię lub po zakończeniu leczenia tamoxifenem” [14]. Z kolei zgodnie z zaleceniami z St. Galen z 2005 roku wyróżnia się kilka opcji terapeutycznych: leczenie inhibitorami aromatazy lub tamoxifenem przez 5 lat lub kontynuacja hormonoterapii z użyciem inhibitorów aromatazy po 2-3 latach lub po 5 latach terapii tamoxifenem [15].

Mimo jednoznacznie potwierdzonej roli inhibitorów aromatazy w leczeniu adiuwantowym chorych na raka piersi, nadal jednak pozostaje nierozstrzygnięta kwestia doboru optymalnego leku, czasu jego stosowania i sekwencji.

#### HORMONOTERAPIA

##### W OKRESIE PREMENOPAUSALNYM

Obserwowany wzrost liczby chorych na raka piersi w coraz młodszym wieku, szacuje się bowiem, iż około 2% wszystkich chorych to kobiety poniżej 35 roku życia [16], wpływa na coraz większe zainteresowanie nowymi możliwościami ich leczenia hormonalnego.

U premenopauzalnych chorych na raka piersi ustaloną rolę w leczeniu hormonalnym ma tamoxifen stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z kastracją lub farmakologiczną supresją jajników. Stosowanie tamoxifenu przez 5 lat u chorych z obecnością receptorów ER zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy i zgonu odpowiednio o 45% i 32%, zwłaszcza u chorych z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych i tych, u których tamoxifen stosowany jest nie krócej niż 5 lat. Ponadto u cho-

Since chemotherapy may also evoke ablation of the ovaries the comparisons in efficacy arose between the chemotherapy and pharmacological suppression of the ovaries. Interpretation of these studies is still difficult because of a non-uniform selection of ER(+) patients, often missing tamoxifen in branches of chemotherapy and application of various chemotherapeutic schemes, even without anthracyclines and taxans. The studies: ZEBRA and IBCSG VIII showed a comparable efficacy of gosereline and CMF chemotherapy (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) in adjuvant treatment of the ER(+) patients, independently from cancer-positive axillary lymph nodes. In both studies irrespectively to applied therapy time of disease free survival as well as total survival times were comparable [18]. The results achieved through application of a complete hormonal block with the use of tamoxifen and gosereline or castration as the only adjuvant therapy are quite similar to chemotherapy. This was proved in comparative studies of the efficacy of total hormonal block and CMF or FAC (5-FU, doxorubicin, cyclophosphamide) chemotherapy [20].

Nevertheless the efficacy of such adjuvant therapy is still being evaluated in the running trials (SOFT, TEXT, PERCHE), which should also answer the question about the use of aromatase inhibitors in premenopausal women [21]. The ATAC study confirmed already the beneficial role of the aromatase inhibitors in premenopausal women experiencing amenorrhoea after chemotherapy but these data were gathered on a such a small group of patients that cannot be projected to premenopausal women.

Suppression of ovaries is also controversial in women achieving adjuvant therapy, since after chemotherapy of castration potential [22,23], still a group of women has menstrual bleedings and may be profitable from such hormonal therapy.

In the INT-0101 and IBCSG VIII studies a minor elongation of disease-free period was observed after gosereline was applied after CAF chemotherapy regime. Most profitable were young women <40y.o. or still having menses after the therapy [22,25]. Meanwhile in ZIPP study a significantly longer disease-free and absolute survival time after a completed chemotherapy were observed [25].

The efficacy of ovaries suppression is undisputed as well as simultaneous use of tamoxifen in adjuvant therapy. An unsolved question is its complex application with chemotherapy as well as use of aromatase inhibitors. The same problematic is optimal duration of gosereline treatment. On the contrary to tamoxifene, where optimal therapy duration is 5 years, gosereline was tested in periods between 2,3 -5 years, and its optimum was not stated clearly

rych receptorododatnich leczonych tamoxifenem zaobserwowano znacząco niższe ryzyko raka drugiej piersi [2]. Natomiast u chorych receptoroujemnych nie obserwuje się korzyści ze stosowania tamoxifenu [2].

Już w 1996 roku opublikowane zostały wyniki metaanalizy EBCTCG jednoznacznie wykazujące zmniejszenie ryzyka wznowy i wydłużenie czasu przeżycia u chorych premenopauzalnych leczonych kastracją chirurgiczną lub radiologiczną. Różnica zarówno w przeżyciu bezobjawowym jak i całkowitym u chorych, u których zastosowano kastrację jako jedyne leczenie uzupełniające w porównaniu z grupą bez leczenia wynosiła 13% [17]. Podobne wyniki uzyskano w kolejnej metaanalizie EBCTCG, opublikowanej w 2005 roku, obejmującej chore poddane w leczeniu uzupełniającym farmakologicznej supresji jajników analogami LHRH. Wykazano statystycznie znamienne wydłużenie czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego u chorych leczonych analogami LHRH w porównaniu z grupą nieleczoną uzupełniająco [2].

Fakt, iż chemioterapia może powodować ablację jajników stał się punktem wyjścia wielu badań porównujących skuteczność chemioterapii i farmakologicznej supresji jajników. Interpretacja wyników tych badań, jest jednak znacznie utrudniona, z powodu często niejednorodnego doboru pacjentek ER dodatnich, częstego braku tamoxifenu w ramionach z chemioterapią oraz stosowania różnych schematów chemioterapii nierzadko bez antracyklin i taksanów. Badania: ZEBRA i IBCSG VIII wykazały podobną skuteczność stosowania gosereliny i chemioterapii CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) w leczeniu adiuwantowym u chorych receptorododatnich i to niezależnie od obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. W obu badaniach, niezależnie od zastosowanego leczenia, czas przeżycia bezobjawowego i całkowitego chorych był porównywalny [18]. Podobnie stosowanie tzw. pełnej blokady hormonalnej, poprzez dołączenie tamoxifenu do gosereliny lub kastracji, jako jedynej metody leczenia adiuwantowego jest porównywalne z efektem chemioterapii. Potwierdziły to badania, w których porównywano skuteczność pełnej blokady hormonalnej i chemioterapii wg schematu CMF [19] lub wg schematu FAC (5 fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) [20].

Niemniej jednak skuteczność takiego leczenia w terapii adiuwantowej jest nadal oceniana w trwających badaniach /SOFT,TEXT,PERCHE/, które mają też odpowiedzieć na pytanie o zastosowanie inhibitorów aromatazy u chorych premenopauzalnych [21]. Badanie ATAC potwierdziło bowiem korzyść ze stosowania inhibitorów aromatazy u chorych okołomenopauzalnych, u których wystąpił brak miesiączki spowodowany chemioterapią, ale ze względu na niewielką liczbę objętych badaniem pacjentek, uzyskane dane nie upoważniają do stosowania inhibitorów aromatazy u chorych premenopauzalnych.

Kontrowersyjnym również nadal pozostaje zagadnienie stosowania supresji jajników u chorych otrzymujących adiuwantową chemioterapię, albowiem po chemio-

## SUMMARY/RECAPITULATION

Hormonal therapy is an unquestionable method of adjuvant treatment in both pre- and postmenopausal women with ER(+) breast cancer. An increasing role of the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of postmenopausal patients is observed, still their optimal therapeutic regime is not established. Use of ovaries suppression in premenopausal women treated with chemotherapy or with tamoxifen, validity of aromatase inhibitors, duration of hormonal therapy still demand confirmation.

terapii, mogącej powodować kastrację [22,23] pozostaje niewielka grupa chorych miesiączkujących i mogących odnieść korzyść z tej formy hormonoterapii.

W badaniu INT-0101 oraz IBCSG VIII wykazano niewielkie wydłużenie bezobjawowego czasu przeżycia po zastosowaniu gosereliny zastosowanej u chorych po chemioterapii CAF. Największą korzyść z podawania gosereliny odniosły chore młode < 40 rż lub miesiączkujące po chemioterapii [22, 25]. Natomiast w badaniu ZIPP uzyskano istotne wydłużenie zarówno całkowitego jak i bezobjawowego czasu przeżycia chorych leczonych gosereliną po zakończonej chemioterapii [25].

U chorych premenopauzalnych potwierdzona została jednoznacznie skuteczność supresji jajników i jednoczesnego stosowania tamoxifenu w leczeniu adiuwantowym. Natomiast nierozstrzygniętą kwestią pozostaje skojarzenie obu tych metod leczenia z chemioterapią jak również możliwość zastosowania inhibitorów aromatazy. Podobnie nadal nierozstrzygnięta pozostaje kwestia optymalnego czasu stosowania leczenia gosereliną. W przeciwieństwie bowiem do tamoxifenu, którego optymalny czas stosowania wynosi 5 lat, oceniany w badaniach okres stosowania gosereliny wynosił od 2,3 do 5 lat i jak dotąd nie został jasno ustalony.

## PODSUMOWANIE

Hormonoterapia pozostaje niekwestionowaną metodą leczenia adiuwantowego zarówno u chorych pre- jak i pomenopauzalnych z obecnością receptorów estrogenowych w komórkach raka. Obserwuje się rosnącą rolę inhibitorów aromatazy w leczeniu adiuwantowym u chorych pomenopauzalnych, ale nadal pozostają nierozstrzygnięte kwestie dotyczące optymalnego schematu ich stosowania. Natomiast potwierdzenia wymaga stosowanie supresji jajników u chorych premenopauzalnych leczonych chemioterapią lub tamoxifenem, ocena zasadności stosowania inhibitorów aromatazy oraz określenie czasu trwania leczenia hormonalnego.

## References/Piśmiennictwo:

1. **Beaton GT** On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the MAMMA: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; ii: 104-7,162-5.
2. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
3. **Osborne CK, Schiff R.** Growth factors receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance In breast cancer. *Breast* 2003; 12:362-367.
4. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: and overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1415-1467.
5. **Fisher B, Digman J, Bryant J i wsp.** Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684-690.
6. **Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP.** Scottish adjuvant tamoxifen trial: A randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:456-62.
7. **Howell A, Cuzik J, Baum M i wsp.** Results of the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-62.
8. **Thurlimann B.** Letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive breast cancer, BIG 1-98: a prospective, randomized, double-blind, phase III study. *Breast* 2004; 14:3s.
9. **Goss PE, Ingle JN, 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.
10. **Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp.** A randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer: updated findings from NCIC CTGMA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1262-71.
11. **Combes RC, Hall E, Gibson LJ i wsp.** A randomized trial of exemestane after two to three years to tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
12. **Jakesz R, Jonat W, Gnant M i wsp.** Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366:455-464.
13. **Come SE, Buzdar AU, Arteaga CL i wsp.** Proceedings of the third international conference on recent advances and future directions in endocrine manipulations of breast cancer; conference summary statement. *Clin Cancer Res* 2004; 10:327s-330s.
14. **Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i wsp.** ASCO technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23:619-629.
15. **Goldhirsh A, Glick JH, Gelber RD i wsp.** Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005; *Ann Oncol* 2005; 16:1569-1583.
16. **Walker RA, Lees E, Webb MB i wsp.** Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer* 1996; 74:1796-1800.
17. Early Breast cancer Trialists' Collaborative group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348:1189-1196.
18. **Kaufman M, Jonat W, Blamey R i wsp.** Survival analyses from the ZEBRA study; Goserelin versus CMF In premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1711-7.
19. **Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D i wsp.** CMF versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italia Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:2718-27.
20. **Roche H, Mihura J, Lafontan i wsp.** Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptors positive breast cancer patients: A randomized trial with a 7 years median follow up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:117.
21. **Francis P, Fleming G, Nasi ML i wsp.** For the International Breast Cancer Study group (IBCSG); Breast International Group (BIG), North American Breast Intergroup. Tailored treatment investigations for premenopausal women with endocrine responsive (ER+ and/or PgR+) breast cancer: the SOFT, TEXT, and PERCHE trials. *The breast* 2003; 12 (Suppl.1):S44 (abstr P104).
22. **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 (E51288). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973-5982.
23. International Breast Cancer Study Group: Late effects of adjuvant oophorectomy and chemotherapy upon premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 1990; 1:30-35.
24. International Breast Cancer Study Group 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.
25. **Baum M, Haclshaw A, Hougliton T i wsp.** ZIPP International Collaborative Group. *Eur J Cancer* 2006; 42 (7):895-904.