

Leczenie hormonalne jest integralną częścią leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego.

Tamoksyfen może być stosowany u chorych premenopauzalnych i postmenopauzalnych. Przed menopauzą stosuje się go samodzielnie, w skojarzeniu z ablacją lub supresją jajników, bądź po zakończeniu chemioterapii. Ablacja lub supresja jajników bez chemioterapii znacząco poprawia przeżycie u chorych przed 50. rokiem życia. Stosowana łącznie z tamoksyfenem wykazuje porównywalny efekt do chemioterapii (CMF). Nie przynosi natomiast znaczących korzyści, jeśli zostaje zastosowana po chemioterapii.

Inhibitory aromatazy stanowią obecnie ważną część leczenia uzupełniającego kobiet po menopauzie. Mogą być zastosowane jako pierwsze leczenie albo sekwencyjnie z tamoksyfenem (sekwencja wczesna lub późna). Nie jest znany optymalny czas leczenia, sekwencja ani późna toksyczność. Inhibitory aromatazy nie powinny być stosowane przed menopauzą, z wyjątkiem uczestnictwa w badaniach klinicznych.

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

## Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi

### *Adjuvant endocrine therapy in breast cancer*

Anna Niwińska<sup>1</sup>, Maria Litwiniuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Wprowadzenie

Okolo 60–70% raków piersi wykazuje ekspresję receptora estrogenowego (ER) i/lub progesteronowego (PR). W rakach piersi ER-dodatnich estrogen jest czynnikiem hamującym apoptozę i pobudzającym proliferację komórek nowotworowych, zwiększającym ruchliwość nieprawidłowych komórek oraz stymulującym tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Estrogen jest więc jednym z najsilniejszych czynników odpowiedzialnych za progresję nowotworu [1].

Celem leczenia hormonalnego hormonalnie wrażliwego raka piersi jest zahamowanie mitogennego efektu estrogenów w mechanizmie zablokowania połączenia estrogenu z receptorem estrogenowym, albo obniżenia poziomu estrogenów w surowicy i komórkach nowotworowych. Zablokowanie receptora estrogenowego jest możliwe dzięki lekom z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM), których przedstawicielem jest tamoksyfen, natomiast obniżenie poziomu estrogenów można osiągnąć za pomocą ablacji jajników (owariektomia, kastracja radiologiczna), supresji jajników (analogi LHRH) lub inhibitorów aromatazy nowej generacji (anastrozol, letrozol, eksemestan). Wybór optymalnej metody leczenia zależy od stanu menopauzalnego chorej oraz stopnia ryzyka nawrotu choroby (grupy ryzyka). W tab. 1. przedstawiono metody współcześnie stosowanego leczenia hormonalnego raka piersi z ekspresją receptora ER w grupie chorych przed i po menopauzie.

Celem pracy jest przegląd obecnie stosowanych metod leczenia hormonalnego raka piersi oraz przedstawienie aktualnych rekomendacji europejskich i amerykańskich dotyczących tego sposobu terapii. W pierwszej części pracy scharakteryzowano poszczególne sposoby leczenia na podstawie najistotniejszych danych literaturowych, podając jednocześnie najnowsze rekomendacje lecznicze. W drugiej części pracy zestawiono aktualnie obowiązujące sposoby leczenia hormonalnego – osobno dla chorych przed menopauzą i dla chorych po menopauzie.

**Tabela 1.** Sposoby uzupełniającego leczenia hormonalnego chorych na raka piersi przed menopauzą i po menopauzie

**Table 1.** Methods of adjuvant endocrine therapy used in breast cancer patients

Hormonoterapia przed menopauzą	Hormonoterapia po menopauzie
tamoksyfen (SERM*)	tamoksyfen (SERM*)
abłacja jajników: owariektomia kastracja radiologiczna	inhibitory aromatazy III generacji
supresja jajników: analogi LHRH	

\*SERM – selektywne modulatory receptora estrogenowego

Endocrine therapy is the most important component of adjuvant therapy for patients with hormone receptor-positive breast cancer, regardless of age and menopausal status. Tamoxifen improves survival in premenopausal and postmenopausal women. In premenopausal patients it is used alone, in combination with ovarian suppression, or sequentially, after chemotherapy.

Ovarian ablation/suppression in the absence of chemotherapy significantly improves survival in patients younger than 50. Combined with tamoxifen it offers an outcome similar to that of CMF chemotherapy. There is no clear benefit from adding ovarian ablation/suppression after chemotherapy.

Aromatase inhibitors are now considered an integral part of endocrine therapy in postmenopausal women. They can be given as initial adjuvant treatment, sequentially with tamoxifen or as extended therapy after tamoxifen. However, neither the optimal duration nor sequencing nor long-term safety of aromatase inhibitors is known. They should not be given in premenopausal women otherwise than in clinical trials.

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

## Leki stosowane u chorych po menopauzie

### Tamoksyfen

Tamoksyfen należy do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). W komórkach raka piersi wykazuje efekt antagonistyczny w stosunku do estrogenów, zaś w kościach, układzie krzepnięcia i błonie śluzowej trzonu macicy działa jak słaby estrogen (efekt agonistyczny). W przeciwieństwie do efektu kostnego wpływ tamoksyfenu na układ krzepnięcia i błonę śluzową trzonu macicy jest niekorzystny i odpowiada za główne objawy uboczne tego leku (powikłania zakrzepowo-zatorowe i rak błony śluzowej trzonu macicy) [1].

Tamoksyfen odgrywa bardzo ważną rolę w leczeniu hormonalnym kobiet przed i po menopauzie. W metaanalizie przeprowadzonej przez *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, obejmującej 37 tys. kobiet biorących udział w 55 badaniach klinicznych wykazano, że tamoksyfen jest skutecznym lekiem wyłącznie w grupie chorych z ekspresją receptora estrogenowego [2, 3]. Leczenie tamoksyfenem przez 5 lat jest bardziej skuteczne niż stosowanie tego leku przez rok lub 2 lata. 5-letnie leczenie uzupełniające tamoksyfenem zmniejszyło odsetek nawrotów choroby po 15 latach obserwacji (względna redukcja ryzyka nawrotu) o 47%, a odsetek zgonów o 26% w stosunku do grupy chorych nieleczonych uzupełniająco. Absolutna korzyść w przeżyciu bezobjawowym wynosiła 11,8%, a w przeżyciu całkowitym – 9,2% [3]. W metaanalizie wykazano, że tamoksyfen wykazuje korzyść w przeżyciu bezobjawowym i całkowitym w grupach chorych przed 50. jak i po 50. roku życia, przed i po menopauzie, z przerzutami i bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych oraz niezależnie od tego, czy wcześniej zastosowano chemioterapię.

Na podstawie powyższych danych w 2000 r. w Stanach Zjednoczonych (*US National Institutes of Health Consensus Development Conference*) zalecono stosowanie tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi bez względu na wiek, stan menopauzalny, zajęcie pachowych węzłów chłonnych oraz wielkość guza [4]. Podobne rekomendacje zostały wydane przez grupę ekspertów na konferencji dotyczącej leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi w St. Gallen w 2001 r. [5]. Tamoksyfen stał się więc *złotym standardem* w terapii endokrynej raka piersi, stosowanym u chorych z guzami wykazującymi obecność receptora estrogenowego, w każdej grupie wiekowej i w każdej grupie ryzyka.

Zastosowanie tamoksyfenu na szeroką skalę nie rozwiązało wszystkich problemów. Zaobserwowano, że u chorych z guzami ER-dodatnimi ryzyko nawrotu choroby rośnie z czasem i że ok. połowa nawrotów u chorych leczonych tamoksyfenem występuje późno, bo po upływie 5–15 lat [2]. Mogłoby to sugerować potrzebę kontynuacji hormonoterapii uzupełniającej przez ponad 5 lat w celu dalszego zabezpieczenia przed nawrotem choroby. Prawdopodobieństwo osiągnięcia dodatkowych korzyści z przedłużonej hormonoterapii wynikało także z faktu, że tamoksyfen podawany przez 5 lat był bardziej skuteczny, niż stosowany przez 2 lata [2]. W celu oceny wartości przedłużonego leczenia tamoksyfenem przeprowadzono badanie NSABP B-14 [6] i badanie szkockie [7]. W badaniu NSABP B-14 wzięty udział 1172 kobiety, które ukończyły 5-letnie leczenie uzupełniające tamoksyfenem. W badaniu albo kontynuowano leczenie tamoksyfenem przez następne 5 lat, albo podawano *placebo*. Nie stwierdzono żadnych korzyści z kontynuacji leczenia, a nawet pogorszenie wyników w porównaniu z grupą z *placebo*. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem braku korzyści z kontynuacji stosowania tamoksyfenu ponad 5 lat była nabyta oporność na ten lek. W komórkach raka następowały przemiany molekularne, pod wpływem których tamoksyfen działał jak słaby estrogen, doprowadzając do stymulacji wzrostu guza. W obu badaniach zaobserwowano nasilenie objawów ubocznych typowych dla tamoksyfenu, w tym zwiększenie częstości występowania raka endometrium [6, 7].

Na razie brak wyników dwóch pozostałych badań klinicznych – ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen – Longer Against Shorter*) i aTTom (*Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More*), w których chore były kwalifikowane do leczenia uzupełniającego tamoksyfenem przez 5 lub 10 lat [4].

**Tabela 2.** Najważniejsze badania kliniczne z udziałem inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi  
**Table 2.** The most important clinical trials with the use of aromatase inhibitors

Nazwa badania	Sekwencja leczenia
ATAC	TAM 5 lat vs ANA 5 lat vs TAM+ANA 5 lat
ABCSG8/ARNO 95	TAM 2 lata – potem TAM 3 lata vs TAM 2 lata – potem ANA 3 lata
BIG 1-98	TAM 5 lat vs LET 5 lat vs TAM 2 lata – potem LET 3 lata vs LET 2 lata – potem TAM 3 lata
MA-17	TAM 5 lat – potem LET 5 lat vs TAM 5 lat – potem placebo 5 lat
IES	TAM 2 lata – potem EXE 3 lata vs TAM 2 lata – potem TAM 3 lata

Skróty: TAM – tamoksyfen, ANA – anastrozol, LET – letrozol, EXE – eksemestan

W związku z brakiem dowodów na dodatkowe korzyści z wydłużenia czasu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem nadal rekomenduje się podawanie tego leku przez 5 lat [8].

### Inhibitory aromatazy

U kobiet przed menopauzą 90% estrogenów powstaje w komórkach ziarnistych jajnika pod wpływem kompleksu enzymatycznego, zwanego aromatazą. U kobiet po menopauzie, po inwolucji jajników, aromataza odpowiedzialna za końcowy etap syntezy estrogenów występuje już tylko w tkance tłuszczowej, mięśniowej, wątrobie, skórze i te tkanki są głównym miejscem wytwarzania estrogenów. Większość estrogenów u chorych pomenopauzalnych stanowi estron, syntetyzowany z krążącego androstendionu, a resztę – estradiol, syntetyzowany z krążącego testosteronu. W komórkach raka piersi stężenie aromatazy, a zatem i estrogenów, może być znacznie wyższe niż w surowicy i otaczających zdrowych tkankach [9].

Inhibitory aromatazy (IA) blokują aromatazę w zdrowych tkankach i narządach, oraz w komórkach raka piersi i w przerzutach. Tym samym hamują syntezę estrogenów, blokując proliferację komórek nowotworowych. Mechanizm działania IA różni się zatem od mechanizmu działania SERM – IA nie wykazują częściowej aktywności agonistycznej, gdyż nie działają bezpośrednio na receptor estrogenowy. U kobiet po menopauzie IA III generacji (letrozol, anastrozol, eksemestan) obniżają stężenie estrogenów w surowicy o ok. 98% [9, 10]. Działają w sposób selektywny, nie blokują czynności nadnerczy. Na podstawie budowy cząsteczki i mechanizmu działania IA III generacji dzieli się na niesteroidowe, w sposób odwracalny wiążące się z aromatazą, oraz steroidowe, tworzące trwałe wiązania z tym enzymem. Przedstawicielami pierwszej grupy są letrozol i anastrozol, zaś drugiej eksemestan. Spośród kilku IA te trzy związki znalazły najszersze zastosowanie w praktyce klinicznej. Profile farmakokinetyczne powyższych leków są podobne, ale związki niesteroidowe mają dłuższy okres półtrwania [10].

Inhibitory aromatazy są stosowane w rozsiałym raku piersi od lat 70. Pod koniec lat 90., kiedy udowodniono, że IA III generacji są bardziej skuteczne od octanu megestrolu i aminoglutetimidu, w leczeniu choroby rozsianej stały się one lekami II rzutu po tamoksyfenie. [11]. Od 2001 r. IA III generacji zostały uznane za leki I rzutu w chorobie rozsianej po udowodnieniu ich większej skuteczności w porównaniu z tamoksyfenem [12]. W 2002 r. anastrozol został dopuszczony do leczenia uzupełniającego u kobiet po menopauzie w przypadku przeciwwskazań do leczenia tamoksyfenem [13, 14]. Od 2005 r. inhibitory aromatazy III generacji stały się równoważnym partnerem tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym u chorych po menopauzie [8].

W 10 badaniach klinicznych z randomizacją, w których wzięło udział 40 tys. pacjentek, podjęto próby porównania IA z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym chorych po menopauzie. Zastosowano różne preparaty (anastrozol, letrozol, eksemestan) i różne sekwencje leczenia. Porównano skuteczność stosowania IA zamiast tamoksyfenu (monoterapia), IA podawanych łącznie z tamoksyfenem (leczenie skojarzone) i leków z obu grup zastosowanych w różnych sekwencjach:

- 2–3 lata leczenia tamoksyfenem, 2–3 lata IA (sekwencja wczesna),
- 5 lat leczenia tamoksyfenem, 5 lat IA lub placebo (sekwencja późna).

Schemat badań klinicznych, w których porównano skuteczność IA i tamoksyfenu przedstawia tab. 2.

Do badania ATAC (*Arimidex, Tamoxifen or in Combination*) włączono 9366 kobiet. Porównano w nim skuteczność leczenia samym tamoksyfenem przez 5 lat (monoterapia), samym anastrozolem przez 5 lat (monoterapia) oraz obu lekami łącznie [15, 16]. Po 33 mies. obserwacji zakończono leczenie w grupie, w której obydwa leki podawano łącznie z uwagi na znacznie gorsze wyniki. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 47 mies. stwierdzono bezwzględną różnicę 2,9% w przeżyciu bezobjawowym u chorych z rakami ER-dodatnimi na korzyść anastrozolu (redukcja ryzyka względnego nawrotu choroby 22%,  $p=0,005$ ). Nie stwierdzono różnic w całkowitym przeżyciu w obydwu grupach ( $p=0,7$ ). Wykazano, że anastrozol w znaczący sposób obniżał ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi. Spośród objawów ubocznych najważniejszymi były bóle kostno-mięśniowe (28% po anastrozolu vs 22% po tamoksyfenie  $p<0,0001$ ) oraz osteoporoza z powikłaniami w postaci złamań kości (11% po anastrozolu vs 7,7% po tamoksyfenie,  $p<0,0001$ ). Częstość objawów ubocznych zwiększała się z czasem obserwacji. W grupie leczonej anastrozolem zanotowano mniej działań ubocznych typowych dla tamoksyfenu (rak błony śluzowej trzonu macicy, powikłania zakrzepowo-zatorowe, uderzenia gorąca, plamienia i krwawienia z dróg rodnych, incydenty naczyniowe w mózgu) [9, 12, 15, 16].

Na podstawie opublikowanych wyników badania ATAC panel ekspertów na konferencji w St Gallen w 2003 r. dopuścił możliwość stosowania anastrozolu w leczeniu uzupełniającym po menopauzie, w przypadku przeciwwskazań do tamoksyfenu [14]. Podobne rekomendacje wydało w 2002 r. ASCO [13].

W badaniu klinicznym NCIC MA. 17 (*National Cancer Institute of Canada MA. 17 trial*) 5187 kobiet po zakończeniu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem przez 5 lat przydzielano losowo do kontynuacji leczenia letrozolem przez następne 5 lat lub stosowania *placebo* (późna sekwencja, po 5 latach podawania tamoksyfenu) [17, 18]. Badanie zakończono wcześniej, gdyż po średnim czasie obserwacji 2,4 roku, przeżycie bezobjawowe w grupie leczonej letrozolem było statystycznie dłuższe. Prognozowane 4-letnie przeżycie bezobjawowe wynosiło 94,4% dla letrozolu i 89,8% dla *placebo* ( $p < 0,001$ ). Absolutna redukcja ryzyka nawrotu choroby po leczeniu letrozolem wynosiła 4,6%, chociaż w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych zaobserwowano mniej zgonów i nieistotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym na korzyść letrozolu (96 vs 94%,  $p = 0,04$ ). W grupie leczonych letrozolem stwierdzono mniej zachorowań na raka drugiej piersi ( $p = 0,00008$ ). Profil toksyczności był podobny jak w badaniu ATAC. Odsetek chorych, u których stwierdzono osteoporozę wynosił 8,1% dla letrozolu i 6% dla *placebo*, a złamań kości odpowiednio 5,3% i 4,6%. Odsetek zapaleń stawów, bólów stawów i bólów mięśniowych był również statystycznie statystycznie wyższy w grupie leczonych letrozolem w stosunku do *placebo* (odpowiednio 5,6 vs 3,5%, 21,3 vs 16,6% i 11,8 vs 9,5%). Nie stwierdzono różnic w poziomie cholesterolu w obu grupach ani różnic częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych [17, 18].

Na podstawie wyników badania MA. 17 w Stanach Zjednoczonych oraz krajach europejskich zarejestrowano letrozol do kontynuacji leczenia uzupełniającego chorych po menopauzie po 5 latach stosowania tamoksyfenu [8, 16].

W badaniu klinicznym IES (*Intergroup Exemestan Study*) poddano ocenie 4742 pacjentki, z których połowa była leczona tamoksyfenem przez 5 lat, a połowa otrzymywała leczenie sekwencyjne: tamoksyfen przez 2 lata, a następnie eksemestan przez 3 lata (wczesna sekwencja). Badanie zakończono po średnim czasie obserwacji 31 mies. Stwierdzono, że sekwencyjna hormonoterapia uzupełniająca była statystycznie bardziej skuteczna. Bez względu na różnicę w przeżyciu bezobjawowym po 3 latach obserwacji wynosiła 4,7% ( $p < 0,001$ ) na korzyść ramienia z eksemestaniem. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym, choć zanotowano mniej zgonów po eksemestanie (152 vs 187). W grupie leczonych eksemestaniem zanotowano mniej raków drugiej piersi. Stwierdzono różnicę w częstości występowania bólów kostno-stawowych (39% po eksemestanie vs 33% po tamoksyfenie,  $p < 0,05$ ), osteoporozie (7,4% po eksemestanie vs 5,7% po tamoksyfenie,  $p = 0,05$ ) i złamań patologicznych (odpowiednio 3,1% i 2,3%) na niekorzyść leczenia sekwencyjnego z eksemestaniem [9, 19].

Badanie kliniczne ABCSG 8 i ARNO 95 (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial – 8/ARNO 95*) było analogicznym do badania IES pod względem założeń. Badano w nim skuteczność hormonoterapii sekwencyjnej ze stosowaniem najpierw tamoksyfenu przez 2 lata, a następnie anastrozolu do zakończenia 5 lat hormonoterapii uzupełniającej [20, 21]. W badaniu wzięły udział 3123 chore. Po 35 mies. obserwacji stwierdzono bezwzględną korzyść w przeżyciu bezobjawowym, wynoszącą 3,1% w ramieniu sekwencyjnym z anastrozolem. U chorych z tej grupy odsetek patologicznych

złamań kości był wyższy (2,4 vs 2,1%) niż u leczonych tamoksyfenem. Różnica nie była statystycznie.

W badaniu klinicznym BIG 1-98 (*The Breast International Group*) porównywano w dwóch grupach skuteczność letrozolu i tamoksyfenu podawanych w monoterapii przez 5 lat oraz w dwóch innych grupach – skuteczność obu leków podawanych w sposób sekwencyjny przez 5 lat (sekwencja wczesna). Do każdej z 4 grup włączono po 2 tys. chorych (łącznie liczba kobiet biorących udział w badaniu wynosiła 8028). Po obserwacji wynoszącej 30 mies. oceniono skuteczność leków stosowanych w monoterapii. Wykazano, że różnica bezwzględna w przeżyciu bezobjawowym wynosiła 3,4% na korzyść letrozolu ( $p = 0,03$ ). Stwierdzono mniejszy odsetek przerzutów odległych w ramieniu z letrozolem. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym, chociaż analiza podgrup z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych wykazała, że zastosowanie letrozolu zmniejszało ryzyko wystąpienia zgonu (166 zgonów w ramieniu z letrozolem vs 192 zgony w ramieniu z tamoksyfenem). Letrozol w porównaniu z tamoksyfenem dawał mniejsze ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych (1 vs 2,4%), ale więcej złamań kości (5,8 vs 4%,  $p = 0,0006$ ) i hipercholesterolemii (43 vs 19%,  $p = 0,0001$ ) [22].

Skuteczność IA i tamoksyfenu była porównywana również w terapii neoadjuwantowej. W badaniu klinicznym P024 porównywano odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe letrozolem lub tamoksyfenem raków piersi u chorych po menopauzie, przed planowanym leczeniem oszczędzającym. Po 4 mies. leczenia stwierdzono wyższą skuteczność letrozolu nad tamoksyfenem. Odsetki odpowiedzi klinicznej po letrozolu i tamoksyfenie wynosiły 60 i 41% ( $p = 0,004$ ), odsetki odpowiedzi stwierdzonej w badaniu mammograficznym odpowiednio 37 i 20% ( $p = 0,002$ ), a leczenie oszczędzające udało się przeprowadzić u 48% chorych w ramieniu z letrozolem i 36% w ramieniu z tamoksyfenem ( $p = 0,03$ ). Zauważono, że odsetek odpowiedzi u chorych z rakami piersi z nadekspresją receptora HER2 lub receptora HER1 wynosił po letrozolu 88%, a po tamoksyfenie 21% ( $p = 0,0004$ ) [23]. Wykazano więc wyższą skuteczność letrozolu nad tamoksyfenem, szczególnie w odniesieniu do raków z nadekspresją receptora HER2 lub HER1. W dwóch innych badaniach klinicznych z udziałem anastrozolu i eksemestanu w leczeniu neoadjuwantowym wykazano również przewagę IA nad tamoksyfenem [24, 25].

Wyniki powyższych badań sugerują, że u chorych po menopauzie IA stanowią alternatywę dla tamoksyfenu w hormonoterapii adjuwantowej chorych na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego. Wydłużają czas wolny od nawrotu choroby bez ewidentnego wpływu na całkowite przeżycie. IA zmniejszają ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi. Obecnie nie jest znana optymalna sekwencja ani czas trwania hormonoterapii adjuwantowej z udziałem IA, nie udowodniono też wyższości któregośkolwiek związku nad innymi.

Na podstawie przedstawionych badań Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2005 r. [16] i Międzynarodowa Grupa Ekspertów ds. Pierwotnego Leczenia Wczesnego Raka Piersi po konferencji w ST. Gallen w 2005 r. [8] przedstawiły niezależnie zalecenia dotyczące stosowania IA w leczeniu uzupełniającym raka piersi. IA III generacji można stosować tylko u chorych po menopauzie, z rakiem piersi z ekspresją receptora estrogenowego. Według ASCO optymalna hormonoterapia kobiet po menopauzie z rakiem pier-

si z obecnością receptorów ER powinna zawierać inhibitor aromatazy albo stosowany jako pierwszy lek, albo po leczeniu tamoksyfenem. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko stosowania tego leku u każdej chorej z osobna. U części kobiet objawy uboczne (często związane ze współistniejącymi chorobami) mogą przewyższyć potencjalne korzyści [16].

### **Leki hormonalne stosowane u chorych przed menopauzą**

#### **Tamoksyfen**

W metaanalizie przeprowadzonej przez *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) wykazano, że tamoksyfen zastosowany w leczeniu uzupełniającym w dawce 20 mg/dobę przez 5 lat u chorych z rakiem piersi z ekspresją receptora ER, przed 50. rokiem życia, powodował względną redukcję ryzyka nawrotu i zgonu odpowiednio o 45 i 32% [2]. Tamoksyfen był także skuteczny u chorych przed menopauzą, jeśli zastosowano go po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. U chorych z nowotworem hormonowrażliwym względna redukcja ryzyka nawrotu choroby i zgonu wynosiła odpowiednio 40 i 39% [2]. Na podstawie powyższych badań ustalono, że tamoksyfen jest standardowym lekiem u chorych przed menopauzą, u których istnieją wskazania do samej hormonoterapii. Jest on także rutynowo stosowany jako uzupełnienie po chemioterapii. Tamoksyfen w skojarzeniu z ablacją lub supresją jajników u chorych z niskim i średnim ryzykiem nawrotu jest tak samo skuteczny jak chemioterapia wg programu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl).

#### **Ablacja jajników**

Ablacja jajników może być dokonana na drodze chirurgicznej resekcji jajników (owariektomii) lub napromieniania jajników. W metaanalizie EBCTCG wykazano, że ablacja jajników – chirurgiczna lub radiologiczna jako samodzielna metoda leczenia uzupełniającego w sposób istotny poprawia przeżycie bezobjawowe i całkowite u kobiet przed 50. rokiem życia. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, w której porównywano skuteczność ablacji jajników w stosunku do obserwacji bez leczenia uzupełniającego, stwierdzono absolutną różnicę w przeżyciu bezobjawowym 13% oraz w przeżyciu całkowitym 13% na korzyść ablacji. W grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych ta różnica wynosiła odpowiednio 8 i 6% [26]. Korzyść z ablacji jajników jako jedynej metody leczenia uzupełniającego była podobna do obserwowanej po chemioterapii uzupełniającej lub po tamoksyfenie [2]. Nie stwierdzono tak znamiennej korzystnego efektu w przypadku kobiet młodych, które przed ablacją były leczone cytostatykami [26]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że chemioterapia wykazuje nie tylko efekt cytotoksyczny, ale dodatkowo prowadzi do zwłóknienia jajników i ograniczenia ich funkcji hormonalnych. Nie stwierdzono korzyści z ablacji jajników u kobiet powyżej 50. roku życia.

#### **Supresja jajników**

Leki z grupy agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) powodują odwracalną supresję czynności jajników bez trwałych zaburzeń w ich działaniu [27], przez co stanowią ważną grupę farmakologiczną u młodych kobiet pragnących zachować płodność.

W kilku badaniach klinicznych porównano analogi LHRH z ablacją, tamoksyfenem, chemioterapią oraz oceniono ich wartość po dołączeniu do chemo-hormonoterapii.

Na podstawie metaanalizy EBCTCG, w której badano 3408 chorych przed 50. rokiem życia poddanych leczeniu uzupełniającemu agonistami LHRH wykazano, że leki te wydłużały w sposób statystycznie istotny przeżycie bezobjawowe i całkowite w stosunku do grupy chorych w ogóle nie leczonych uzupełniająco [3]. W metaanalizie opublikowanej w 2005 r. wykazano na podstawie obserwacji 7601 chorych, że korzyść w 15-letnim przeżyciu bezobjawowym i całkowitym po ablacji/supresji jajników w stosunku do chorych nieleczonych uzupełniająco wynosiła odpowiednio 4,3 i 3,2% i była statystycznie istotna [3]. Różnica ta była mniejsza od opisywanej w poprzedniej metaanalizie EBCTCG [26].

W badaniach porównujących analogi LHRH z chemioterapią uzupełniającą wg programu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) wykazano podobną skuteczność gosereliny i CMF w grupie chorych z rakiem piersi z ekspresją receptora ER [28, 29]. W badaniu ZEBRA, w którym wzięło udział 1640 chorych, pacjentki były przydzielane losowo do leczenia gosereliną przez 2 lata lub do chemioterapii wg programu CMF (6 kursów). Po 6 latach obserwacji wykazano, że w grupie chorych z ekspresją receptora estrogenowego goserelina była równie skuteczna, jak chemioterapia CMF pod względem przeżycia bezobjawowego i całkowitego [29]. W badaniu IBSCG 8, do którego włączono 1063 pacjentki, stosowano albo goserelinę, albo 6 kursów CMF, albo obydwie metody w sposób sekwencyjny. Nie stwierdzono różnic pomiędzy trzema grupami chorych pod względem przeżycia bezobjawowego i całkowitego. W grupie chorych z ekspresją receptora estrogenowego stosowanie gosereliny po chemioterapii dawało statystycznie nieznamienne poprawę w porównaniu ze stosowaniem jednej metody leczenia, a korzyść była największa u młodszych kobiet [28].

Analogi LHRH powodują supresję czynności jajników oraz supresję stymulacji czynności jajników pod wpływem tamoksyfenu. Stanowi to argument do kojarzenia tamoksyfenu z analogami LHRH w leczeniu uzupełniającym u chorych przed menopauzą. W kilku badaniach klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego u chorych z nadekspresją receptora ER wykazano, że skojarzenie supresji czynności lub ablacji jajników łącznie z tamoksyfenem jest postępowaniem bezpiecznym i co najmniej tak skutecznym, jak chemioterapia [30–32]. W badaniach porównywano skuteczność tamoksyfenu podawanego przez 5 lat łącznie z gosereliną przez 2–3 lata w stosunku do chemioterapii wg programu CMF [30, 31]. W badaniu francuskim porównywano skuteczność chemioterapii wg programu FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) z kastracją chirurgiczną i tamoksyfenem. Leczenie hormonalne stosowano przez 3 lata [32]. Stwierdzono, że wyniki stosowania pełnej blokady hormonalnej (ablacja/supresja jajników i tamoksyfen) zastosowane jako jedyna forma systemowego leczenia uzupełniającego były co najmniej porównywalne z leczeniem cytostatykami.

Obecnie nie ma dowodów na wyższą skuteczność pełnej blokady hormonalnej (ablacja/supresja jajników i tamoksyfen) nad samym tamoksyfenem, stosowanym po chemioterapii uzupełniającej [3, 28, 33]. Pełna blokada hormonalna może być stosowana po chemioterapii u bardzo młodych

chorych oraz u wszystkich tych, które nadal miesiączkują po zakończeniu chemioterapii [8]. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne SOFT, w którym zostanie ustalone, czy skojarzenie supresji/abłacji jajników z tamoksyfenem po chemioterapii uzupełniającej poprawia wyniki leczenia w porównaniu z samym tamoksyfenem po chemioterapii [16].

U chorych przed menopauzą nie stosuje się inhibitorów aromatazy, ponieważ te leki nie są w stanie obniżyć tak wysokiego poziomu estrogenów. Dotychczas nie przeprowadzono badania dotyczącego leczenia uzupełniającego kobiet przed menopauzą z nowotworem hormonowrażliwym, które oceniałoby zastosowanie IA w połączeniu z supresją jajników w porównaniu z tamoksyfenem łączonym z supresją jajników po uprzedniej chemioterapii lub bez niej. Powyższe zagadnienia są przedmiotem obecnie prowadzonych badań klinicznych SOFT, TEXT i PERCHE [16, 34].

Nadal brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o rodzaj i czas trwania supresji jajników oraz o najlepszy sposób na połączenie tej metody z innymi rodzajami leczenia hormonalnego – SERM, IA, SERD (*selective estrogen receptor downregulation*). Do czasu uzyskania wyników nowych badań klinicznych nie należy podawać chorym przed menopauzą analogów LHRH z inhibitorami aromatazy.

Powyższe wyniki badań sugerują, że u chorych przed menopauzą, z rakiem piersi hormonowrażliwym, tamoksyfen znajduje zastosowanie we wszystkich grupach ryzyka. Może być stosowany samodzielnie, w skojarzeniu z analogami LHRH oraz po chemioterapii. Problem właściwego zastosowania abłacji lub supresji jajników jest bardziej kontrowersyjny. Supresja jajników za pomocą analogów LHRH (z tamoksyfenem lub bez niego) stanowi alternatywę w stosunku do chemioterapii CMF u kobiet z dodatnimi receptorami dla estrogenów. Ponieważ dotychczas opublikowano zbyt mało badań porównujących hormonoterapię z obecnie stosowanymi cytostatykami w leczeniu uzupełniającym (antracyklinami lub taksanami), nie można wypowiedzieć się co do porównywalności obydwu metod.

### Zalecenia odnośnie uzupełniającego leczenia hormonalnego przed i po menopauzie

#### Rak piersi przed menopauzą

Na podstawie zaleceń ze St. Gallen z 2005 r. kobiety z rakiem piersi przed menopauzą i po menopauzie dzieli się na 3 grupy – wrażliwe na hormonoterapię, o potencjalnej wrażliwości i niewrażliwe na hormonoterapię. W każdej podgrupie wydziela się pacjentki w okresie przed menopauzą i po niej. Dodatkowo chore są podzielone na 3 grupy w zależności od stopnia ryzyka nawrotu choroby nowotworowej (małe, średnie i duże ryzyko) [8].

Według ekspertów tamoksyfen stanowi standardowe leczenie uzupełniające u kobiet przed menopauzą z rakiem wrażliwym na hormonoterapię, u których istnieją wskazania do stosowania jedynie hormonoterapii (chore z małym ryzykiem i część chorych ze średnim ryzykiem) [8]. W razie nietolerancji tamoksyfenu można w tych grupach ryzyka zastosować alternatywnie supresję czynności jajników. Nie jest znany optymalny czas trwania supresji jajników.

U chorych ze średnim ryzykiem i u chorych z dużym ryzykiem, otrzymujących chemioterapię, tamoksyfen należy włączyć po jej zakończeniu.

Pomimo braku przekonujących dowodów o skuteczności leczenia tamoksyfenem w połączeniu z supresją czynności jajników, po zakończeniu chemioterapii, dopuszcza się taki rodzaj terapii skojarzonej u bardzo młodych pacjentek, szczególnie z grupy średniego lub dużego ryzyka oraz u chorych z wysokim ryzykiem niezależnie od wieku, kiedy chemioterapia nie wywołała zahamowania czynności jajników.

U chorych z nadekspresją receptora HER2 można stosować supresję jajników łącznie z tamoksyfenem. Nie należy podawać IA.

Jeżeli u chorych premenopauzalnych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, po chemioterapii, w trakcie leczenia uzupełniającego tamoksyfenem, wystąpi menopauza, to możliwe jest kontynuowanie hormonoterapii letrozolem.

#### Rak piersi po menopauzie

Istnieje kilka możliwości leczenia hormonalnego pacjentek z rakiem piersi po menopauzie [8, 9, 16]. Można zastosować:

- IA (anastrozol, letrozol) w monoterapii przez 5 lat,
- tamoksyfen przez 2–3 lata, a następnie IA (eksemestan, anastrozol) do ukończenia 5 lat terapii,
- IA (letrozol) przez 5 lat po zakończeniu pierwotnego leczenia tamoksyfenem przez pierwsze 5 lat,
- tamoksyfen przez 5 lat [8].

Wyboru optymalnej metody leczenia należy dokonać po dokładnej analizie ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania danego leku. Należy zatem rozważyć objawy uboczne leków w aspekcie chorób współistniejących u pacjentek oraz czynniki ekonomiczne różne w poszczególnych krajach świata. Na korzyść tamoksyfenu przemawiają mniejsze koszty leczenia, znane odległe skutki podawania leku i mniej powikłań kostno-stawowych. Za IA przemawia lepsze przeżycie bezobjawowe, mniej powikłań zakrzepowo-zatorowych i mniej przypadków raka endometrium, choć należy pamiętać, że nie są znane odległe skutki takiego leczenia. Nie należy stosować IA w leczeniu uzupełniającym raka piersi bez ekspresji receptora ER oraz u chorych premenopauzalnych.

#### Wnioski

Hormonoterapia uzupełniająca stosowana u chorych na raka piersi:

1. Charakteryzuje się podobną skutecznością i lepszą tolerancją niż chemioterapia.
2. Wykazuje skuteczność wyłącznie w rakach piersi z ekspresją receptora ER.
3. Może być stosowana niezależnie od wieku, stanu menopauzalnego, liczby zajętych węzłów chłonnych i uprzednio stosowanej chemioterapii.
4. U chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen lub IA, a przy wyborze leku należy kierować się objawami ubocznymi leku i kryteriami ekonomicznymi.
5. U chorych przed menopauzą stosuje się tamoksyfen, abłację/supresję czynności jajników lub obydwie metody łącznie.
6. Hormonoterapia może być stosowana jako jedyna forma systemowego leczenia uzupełniającego lub podawana w sposób sekwencyjny, po zakończeniu chemioterapii. Decyzja zależy od stopnia ryzyka nawrotu choroby.

## Piśmiennictwo

1. Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1616-22.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-17.
4. National Institutes of Health Consensus Development Panel: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 5-15.
5. Thurlimann B. International Consensus Meeting on the Treatment of Primary Breast Cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. *Breast Cancer* 2001; 8: 294-7.
6. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. 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: 684-90.
7. 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.
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
9. Joensuu H, Ejlertsen B, Lonning PE, Rutqvist LE. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 23-31.
10. Strasser-Weippl K, Goss PE. Advances in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1751-9.
11. Hamilton A, Piccart M. The third generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 377-84.
12. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 2431-42.
13. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3317-27.
14. Proceedings of the 8th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer. St.Gallen, Switzerland, 12-15 March 2003. *Breast* 2003; 12: 349-82.
15. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T, The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. 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.
16. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology 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: 619-29.
17. 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 Eng J Med* 2003; 349: 1793-802.
18. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71.
19. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 1081-92.
20. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial \* and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S7.
21. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after two years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 445-62.
22. Thurlimann B. BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomized double-blind phase III study. *The Breast* 2005; 14 (suppl. 1): S3.
23. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for Erb B-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.
24. Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S, Bines J. Efficacy of preoperative Arimidex (anastrozole) compared with tamoxifen (PROACT) as neoadjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 2 (suppl. 3): 69.
25. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov Vg, et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in postmenopausal ER + breast cancer patients (T14N1-2M0). *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (suppl.): S22.
26. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
27. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 67-71.
28. 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.
29. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study: Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711-7.
30. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-7.
31. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2718-27.
32. Roche H, Mihura J, de Lafontan, et al. 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.
33. International Breast Cancer Study Group: Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer study Group Trial 11-93. *The Breast* 2001; 10 (suppl. 3): 130-8.
34. Francis P, Fleming G, Nasi ML, et al. Tailored treatment investigations for premenopausal women with endocrine responsive (ER+ and/or PgR+) breast cancer: The open questions. *The Breast* 2003; 12 (suppl. 1): S43.

## Adres do korespondencji

lek. **Anna Niwińska**  
 Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
 Centrum Onkologii  
 ul. Roentgena 5  
 02-781 Warszawa  
 faks +48 22 644 00 24  
 e-mail: alphaonetau@poczta.onet.pl