

W ostatnich dekadach notuje się postęp we wczesnym rozpoznawaniu raka piersi, związany przede wszystkim z rozpowszechnieniem badań przesiewowych oraz wzrostem świadomości społeczeństwa. Mimo to w Europie ok. 10–30 proc. raków piersi wykrywa się w stopniu określanym jako miejscowo zaawansowany. Postępowanie w miejscowo zaawansowanym raku piersi ulegało zmianie w ciągu ostatniego stulecia. Na początku XX w. niemal u wszystkich chorych na raka piersi leczeniem z wyboru była radykalna amputacja. Niezadowalające wyniki leczenia chirurgicznego chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi stanowiły uzasadnienie dla podjęcia prób radioterapii. Liczne dane wskazują, że u wielu chorych w stadium miejscowego zaawansowania już w momencie rozpoznania obecne są subkliniczne ogniska przerzutowe. Obserwacja ta stanowiła uzasadnienie do podjęcia w tej grupie chorych prób leczenia systemowego: chemioterapii i hormonoterapii w skojarzeniu z metodami miejscowymi. W efekcie obecnie leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi rozpoczyna się najczęściej od podania kilku cykli chemioterapii lub – u osób w starszym wieku – od hormonoterapii. Najczęściej stosowanym preparatem hormonalnym u chorych na raka piersi jest lek antyestrogenowy – tamoksyfen. W ostatniej dekadzie nastąpił znaczny postęp w badaniach klinicznych nad nowymi, działającymi wybiórczo, niesteroidowymi inhibitorami aromatazy III generacji. Preparaty te są bardziej skuteczne od wcześniej stosowanych leków, towarzyszy im także znacznie mniej objawów niepożądanych. Wyniki opublikowanych doniesień sugerują, że inhibitory aromatazy mogą się okazać bardziej skuteczne od tamoksyfenu w pierwszorazowym leczeniu chorych na rozsiały i miejscowo zaawansowanego raka. W ostatnim okresie wykazano również znaczną aktywność leków z grupy wybiór-

# Rola hormonoterapii indukcyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi – szanse dla leków nowej generacji?

*The role of neoadjuvant hormone therapy in patients with locally advanced breast cancer – is that a chance for agents of new generation?*

Wojciech Rogowski, Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii, Akademia Medyczna w Gdańsku

## WPROWADZENIE

W ostatnich dekadach notuje się postęp we wczesnym rozpoznawaniu raka piersi, związany przede wszystkim z rozpowszechnieniem badań przesiewowych oraz wzrostem świadomości społeczeństwa w dziedzinie onkologii. Mimo to w Europie ok. 10–30 proc. raków piersi wykrywa się w stopniu określanym jako miejscowo zaawansowany [1, 2]. W krajach wysoko rozwiniętych odsetek ten jest nieco niższy (np. w Wielkiej Brytanii 15 proc.), natomiast w Polsce wg danych pochodzących z Centralnego Rejestru Nowotworów Złośliwych, ocenia się go na ok. 20–25 proc. [3]. Oznacza to, że w naszym kraju u ponad 2 tys. chorych rocznie nowotwór jest rozpoznawany w stadium miejscowego zaawansowania. Terminem *miejscowo zaawansowany rak piersi* obejmuje się niejednorodną grupę nowotworów, do której zaliczane są zarówno względnie wolno rosnące guzy, osiągające znaczne rozmiary

w momencie rozpoznania, jak i niewielkie guzy piersi z masywnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Większość autorów pojęciem tym określa chore w III stopniu klinicznego zaawansowania wg kryteriów *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [4]. Stopień IIIA obejmuje cechę T3 (guz o średnicy ponad 5 cm) lub cechę N2 (pachowe węzły chłonne zawierające przerzuty, nieruchome względem siebie lub otaczających tkanek). Stopień IIIB obejmuje guzy z cechą T4 (naciekanie ściany klatki piersiowej lub skóry) i dowolną cechą N lub guzy z dowolną cechą T oraz cechą N3 (przerzuty do węzłów chłonnych zamostkowych po stronie zajętej piersi). O ile w grupie IIIA niektóre guzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, chore w stopniu IIIB leczone są niemal wyłącznie metodami zachowawczymi. Klasyczne kryteria miejscowo zaawansowanego raka piersi nie obejmują chorych z przerzutami do nadobojczykowych i podobojczykowych węzłów chłonnych po stronie zmiany (cecha

*cznych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Celem niniejszej pracy było określenie roli indukcyjnej hormonoterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi oraz korzyści wynikających z potencjalnego zastosowania leków nowej generacji w tej grupie chorych.*

*Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia.*

M1). Mimo to wielu autorów zalicza je do opisywanej grupy, ponieważ rokowanie oraz stosowane metody leczenia są u nich podobne, jak w stopniu IIIB.

Postępowanie w miejscowo zaawansowanym raku piersi ulegało zmianie w ciągu ostatniego stulecia. Na początku XX w. niemal u wszystkich chorych na raka piersi leczeniem z wyboru była radykalna amputacja, opisana przez Halsteda w roku 1895 [5]. Metodę tę stosowano także u chorych w stadium miejscowo zaawansowania nowotworu, niespełniających przyjętych obecnie kryteriów operacyjności.

Niezadowolające wyniki leczenia chirurgicznego chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi stanowiły uzasadnienie dla podjęcia prób radioterapii. Aczkolwiek pod wpływem radykalnego napromieniania uzyskiwano regresję guza u znacznej części chorych, odsetek przeżyć 5-letnich pozostawał niski.

W celu poprawienia tych wyników podejmowano próby kojarzenia leczenia operacyjnego z przedoperacyjną lub pooperacyjną radioterapią. Tam, gdzie wyjściowo możliwe było wykonanie amputacji, po zabiegu przeprowadzano napromienianie blizny i regionalnych węzłów chłonnych. W przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych stosowano odwrotną kolejność leczenia. Skojarzenie obu metod pozwoliło uzyskać wyższy odsetek miejscowych wyleczeń, ale nie miało wpływu na czas przeżycia, bowiem nie pozwalało zapobiec pojawieniu się szczególnie częstych w tej grupie chorych odległych przerzutów. Liczne dane wskazują, że u wielu chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi już w momencie rozpoznania obecne są niewielkie ogniska przerzutowe, niewidoczne w badaniach obrazowych. Obserwacja ta stanowiła uzasadnienie do podjęcia w tej grupie chorych prób leczenia systemowego: che-

mioterii i hormonoterapii w skojarzeniu z metodami miejscowymi. Początkowo leczenie systemowe, podobnie jak we wczesnych stadiach choroby, stosowano w uzupełnieniu metod miejscowych.

W następnych latach metody systemowe zaczęto stosować częściej w okresie poprzedzającym napromienianie lub zabieg operacyjny (leczenie indukcyjne). Strategia ta zwiększa możliwości leczenia miejscowego w wyniku regresji guza, a także zmniejsza prawdopodobieństwo rozwinięcia się lekooporności, towarzyszącej wzrostowi nowotworu. Leczenie indukcyjne umożliwia również indywidualną ocenę chemio- lub hormonowrażliwości nowotworu, co pozwala racjonalnie zaplanować późniejsze leczenie systemowe, stosowane w uzupełnieniu metod miejscowych.

Aczkolwiek stosowanie systemowych metod leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi jest w większym stopniu oparte na doświadczeniu klinicznym niż na wynikach badań z losowym doбором chorych, istnieje powszechne przekonanie, że wyłączenie leczenia miejscowego jest w tej grupie niewystarzające. W praktyce obecnie leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi rozpoczyna się najczęściej od podania kilku cykli chemioterapii lub – u osób w starszym wieku – od hormonoterapii. W następnym etapie przeprowadza się leczenie miejscowe: zabieg operacyjny, napromienianie lub skojarzenie obu tych metod.

Zachorowalność na raka piersi wzrasta wraz z wiekiem i w efekcie 1/3 ogółu zachorowań przypada na kobiety w wieku powyżej 65 lat [6, 7, 8]. Istotnym problemem ograniczającym możliwość agresywnego leczenia skojarzonego chorych w starszym wieku są często współistniejące schorzenia. Ponieważ u starszych osób odsetek guzów zawierających receptory steroidowe, a zatem bardziej

**Tab. Odsetek odpowiedzi pod wpływem hormonoterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi (zmodyfikowane opracowanie wg Esteva) [31]**

| Autor                                | Rok publikacji | Leczenie   | Liczba chorych | Odsetek odpowiedzi | Mediana przeżycia (mies.) | 5-letnie przeżycie (proc.) |
|--------------------------------------|----------------|------------|----------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Leczenie wyłącznie hormonalne</b> |                |            |                |                    |                           |                            |
| Burn                                 | 1985           | Tamoksyfen | 35             | 46                 | BD                        | BD                         |
| Bradbeer                             | 1985           | Tamoksyfen | 50             | 59                 | BD                        | 62                         |
| Paradiso                             | 1990           | Tamoksyfen | 29             | 73                 | BD                        | BD                         |
| Gaskell                              | 1992           | Tamoksyfen | 51             | 47                 | 66                        | 55                         |
| Bergman                              | 1995           | Tamoksyfen | 85             | 38                 | 48                        | 40                         |
| Willsher                             | 1997           | Tamoksyfen | 53             | 36                 | BD                        | BD                         |
| <b>Hormonoterapia indukcyjna</b>     |                |            |                |                    |                           |                            |
| Ashby                                | 1988           | Tamoksyfen | 32             | 31                 | BD                        | BD                         |
| Anderson                             | 1989           | kastracja  | 17             | 42                 | BD                        | BD                         |
| Mansi                                | 1989           | Tamoksyfen | 38             | 47                 | >24                       | BD                         |
| Valero                               | 1997           | Tamoksyfen | 41             | 41                 | >30                       | BD                         |
| SoubeyVan                            | 1996           | Tamoksyfen | 208            | 53                 | BD                        | BD                         |
| Willsher                             | 1997           | Tamoksyfen | 53             | 36                 | BD                        | BD                         |
| Hoff                                 | 2000           | Tamoksyfen | 47             | 47                 | BD                        | 59                         |
| Paepke                               | 2000           | Letrozol   | 154            | 55                 | BD                        | BD                         |
| Paepke                               | 2000           | Tamoksyfen | 170            | 36                 | BD                        | BD                         |

*BD – brak danych*

terapia jest leczeniem mniej skutecznym od chemioterapii.

Wiarygodne porównanie skuteczności indukcyjnego leczenia chemicznego i hormonalnego w miejscowo zaawansowanym raku piersi może być przeprowadzone jedynie na podstawie badań z losowym doбором chorych. Dane pochodzące z takich badań są jednak ubogie. W doniesieniu przedstawionym przez Willsher i wsp. [10] porównywano wyniki indukcyjnej chemioterapii, po której stosowano radykalną amputację piersi, napromienianie i uzupełniającą hormonoterapię (n=55) z indukcyjną hormonoterapią przy użyciu tamoksyfenu, uzupełnioną takim samym leczeniem miejscowo-regionalnym (n=53). Mimo że odsetek remisji w grupie chorych otrzymujących chemioterapię był wyższy w porównaniu z chorymi poddanymi leczeniu hormonal-

nemu (odpowiednio 57 proc. i 32 proc.), to po średnim okresie obserwacji wynoszącym 30 mies. częstość występowania odległych przerzutów i czas całkowitego przeżycia były w obu grupach podobne. Badanie to było jednak zbyt małe, aby wykazać ewentualne niewielkie różnice pomiędzy obiema metodami. Oprócz tego nie wiadomo, czy u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w podeszłym wieku leczonych hormonalnie niezbędne jest niezwłoczne zastosowanie chirurgii lub radioterapii oraz kiedy należy zastosować te metody. W niektórych przypadkach kontynuowanie hormonoterapii i odroczenie lub nawet zaniechanie leczenia miejscowego wydaje się uzasadnione. Taktyka ta zakłada jednak konieczność niezwłocznego podjęcia leczenia miejscowo-regionalnego w momencie miejscowego postępu choroby.

## LEKI NOWYCH GENERACJI W ZAAWANSOWANYM RAKU PIERSI

W ostatniej dekadzie nastąpił znaczny postęp w badaniach klinicznych nad nowymi, działającymi wybiórczo, niesteroidowymi inhibitorami aromatazy III generacji: anastrozolem i letrozolem. Preparaty te są skuteczniejsze od wcześniej stosowanych leków oraz towarzyszy im mniej objawów niepożądanych. Anastrozol okazał się bardziej skuteczny od octanu megestrolu w dwóch badaniach klinicznych III fazy, obejmujących łącznie 764 chore na raka piersi w wieku pomenopauzalnym, u których nastąpiła wznowa lub progresja choroby podczas leczenia tamoksyfenem [17, 18]. W grupie leczonych anastrozolem dłuższa była zarówno mediana czasu przeżycia, jak i odsetek 2-letnich

przeżyć. Także letrozol, drugi z tej grupy leków, okazał się skuteczniejszy od octanu megestrolu w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi i okresu do wystąpienia niepowodzenia leczenia w podobnej grupie chorych [19].

W innym dużym badaniu randomizowanym wykazano również wyższość eksemestanu – steroidowego inhibitora aromatazy nad octanem megestrolu w hormonoterapii drugiego rzutu chorych na zaawansowanego raka piersi [20].

W wyniku tych badań inhibitory aromatazy nowej generacji zostały uznane za leki z wyboru w drugim rzucie leczenia hormonalnego chorych na rozsiały raka piersi. Rozpoczęto takie badania kliniczne oceniające skuteczność tych preparatów w leczeniu indukcyjnym chorych na miejscowo zaawansowanego lub dużego operacyjnego raka piersi.

W jednym z pierwszych badań 24 chore na raka piersi przydzielono losowo do jednej z dwóch podgrup, w których otrzymywały one anastrozol w dawce 1 mg lub 10 mg dziennie przez 3 mies. Spośród 17 chorych, u których leczenie oszczędzające pierś było w momencie rozpoznania niemożliwe, 15 po zakończeniu leczenia kwalifikowało się do takiego leczenia. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, iż preparat ten jest wysoce skuteczny jako wstępne leczenie u chorych na raka piersi w wieku pomenopauzalnym, z obecnością receptorów estrogenowych w guzie [21].

Kolejne badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie wykazało, iż anastrozol jest skuteczniejszym lekiem niż tamoksyfen u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiały raka piersi. 353 chore z dodatnimi lub nieznanymi receptorami steroidowymi w komórkach nowotworowych zostało przydzielonych losowo do dwóch grup. W pierwszej

grupie chore otrzymywały tamoksyfen, w drugiej – anastrozol. Podczas obserwacji, której mediana wynosiła 18 mies., progresję choroby zaobserwowano u 52 proc. chorych otrzymujących tamoksyfen i u 37 proc. chorych poddanych kuracji anastrozolem. Ponadto w grupie chorych, które otrzymywały anastrozol, czas do progresji był znamienne dłuższy w porównaniu z chorymi, które otrzymywały tamoksyfen (odpowiednio 11 i 5,6 mies.,  $p=0,005$ ). Obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby przynajmniej przez 6 mies. stwierdzono u 59 proc. chorych otrzymujących anastrozol i u 46 proc. chorych, które otrzymały tamoksyfen. W obu podgrupach stwierdzono dobrą tolerancję leczenia [22].

W podobnym badaniu przeprowadzonym w Europie ocenie porównawczej poddano 668 chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiały raka piersi w wieku pomenopauzalnym, z których 340 otrzymało leczenie anastrozolem, a 328 – tamoksyfenem [23]. W badaniu tym nie stwierdzono wyższego odsetka odpowiedzi ani wydłużonego okresu do niepowodzenia leczenia w grupie chorych leczonych anastrozolem w porównaniu z chorymi otrzymującymi tamoksyfen. U chorych otrzymujących anastrozol stwierdzono natomiast niższy odsetek powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz krwawień z dróg rodnych.

Inne badanie randomizowane, obejmujące 907 chorych w wieku pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi, wykazało znamienne dłuższy czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia ( $p=0,0006$ ) oraz wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi ( $p=0,001$ ) w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z grupą leczoną tamoksyfenem [24]. Późniejsza analiza przeżycia nie wykazała jednak znamiennej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami [25].

W badaniu Paepke i wsp. [26] u 324 chorych w wieku pomenopauzalnym z rakiem w stopniu zaawansowania T2, T3, T4<sub>abc</sub>, N0-2, M0 i dodatnimi receptorami steroidowymi, porównywano letrozol z tamoksyfenem. Obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową regresję) stwierdzono u 55 proc. chorych otrzymujących letrozol i u 36 proc. chorych leczonych tamoksyfenem ( $p<0,001$ ). Udział chorych, u których po 4 mies. leczenia można było wykonać zabieg oszczędzający pierś wynosił w obu grupach odpowiednio 45 proc. i 35 proc. ( $p=0,022$ ) [25]. Ponadto w badaniu tym w podgrupie z nadmierną ekspresją czynników ErbB-1 oraz ErbB-2 w komórkach nowotworowych stwierdzono znamienne wyższy odsetek odpowiedzi pod wpływem letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem (odpowiednio 88 i 21 proc.  $p=0,0004$ ) [27]. Potwierdzenie tej zależności w kolejnych badaniach stanowiłoby ważny etap w opracowaniu najbardziej skutecznych schematów leczenia hormonalnego w zależności od indywidualnych cech guza.

Trzeci spośród inhibitorów aromatazy, eksemestan, okazał się bardziej aktywny od tamoksyfenu w badaniu II fazy (odsetek odpowiedzi odpowiednio 42 proc. i 16 proc.), a obecnie oczekiwane są wyniki fazy III tego badania [28].

Wyniki przedstawionych doniesień sugerują, że inhibitory aromatazy mogą się okazać bardziej skuteczne od tamoksyfenu w pierwszorazowym leczeniu chorych na rozsiały i miejscowo zaawansowanego raka piersi. Obecnie prowadzone są dalsze badania randomizowane, które poza oceną stopnia regresji mają dać odpowiedź, jaki jest wpływ inhibitorów aromatazy nowej generacji na czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji lub wznowy choroby. Do czasu uzyskania wyników tych badań, w postępowaniu rutynowym podsta-



wowym lekiem hormonalnym u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi pozostaje nadal tamoksyfen.

Najnowsze doniesienia wskazują, że gama leków hormonalnych w raku piersi zostanie wkrótce rozszerzona o fulwestrant – nowy preparat z grupy wybiórczych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). W dwóch dużych badaniach randomizowanych wykazano, że preparat ten jest co najmniej tak samo skuteczny, jak anastrozol w drugim rzucie leczenia hormonalnego chorych na zaawansowanego raka piersi [29, 30]. Obecnie przedmiotem badań jest skuteczność tego leku w pierwszorazowej hormonoterapii.

Niezależnie od rodzaju leczenia hormonalnego wydaje się, iż spośród chorych w wieku pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi można już obecnie wyodrębnić podgrupę, w której uzasadnione jest podjęcie hormonoterapii jako pierwszorazowego leczenia. Leczenie takie ma szereg zalet, z których szczególnie ważne jest uniknięcie niepożądanych działań leków cytotoksycznych. Celowe zatem wydaje się kontynuowanie badań w celu określenia kategorii chorych, u których hormonoterapia indukcyjna mogłaby być uznana za leczenie z wyboru. W badaniach tych przedmiotem oceny powinien być nie tylko stopień regresji guza nowotworowego oraz szybkość, z jaką ona następuje, ale także całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz związane z leczeniem objawy niepożądane.

## PIŚMIENNICTWO

- Honkoop AH, Wagstaff J, Pinedo HM. *Management of Stage III Breast Cancer*. *Oncology* 1998; 55: 218-27.
- Rubens RD. *The management of locally advanced breast cancer*. *Br J Cancer* 1992; 65: 145-7.
- Zatoński W, Tyczyński J (red.) *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Warszawa 1999.
- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al. *Handbook for staging of cancer*. In: *Manual for Staging of Cancer* wyd. 4. Philadelphia, Lippincott 1993; 161-7.
- Halsted WS. *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894*. *Johns Hopkins Hospital Reports* 1895; 4: 497-555.
- Soubeyran I, Quenel N, Coindre JM, Bonichon F, Durand M, Wafflard J, Mauriac L: *PS2 protein: a marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in post-menopausal breast cancer patients*. *Br J Cancer* 1996; 74: 1120-5.
- Hoff PM, Valero V, Buzdar AV, et al. *Combined modality of locally advanced breast carcinoma in elderly patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy*. *Cancer* 2000; 88: 2054-60.
- Jassem J. *Szczególne sytuacje kliniczne*. W: Jassem J (red) *Rak sutka*. Springer PWN, Warszawa 1998; 356-76.
- Esteva FJ, Hortobagyi GN. *Locally advanced breast cancer*. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1999; 13: 457-72.
- Willsher PC, Robertson JFR, Chan SY, Chans Y, Jackson L, Blamey RW. *Locally advanced breast cancer: Early results of a randomized trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy*. *Eur J Cancer* 1977; 33: 45-9.
- Osborne CK, Boldt DH, Clark GM i wsp. *Effects of tamoxifen on human breast cancer cell kinetics: accumulation of cells in early G1 phase*. *Cancer Res* 1985; 43: 238-45.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy (I)*. *Lancet* 1992; 339: 1-15.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy (II)*. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
- Bartelink H, Rubens RD, van der Schueren E, Sylwester R. *Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 207-15.
- Howell A, Mackintosh S, Jones M. *The definition of the „no change” category in patients treated with endocrine therapy and chemotherapy for advanced carcinoma of the breast*. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1567-72.
- Furnivall C. *The role of surgery in locally advanced breast cancer*. *Aust NZ J Surg* 1995; 65: 223.
- Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. *Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2000-11.
- Buzdar AU, Jonat W, Howel A, et al. *Anastrozole versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials*. *Cancer* 1998; 83: 1142-52.
- Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. *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: 453-61.
- Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. *Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-411.
- Dixon JM, Renshaw L, Bellamy O, Stuart M, Hocht-Boes G, Miller WR. *The effect of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: A randomized, double-blind, single-center study*. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2229-35.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. *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; 22: 3758-67.
- Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JFR, et al. *Anastrozole versus tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex randomized group efficacy and tolerability study*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. *Superior efficacy of letrozole (Femara) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results*

- of a phase III study of the international letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-606.
25. Mouridsen H, Sun Y, Gershonovich N, et al. *Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to Tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 211 (abstract).
26. Paepke S, Appfelstaedt, Eremin J, Mauriac L, Semiglazov V, Chaudri HA, Borgs M. *Neo-adjuvant treatment of post-menopausal breast cancer patients with letrozole (Femara): A randomized study versus tamoxifen. Eur J Cancer* 2000; 36 Suppl 5: 76.
27. Matthew J, Ellis MJ, Coop A, et al. *Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 – and/or ErbB-2 – positive, estrogen receptor – positive primary breast cancer: Evidence from a Phase III randomized trial. J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
28. Paridaens R, Dirix LY, Beex L, et al. *Exemestane (Aromasin) is active and well tolerated as first-line hormonal therapy (HT) of metastatic breast cancer (MBC) patients (PTS): Results of a randomized phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 83a.
29. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. *Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American Trial. J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-95.
30. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. *Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-403.
31. Esteva FJ, Hortobagyi GN. *Locally advanced breast cancer. Hem Oncol Clin North Am* 1999; 13: 457-72.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**dr med. **Wojciech Rogowski**Klinika Onkologii i Radioterapii  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7

80-211 Gdańsk

e-mail: wrogow@amg.gda.pl

tel. 0 (prefiks) 58 349 22 56