

Arimidex (anastrozol)

– właściwości, zastosowanie, perspektywy

Anastrozole (Arimidex): clinical characteristics, indications and prospects

Krzysztof Leśniewski-Kmak, Janusz Wojtacki

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

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA LEKU I FARMAKOLOGIA

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

Farmakologia kliniczna

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

Anastrozol w dawce 1 mg i 10 mg hamuje aromatyzację androstendionu odpowiednio w 96,7 proc. i 98,1

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

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

SKUTECZNOŚĆ LECZENIA ANASTROZOLEM

Anastrozol w zaawansowanym raku piersi

Anastrozol w II rzucie leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi

Dwa identycznie zaplanowane badania anastrozolu III fazy wykazały po raz pierwszy wyższość inhibitora aromatazy nad octanem megestrolu w zaawansowanym raku piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym, po niepowodzeniu hormonoterapii I rzutu tamoksyfenem [7]. W badaniach tych oceniano skuteczność dwóch dawek anastrozolu (1 mg i 10 mg dziennie) w porównaniu z octanem megestrolu w dawce 40 mg 4 razy dziennie, mierzoną czasem do progresji choroby i przeżyciem całkowitym. Łączna analiza wykazała, że anastrozol znacząco wydłuża, w porównaniu do octanu megestrolu, medianę przeżycia (26,7 mies. dla anastrozolu w dawce 1 mg i 22,5 mies. dla octanu megestrolu, $p < 0,025$). Podwyższenie dawki anastrozolu do 10 mg nie przyniosło dodatkowego efektu terapeutycznego. Nie wystąpiły istotne różnice w toksyczności – poza znacząco większym podwyższeniem wagi ciała chorych leczonych octanem megestrolu ($p < 0,0001$).

Anastrozol w I rzucie leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi

Wyniki powyższego badania skłoniły do podjęcia próby zastosowania w ramach kolejnych badań klinicznych anastrozolu w I rzucie leczenia zaawansowanego raka piersi. Zaprojektowano 2 duże, podwójnie ślepe randomizowane badania: 0030 realizowane w Ameryce Północnej i 0027 (*TARGET*) prowadzone w Europie, Australii, Nowej Zelandii, Ameryce Południowej i Republice Południowej Afryki [8, 9]. Do badania włączano chore ze świeżo rozpoznany zaawansowanym rakiem piersi bądź chore z progresją po uprzednim leczeniu adjuwantowym (jeżeli podawany był tamoksyfen, przerwa w leczeniu wynosiła przynajmniej rok). Chore randomizowano do ramienia z tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę lub anastrozolem w dawce 1 mg/dobę. Głównymi celami badań była ocena czasu do progresji, korzyści klinicznej rozumianej jako suma odsetków całkowitych i częściowych odpowiedzi oraz stabilizacji procesu trwającej co najmniej 24 tyg., a także tolerancji leczenia. W badaniu *amerykańskim* 89 proc. chorych miało oznaczone receptory estrogenowe i progesteronowe jako dodatnie, w badaniu *TARGET* tylko 45 proc.

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

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

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

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

Anastrozol w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi

Naturalną konsekwencją korzystnych wyników badań nad zastosowaniem anastrozolu w zaawansowanym raku piersi stała się koncepcja sprawdzenia jego skuteczności w leczeniu adjuwantowym po zabiegu operacyjnym wczesnych przypadków. W randomizowanym, trójramiennym badaniu, biorące w nim udział kobiety w wieku pomenopauzalnym, które ukończyły leczenie operacyjne i ewentualnie chemiczne, przydzielano do trzech ramion: otrzymującego anastrozol, otrzymującego tamoksyfen oraz przyjmującego oba leki jednocześnie (*Arimidex, Tamoxifen or in Combination* – ATAC) [12]. Ba-

danie przeprowadzono w celu odpowiedzi na następujące pytania: czy anastrozol jest przynajmniej tak skuteczny jak tamoksyfen w leczeniu kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi? Czy anastrozol daje korzyści związane z bezpieczeństwem stosowania i występowaniem objawów niepożądanych? Oraz czy połączenie obu leków oferuje zwiększoną skuteczność lub bezpieczeństwo w porównaniu z tamoksyfenem stosowanym samodzielnie? Do badania włączono 9 366 chorych, z których 84 proc. miało oznaczone receptory jako dodatnie. Mediana obserwacji pierwszej analizy okresowej wyniosła 33,3 mies., ostatnio opublikowano również wyniki najnowszej analizy okresowej dla mediany okresu obserwacji 47 mies. [13]. Zastosowanie anastrozolu zmniejszało, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, ryzyko nawrotu choroby o 17 proc. ($HR=0,83$ [0,71–0,96], $p=0,015$), a w grupie z dodatnim statusem receptorowym o 22 proc., 0,78 [0,65–0,93], $p=0,007$. Ponadto Arimidex zmniejszał ryzyko raka drugiej piersi o 44 proc. ($OR=0,56$ [0,32–0,98], $p=0,042$) w grupie z dodatnim statusem receptorowym. Wyniki leczenia skojarzonego nie różniły się znamienne od wyników leczenia samym tamoksyfenem. Dłuższa obserwacja pozwoli dodatkowo na ocenę całkowitego przeżycia w porównywanych grupach chorych.

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

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

PROFIL TOLERANCJI ANASTROZOLU

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

no bardziej szczegółowo wpływ leku na układ kostny i poziom lipidów.

Układ kostno-szkieletowy

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

Wpływ anastrozolu na profil lipidów leczonych chorych

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

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

ANASTROZOL WŚRÓD INNYCH INHIBITORÓW AROMATAZY NOWEJ GENERACJI

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

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

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

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

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

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

PODSUMOWANIE

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

PIŚMIENICTWO

- Dickson RB, Stancel G. *Estrogen-mediated processes in normal and cancer cells*. J Natl Cancer Inst Monogr 2000; 27: 135-45.
- Elledge RM, Fuqua SAW. *Estrogen and progesterone receptors*. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 471.
- Dickson RB, Russo J. *Biochemical control of breast development*. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 15.
- Geisler J, King N, Dowsett M, et al. *Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatization and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer*. Br J Cancer 1996; 74: 1286-91.
- Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M, et al. *Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor*. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 53: 175-9.

6. Anderson TJ, Dixon JM, Stuart M, et al. *Effect of neoadjuvant treatment with anastrozole on tumour histology in postmenopausal women with large operable breast cancer*. Br J Cancer 2002; 87: 334-8.
7. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. *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*. Cancer 1998; 83: 1142-52.
8. Nabholz 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; 18: 3758-67.
9. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, et al. *Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women*. J Clin Oncol 2000; 18: 3748-57.
10. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. *Anastrozole is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy in Hormone Receptor Positive Advanced Breast Carcinoma. Results of Two Randomized Trials Designed for Combined Analysis*. Cancer 2001; 92: 2247-58.
11. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. *Anastrozole vs tamoxifen in hormonodependent advanced breast cancer. A phase II randomised trial*. Am J Clin Oncol 2003; 26: 317-22.
12. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al. *Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial*. Lancet 2002; 359: 2131-9.
13. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. *Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses*. Cancer 2003; 98: 1802-10.
14. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. *Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment*. Breast Cancer Res Treat 2003; 82 (Suppl 1): S6-7, Abs 3.
15. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. *Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. JAMA 2002; 288: 58-66.
16. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-88.
17. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288: 321-33.
18. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. *Epidemiology of fractures in England and Wales*. Bone 2001; 29: 517-22.
19. Bajetta E, Martinetti A, Zilembo N, et al. *Biological activity of anastrozole in postmenopausal patients with advanced breast cancer: effects on estrogens and bone metabolism*. Ann Oncol 2002; 13: 1059-66.
20. Dewar J, Nabholz J-M, Bonnetterre J, et al. *The effect of anastrozole (Arimidex™) on serum lipids – data from a randomized comparison of anastrozole (AN) versus tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC)*. Breast Cancer Res Treat 2000; 64 (Suppl 1): S51, Abs 164.
21. Wojtacki J, Kruszewski WJ, Leśniewski-Kmak K, et al. *Short-term effects of anastrozole therapy on serum lipid profile in patients with breast cancer, previously treated with tamoxifen. Preliminary report*. Nowotwory 2001; 51: 43-7.
22. Geisler J, Anker G, Dowsett M, et al. *Letrozole suppresses plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients more completely than anastrozole*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 102a, Abs 394.
23. Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C, et al. *The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer*. Eur J Cancer 1997; 33: 587-91.
24. Zilembo N, Noberasco C, Bajetta E, et al. *Endocrinological and clinical evaluation of exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor*. Br J Cancer 1995; 72: 1007-12.
25. Michaud LB, Buzdar AU. *Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer*. Drug safety 1999; 21: 297-309.
26. Jones S, Vogel C, Arkhipov A, et al. *Multicenter, Phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer*. J Clin Oncol 1999; 17: 3418-25.
27. Lohrisch C, Paridaens R, Dirix LY, et al. *No adverse impact on serum lipids of the irreversible aromatase inactivator Aromasin [Exemestane (E)] in first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC): companion study to a European Organization of Research and Treatment of Cancer (Breast Group) Trial with Pharmacia Upjohn*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 43a, Abs 167.
28. Engan T, Krane J, Johannessen DC, et al. *Plasma changes in breast cancer patients during endocrine therapy – lipid measurements and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy*. Breast Cancer Res Treat 1995; 36: 287-97.
29. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M. *Arimidex™: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor*. Breast Cancer Res Treat 1994; 30: 103-11.
30. Esparza-Guerra L, Buzdar A. *Anastrozol "Arimidex™" does not impair adrenal cortisol or aldosterone synthesis in postmenopausal women with advanced breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 52b, Abs 1954.
31. Wolter J, Robert J, Harvey N, et al. *Arimidex (ZD1033): a phase I study of a new, selective orally active aromatase inhibitor in postmenopausal women with advanced breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: 119, Abs 175.
32. Evans TRJ, di Salle E, Ornati G, et al. *Phase I and endocrine study of exemestan (FCE 123040), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women*. Cancer Res 1992; 52: 5933-9.
33. Bisagni G, Cocconi G, Scaglione F, et al. *Letrozole, a new oral non-steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study*. Ann Oncol 1996; 7: 99-102.
34. Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, et al. *Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients*. Eur J Cancer 1996; 35: 208-13.
35. Lai JM, Taxel P, Raisz LG. *The effect of aromatase inhibition on bone turnover in older men*. J Am Geriatr Soc 1998; 46: S79, Abs P251.
36. Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N, et al. *Effects of the aromatase inhibitor letrozole in healthy postmenopausal women rationale for prevention*. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 335b, Abs 3091.
37. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. *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: 1793-802.
38. Goss P, Grynypas M, et al. *The effect of exemestane on bone and lipids in the ovariectomized rat*. Breast Cancer Res Treat 2000; 64: 51.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Krzysztof Leśniewski-Kmak
 Oddział Onkologii i Radioterapii
 Szpitala Morskiego im. PCK
 ul. Powstania Styczniowego 1
 81-519 Gdynia