

Konieczność stosowania leczenia uzupełniającego u wybranych chorych na raka piersi jest powszechnie akceptowana. Od 1998 r. pojawiają się doniesienia potwierdzające celowość takiego postępowania. Środowisko opiniotwórcze, jakim niewątpliwie jest międzynarodowy zespół ekspertów spotykający się co drugi rok w St. Gallen pod przewodnictwem A. Goldhirscha, przedstawia systematycznie zbiór informacji na temat aktualnego stanu wiedzy dotyczącej postępowania z chorymi na raka piersi w niskim stopniu zaawansowania klinicznego.

Od 2001 r. w kolejnych podsumowaniach zawarte są informacje o znaczącej roli czynników hormonalnych w biologii raka piersi. Obecność receptorów hormonalnych jest definiowana jako korzystny czynnik rokowniczy.

Po opublikowaniu wyników badań porównujących skuteczność chemioterapii CMF i leczenia hormonalnego z wykorzystaniem analogu LHRH w postępowaniu z chorymi przed menopauzą, na kolejnych dwóch spotkaniach w St. Gallen tej grupie chorych poświęcono szczególnie dużo miejsca. Z opublikowanych po ostatniej konferencji informacji wynika, że stosowanie gosereliny jest wskazane u bardzo młodych chorych z grupy o niskim i średnim ryzyku nawrotu choroby, jako alternatywa do tamoksyfenu lub chemioterapii.

Inne połączenia metod terapii hormonalnej oraz określenie optymalnego czasu trwania kuracji wymagają dalszych badań. Jeśli chora wymaga stosowania chemioterapii, to leczenie hormonalne powinno być stosowane po jej zakończeniu.

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

## Rola hormonoterapii w leczeniu uzupełniającym w przebiegu raka piersi u kobiet przed menopauzą

*The role of endocrine therapy in adjuvant management for premenopausal breast cancer patients*

Maria Górnaś

Klinika Onkologii WIM, Warszawa

Konieczność stosowania leczenia uzupełniającego w określonych przypadkach raka piersi już od wielu lat nie pozostawia wątpliwości. Wiadomo, że leczenie miejscowe nie jest wystarczające, z uwagi na obecność zarówno komórek nowotworowych pozostałych po ognisku pierwotnym, jak i mikroprzerzutów. Ewoluuja jedynie wskazania do różnych metod leczenia.

Pierwotnie jedynym postępowaniem po radykalnej operacji było napromienianie. Stwierdzenie przerzutu w węzle chłonny pachowym było dostateczną przesłanką do wdrożenia radioterapii.

Zwolnienie tempa rozwoju procesu nowotworowego, uzyskiwanie okresów stabilizacji, częściowej czy nawet całkowitej regresji zmian przerzutowych na różnie długi czas od rozpoczęcia leczenia cytostatycznego czy hormonalnego w przypadkach zaawansowanego i rozlanego raka piersi spowodowało, że do rutynowego postępowania z chorymi wprowadzono systemowe leczenie uzupełniające.

Jednym z pierwszych potwierdzeń celowości stosowania terapii uzupełniającej są m.in. dane opublikowane w 1998 r. przez EBCTCG [1]. Z analizy tej wynika, że w grupie chorych na hormonozależnego raka piersi stosowanie chemioterapii u kobiet przed menopauzą zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 35 proc. ( $\pm 3$ ), a zgonu o 26 proc. ( $\pm 4$ ). U kobiet po menopauzie wielkości te wynoszą odpowiednio 19 proc. ( $\pm 2$ ) i 11 proc. ( $\pm 2$ ). Skuteczność hormonoterapii tamoksyfenem to odpowiednio 34 proc. ( $\pm 6$ ) i 24 proc. ( $\pm 7$ ) u chorych przed menopauzą oraz 43 proc. ( $\pm 5$ ) i 24 proc. ( $\pm 5$ ) po menopauzie.

Stosowanie chemioterapii wielolekowej u kobiet przed menopauzą bardzo często powoduje zatrzymanie miesiączkowania. Zaobserwowano, że u chorych, które przestały miesiączkować na skutek chemioterapii, wyniki leczenia były lepsze [2–4].

Obserwacje te odpowiadały wcześniejszym, opisującym pozytywny efekt wyłączenia funkcji jajników drogą operacji lub napromieniania w przypadkach zaawansowanych raków piersi u kobiet przed menopauzą. O korzystnym wpływie chirurgicznego usunięcia jajników po raz pierwszy doniósł G. Beatson w 1896 r., a o dość skutecznym wyłączeniu funkcji jajników drogą napromieniania wiadomo było od lat 30. XX w.

Obecnie do sposobów eliminowania funkcji jajników doszła metoda farmakologiczna. Wykazano, że podawanie analogu LHRH powoduje rozregulowanie receptorów w obrębie przysadki mózgowej i przez supresję hormonu luteinizującego doprowadza do zahamowania syntezy estradiolu w jajnikach. Podobnie jak chemioterapia, leczenie hormonalne w postaci gosereliny – agonisty LHRH, pierwotnie było wykorzystywane w leczeniu choroby rozlanej i miejscowo zaawansowanej, jako alternatywa do leczenia operacyjnego lub radioterapii. W odróżnieniu od tych dwóch metod, ablacja jajników poprzez stosowanie gosereliny jest procesem potencjalnie odwracalnym [5, 6].

The efficacy of adjuvant treatment in some cases of early breast cancer is unquestionable.

In 1998, the first report about the role of adjuvant treatment was published. Opinion leaders, such as the International Experts Panel conducted in St Gallen by Dr. A. Goldhirsch, every two years present the most recent information about the treating of breast cancer patients.

Since 2001 it has been essential that the endocrine receptor status is one of the most important factors in the biology of breast cancer tumor cells. The presence of the endocrine receptor is known as a positive prognostic factor. Since the results of trials, comparing CMF chemotherapy and analogue LHRH for premenopausal breast cancer patients have been published, during last two International Conferences on The Primary Therapy of Early Breast Cancer in St. Gallen, this subject was widely discussed.

After the last meeting, it became clear that goserelin is indicated for very young women with low and intermediate risk of recurrence, as an alternative option to tamoxifen or chemotherapy. The other endocrine treatment modalities and the optimal duration of treatment should be confirmed in clinical trials. If chemotherapy is indicated, the endocrine therapy should be given sequentially after adjuvant CT.

**Key words:** breast cancer, adjuvant therapy, endocrine treatment.

Wiedza o tym, że hormonoterapia może w podobnym stopniu jak chemioterapia wpływać na uzyskiwane wyniki leczenia, stała się podłożem do przeprowadzenia wielu badań klinicznych, które miały na celu sprawdzenie, czy można uniknąć toksycznej i bardziej obciążającej terapii, jaką jest leczenie cytostatyczne, na rzecz terapii hormonalnej.

Badanie B-20 NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), którego wyniki przedstawiono w czasie sympozjum w San Antonio w 2002 r. [7], jak również badanie IX, prezentowane w 2002 r. przez IBCSG (*International Breast Cancer Study Group*) [8] wykazały, że w grupie chorych po menopauzie, bez przerzutów do węzłów chłonnych, z dodatnimi receptorami hormonalnymi tylko terapia tamoksyfenem jest równoważna z leczeniem skojarzonym.

Od 1978 r. co drugi rok St. Gallen w Szwajcarii odbywają się w konferencje, poświęcone leczeniu tzw. wczesnego raka piersi. Ostatnia, 9., miała miejsce w marcu 2005 r.

W czasie tych spotkań międzynarodowe grono ekspertów przygotowuje zbiór wytycznych dotyczących leczenia uzupełniającego. Od 2001 r. stopniowo ugruntowywał się pogląd na rolę, jaką w planowaniu leczenia odgrywają receptory hormonalne w guzie pierwotnym.

W roku tym sklasyfikowano obecność receptorów hormonalnych jako korzystny czynnik rokowniczy.

Na konferencji w 2003 r. ustalono m.in., że w przypadku rozpoznania raka piersi absolutnie niezbędne do podjęcia decyzji terapeutycznych jest precyzyjne określenie stanu receptorów hormonalnych. Zgodnie z sugestiami ekspertów, badania powinny być wykonywane przez doświadczonych laboratorystów, w których prowadzona jest kontrola jakości oznaczeń. Konieczne są oznaczenia ilościowe, czyli podawanie w treści wyniku odsetka komórek zawierających receptory estrogenowe i progesteronowe [9].

Wśród konkluzji znalazły się również dość szczegółowe wytyczne na temat klasyfikacji raka piersi, zależnie od innych czynników rokowniczych. Za kryterium podstawowe uznano stan pachowych węzłów chłonnych.

Chore bez przerzutów do węzłów chłonnych mogły być dzielone na 2 grupy: o minimalnym i o średnim ryzyku nawrotu choroby. Do grupy pierwszej mogły być zaliczone tylko chore ze stwierdzonymi w guzie nowotworowym receptorami hormonalnymi.

W zaleceniach dotyczących pooperacyjnego leczenia chorych na raka piersi po raz pierwszy pojawiła się informacja o tym, jak dużą rolę w planowaniu leczenia powinny odgrywać preferencje wyrażone przez chore. Od czasu, gdy m.in. za pośrednictwem Internetu, możliwe jest uzyskiwanie przez same zainteresowane informacji o dostępnych metodach leczenia oraz o przewidywanych korzyściach z różnych sposobów postępowania, za absolutnie niezbędne uznano włączenie chorych do całego procesu prowadzącego do podjęcia decyzji o wyborze terapii.

W algorytmie postępowania wielokrotnie wystąpiły określenia ( $\pm$ ) i *lub*. Dotyczyły one przede wszystkim postępowania z chorymi przed menopauzą. W tej grupie chorych po raz pierwszy pojawiła się możliwość wyboru między leczeniem cytostatycznym a hormonalnym.

Taki wybór powstał m.in. dlatego, że opublikowane zostały wyniki badania ZEBRA (*Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study*). To międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie miało na celu porównanie skuteczności 2 rodzajów leczenia uzupełniającego u chorych na operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych przed menopauzą. Ocenie poddano stosowanie gosereliny w porównaniu z tradycyjnym sposobem leczenia cytostatycznego cyklofosfamidem, metotreksatem i 5-fluorouracylem.

Rekrutację chorych do tego badania rozpoczęto w 1990 r. Badaniem objęto ponad 1 600 chorych przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym, do 50. roku życia. Oznaczenie stanu receptorów hormonalnych przed przyjęciem do badania nie było obowiązkowe, natomiast badacze mieli pra-

wo podjąć decyzję o włączaniu do badania tylko chorych z dodatnimi receptorami estrogenowymi. Chore mogły być leczone gosereliną: 3,6 mg co 28 dni przez 24 mies. w postaci depot podawanej podskórną, lub cytostatykami: CMF 6 kursów co 28 dni (cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> i.v., d. 1. i 8., lub 100 mg/m<sup>2</sup> p.o., d. 1.–14., metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v., d. 1. i 8. oraz 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v., d. 1. i 8.).

W badaniu oceniono przede wszystkim czas wolny od nawrotu choroby (DFS), określane jako czas od randomizacji do wystąpienia wznowy procesu nowotworowego, zgonu lub wystąpienia drugiego nowotworu oraz całkowity czas przeżycia (OS), mierzony jako czas od randomizacji do daty zgonu, niezależnie od przyczyny, z jakiej nastąpił zgon [10].

Dodatkowo oceniono jakość życia chorych biorących udział w badaniu (QoL) [11] oraz wpływ stosowanego leczenia na gęstość mineralną kości.

Analizę skuteczności leczenia przeprowadzono po wystąpieniu 684 zdarzeń (nawrót choroby, drugi pierwotny nowotwór, zgon).

Wykazano, że w grupie chorych z obecnymi receptorami hormonalnymi leczenie samą gosereliną było porównywalne z chemioterapią CMF. Współczynnik ryzyka (HR) porównujący obie metody leczenia chorych w tej grupie wyniósł 1,01 proc. przy ocenie DFS. W grupie bez receptorów goserelina była mniej skuteczna – HR 1,76 proc. Wśród chorych o nieznanym stanie receptorów hormonalnych leczenie cytostatyczne było bardziej skuteczne – HR 2,0.

W ocenie OS stwierdzono, że w grupie chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi skuteczność obu metod leczenia była podobna (HR 0,99 proc.), podczas gdy przy braku receptorów chemioterapia była skuteczniejsza (HR 1,77 proc.). Podobnie bardziej skuteczna okazała się chemioterapia w grupie o nieznanym stanie receptorów hormonalnych (HR 1,81 proc.).

Bardzo istotną obserwacją było stwierdzenie, że po 36 mies. od rozpoczęcia leczenia w grupie poddanej chemioterapii CMF 76,9 proc. chorych nie miesiączkowało, podczas gdy w grupie przyjmującej goserelinę miesiączkę straciło 22,6 proc. badanych.

Toksyczność hematologiczna, jaka towarzyszyła leczeniu, była wyższa w grupie chemioterapii. Podobnie nudności i wymioty, łysienie, zakażenia były częstsze u chorych po CMF. Tak zwane objawy wypadowe (uderzenia gorąca, suchość pochwy) w pierwszym okresie były bardziej nasilone w grupie z gosereliną w porównaniu z CMF. W większości przypadków objawy te ustępowały po zakończeniu hormonoterapii, podczas gdy w grupie CMF, jeśli doszło do zatrzymania miesiączki i ww. objawy wystąpiły, to trwały na ogół nadal, nawet po upływie 30 mies. od zakończenia leczenia.

Omawiając wyniki przeprowadzonego badania, autorzy podkreślają, że w ich pracy – zaplanowanej zgodnie z zasadami obowiązuje w 1990 r. – nie narzucono współbadaczom konieczności oznaczenia stanu receptorów. Dopiero po zakończeniu badania przeprowadzono selekcję grup pod tym kątem i w analizie uwzględniono podział na grupy pod względem obecności receptorów. To podsumowanie potwierdza konieczność oznaczania poziomów receptorów hormonalnych w guzie pierwotnym.

Druga uwaga, która nasunęła się w chwili podsumowania wyników to, że w chwili rozpoczynania badania nie były znane wyniki innych analiz, które mówiłyby wyraźnie o wyższości schematów zawierających antracykliny nad CMF.

Bezsprzecznie warte odnotowania jest porównanie jakości życia w obu grupach chorych.

Badanie jakości życia za pomocą kwestionariusza przeprowadzono po 3, 6, 12, 24 i 36 mies. od rozpoczęcia leczenia. Ocena ogólna jakości życia wykazała wyraźną przewagę gosereliny w pierwszym okresie (3. i 6. mies.). Było to oczywiste z uwagi na dominujące niekorzystne objawy uboczne związane ze stosowaniem chemioterapii. Niewielką przewagę wykazała goserelina także po 12 mies. W 24. mies. jakość życia w grupie leczonej CMF była nieco lepsza. Zaskakujący natomiast był obraz po 36 mies. Ponownie lepszą jakość życia odnotowano w grupie poddanej hormonoterapii, chociaż różnica była znacznie mniejsza niż w pierwszym roku. Efekt ten związany jest najpewniej z faktem, że objawy wypadowe po odstawieniu gosereliny u większości chorych cofnęły się, podczas gdy w grupie CMF, jeśli doszło do zatrzymania miesiączki, to efekt, a zatem i objawy wypadowe, był trwały u znacznie większej liczby badanych.

Oprócz przedstawionego wyżej badania ZEBRA, mówiąc o roli hormonoterapii uzupełniającej u kobiet przed menopauzą, należy wymienić badania, w których porównywano także skuteczność innych schematów leczenia.

W badaniu ZIPP (*Zoladex In Premenopausal Patients*) dokonano złożonej analizy 2 710 chorych przed menopauzą leczonych gosereliną, gosereliną i tamoksyfenem, tamoksyfenem oraz pozostawionych w obserwacji. Były to chore zarówno z przerzutami w węzłach chłonnych pachowych, jak i bez przerzutów, wcześniej poddane leczeniu miejscowemu (operacja, ew. radioterapia) i uzupełniającemu (chemioterapia, hormonoterapia tamoksyfenem). Leczone chore bez względu na stan receptorów hormonalnych. Wykazano wyższość schematów leczenia zawierających goserelinę nad schematem bez tego leku pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu i całkowitego przeżycia [12].

W badaniu *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) VIII pierwotnie planowano porównać skuteczność 6 kursów CMF bez dalszego leczenia, 6 kursów CMF, po których przez 18 mies. podawano goserelinę, gosereliny podawanej przez 2 lata oraz grupę chorych pozostawionych bez leczenia. Chore były przed menopauzą, nie miały przerzutów w węzłach chłonnych. Gdy pojawiły się pierwsze doniesienia o skuteczności leczenia uzupełniającego nawet u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych, przerwano kwalifikowanie chorych do grupy obserwacyjnej. Wykazano przewagę DFS w grupie leczonej (RR 77 vs 60 proc.). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między pozostałymi grupami i na tej podstawie autorzy ocenili, że dodawanie CMF do gosereliny u chorych z obecnymi receptorami hormonalnymi wydaje się niecelowe [13].

Przedstawione wyniki badań pokazują tendencję w zalecanych sposobach postępowania, jaką obserwowano w ostatnich latach.

Argumentem potwierdzającym definitywnie ten trend jest ostatnia konferencja w St. Gallen.

Została już opublikowana ostateczna wersja porozumienia ekspertów. W porównaniu z zaleceniami z 2003 r. przyjęto, że podstawowym kryterium, na podstawie którego powinno się planować leczenie, jest szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie hormonalne [14]. W odróżnieniu od poprzedniej klasyfikacji dziś wyodrębniamy pod tym względem 3 grupy: brak możliwości uzyskania odpowiedzi na leczenie hormonalne (brak receptorów hormonalnych), niewielka szansa uzyskania odpowiedzi na hormonoterapię (mała liczba komórek z receptorami, niska ekspresja receptorów) i wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie hormonalne.

Inna zmiana dotyczy klasyfikacji chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Jeśli zajęte są nie więcej niż 3 węzły chłonne, a guz ma receptory hormonalne i wykazuje tylko jedną niekorzystną cechę [pT $\geq$ 2 cm, G 2–3, <35. roku życia, HER2 (+++), naciekanie naczyń], to zaliczany jest do kategorii średniego ryzyka nawrotu.

Zgodnie z opublikowanymi nowymi zaleceniami, w przypadku wysokiego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na hormonoterapię powinna ona mieć wiodącą rolę zarówno u chorych po menopauzie, jak i przed menopauzą w grupie o niskim i średnim ryzyku nawrotu choroby. Rola ta to przede wszystkim zastąpienie chemioterapii w grupie chorych o średnim ryzyku nawrotu w przypadku wyraźnej ekspresji receptorów hormonalnych. Leczenie hormonalne powinno polegać na podawaniu tamoksyfenu przez 5 lat. Jeżeli stosowanie tamoksyfenu jest przeciwwskazane, korzystny efekt u młodych chorych powinno przynieść stosowanie przez 2 lata gosereliny. Takie też były zalecenia EUSOMA (*The European Society of Mastology Guidelines on Endocrine Therapy of Breast Cancer*), aby u chorych przed menopauzą stosować przez 2 lata agonistę LHRH w połączeniu z tamoksyfenem jako alternatywę do chemioterapii, a w przypadkach, w których konieczne jest leczenie cytostatyczne, hormonoterapię złożoną z ww. leków należy włączyć po jego zakończeniu.

Ostateczną odpowiedź na temat skuteczności równoczesnego stosowania tamoksyfenu i wyłączenia funkcji jajników u chorych z grupy średniego ryzyka nawrotu powinny przynieść wyniki trwających obecnie badań SOFT i TEXT [15].

Rozważane jest także włączanie do leczenia inhibitorów aromatazy, ale ich skuteczność w połączeniu z analogiem LHRH nie ma jeszcze jednoznacznego potwierdzenia w badaniach klinicznych.

W przypadku istotnych przeciwwskazań do podawania tamoksyfenu u chorych przed menopauzą podejmowane są również próby włączania do leczenia anastrozolu.

Podsumowując, należy stwierdzić, że coraz więcej dowodów klinicznych przemawia za znaczącą rolą hormonoterapii w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi również u kobiet przed menopauzą. Dzięki rosnącej grupie kobiet poddawanych badaniom przesiewowym zwiększa się odsetek raków piersi wykrywanych we wcześniejszym niż przed kilku, kilkunastu laty stopniu zaawansowania. Dzięki nowoczesnej hormonoterapii można tym młodym chorym zaproponować mniej obciążające, a równie skuteczne leczenie.

## Piśmiennictwo

1. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
2. Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, et al. 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: 43-8.
3. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR. Amenorrhoea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 183-90.
4. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, et al. 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: 632-40.
5. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A (4-5): 810-4.
6. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-9.
7. Fisher B, Leong J-H, Bryant J, et al. Findings from two decades of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes. *Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 11-14, 2002, San Antonio, Texas* (abstr. 16).
8. International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1054-65.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Gerber RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.
10. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-35.
11. De Haes H, Olschewski M, Kaufmann M, et al. Quality of life in goserelin-treated versus cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil-treated premenopausal and perimenopausal patients with node-positive, early breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Trialists Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4510-6.
12. Baum M, Houghton J, Odling-Smee W, et al. Adjuvant Zoladex in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: Results from the ZIPP Trial. *Breast* 10 (suppl.): 32-3, abstr. P64.
13. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Gerber RD, et al. Is the Addition of Adjuvant Chemotherapy Always Necessary in Node Negative (N-) Pre/perimenopausal Breast Cancer Patients who Receive Goserelin?: First Results of the IBCSG trial VIII. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 21; 2002: 38a (abstr. 149).
14. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology Advance Access published Sept. 7, 2005*.
15. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, et al. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1736-50.

## Adres do korespondencji

dr med. **Maria Górnaś**  
Klinika Onkologii WIM  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
tel. +48 22 681 72 40