

Adjuvantná hormónová liečba postmenopauzálnych pacientok

prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.

Interná onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Karcinóm prsníka je najčastejším nádorovým ochorením v ženskej populácii. Rast nádoru je ovplyvňovaný rôznymi mechanizmami. Tieto sú nešpecifické (účinkujú všeobecne) alebo špecifické pre určitý typ tkaniva (zdravého alebo nádorového). Lokálnu reguláciu rastu nádoru zabezpečujú autokrinným alebo parakrinným mechanizmom rastové faktory a cytokíny. Bunky orgánov endokrinného systému secerujú do krvného obehu látky, ktoré regulujú rôzne funkcie orgánov i koordinujú niektoré funkcie na úrovni celého organizmu. Tieto látky, hormóny, majú vplyv aj na niektoré nádorové tkanivá, ktoré si zachovávajú senzitivitu na ne. V takom prípade sa stávajú „rastovým faktorom“ pre nádorové bujnenie a nádory môžeme označiť ako „hormónovo dependentné“. Označujeme takto predovšetkým nádory, ktoré sú závislé od produkcie steroidových hormónov. Tieto poznatky sa využívajú v liečbe. Deplécia hormónu, blokáda jeho receptora alebo použitie látky s antagonistickým účinkom vedú k zastaveniu rastu alebo aj k odumretiu deprivovaných nádorových buniek – apoptóze. Medzi hormónovo dependentné nádory sa zaraďuje aj karcinóm prsníka.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, „hormón dependentné“ nádory, adjuvantná liečba, postmenopauzálna pacientky.

Adjuvant hormonal therapy of postmenopausal breast cancer patients

Breast cancer is still most common malignant disease in women population. Different mechanisms have influence on the tumor growth. Some of them are non-specific (action is common) or specific for certain tissue type (healthy or tumorous). Local tumor growth is regulated by autocrine or paracrine growth factors and cytokines. Endocrine system cells are releasing different substances into the blood stream. These substances are regulating different organs and their functions on whole body level. These substances, hormones, also influence some tumor tissues, if they retain their hormonal sensitivity. In this case they act as growth factor for tumor growth and these tumors are called "hormonal dependent". Especially tumors dependent on steroidal hormones are classified as "hormonal dependent". These characteristics are utilized in tumor therapy. Hormone depletion, receptor blockade or substances with antagonistic action conduct an antitumor effect. They induce growth arrest or killing of deprived cancer cell, induce apoptosis. The breast cancer is prototype of „hormonal dependent“ tumor.

Key words: breast cancer, „hormonal dependent“ tumors, adjuvant therapy, postmenopausal patients.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (3): 166–170

Úvod

Hormónová liečba sa využíva v liečbe karcinómu prsníka v primárnej systémovej liečbe (neadjuvanciá), adjuvancii, v liečbe lokálne pokročilého (*locally advanced breast cancer*, LABC) i metastatického karcinómu prsníka (*metastatic breast cancer*, MBC).

Princípy hormónovej liečby postmenopauzálnych žien

Pacientky po menopauze alebo bez funkčných ovárií majú len nízku hladinu estrogénov, ktoré sú produkované v periférnych tkanivách predovšetkým konverziou androgénov (tuk, nádor) a menej v endokrinných orgánoch (nadobličky) alebo v prípade funkčných ovárií v nich.

Základným mechanizmom účinnosti hormónovej liečby je hormónová deprivácia nádorových buniek. K dispozícii máme niekoľko skupín hormónových preparátov. Líšia sa mechanizmom účinku. Jedným zo základných je kompetitívna (antihormónová) endokrinná

liečba, ktorá využíva kompetitívnu väzbu lieku na estrogénové receptory. Patria tu selektívne modulátory estrogénových receptorov (*selective estrogen receptor modulators*, SERMs), ktoré pôsobia ako antiestrogény na tkanivo prsníka a súčasne ako estrogény (niektoré menej iné viac) na iné tkanivá a orgány (kosti, lipidový metabolizmus, endometrium).

Ďalšou skupinou sú čisté (len, iba) steroidové antiestrogény (*selective estrogen receptor downregulators*, SERDs), ktoré kompetitívne blokujú väzbu estrogénov na ER, ale súčasne sa pozoroval ich efekt na rýchle znižovanie počtu ER *in vitro* (preto ich názov „downregulators“ – regulujú, znižujú počet receptorov). Na všetky cieľové tkanivá majú len antiestrogénový účinok.

Poslednými z tejto skupiny sú inhibítory aromatázy (*aromatase inhibitors*, AI). Väčšina cirkulujúcich estrogénov u žien po menopauze vzniká konverziou z androgénov na estrogény pôsobením enzýmu aromatáza. Okrem toho je podozrenie, že lokálna produkcia aromatázy v tukových bunkách v prsníku môže byť príčinným faktorom

vzniku karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien. Od neselektívnych nesteroidových inhibítorov aromatázy, ako je aminoglutetimid, sa vývoj posunul k selektívnym nesteroidovým inhibítorom aromatázy ako sú letrozol a anastrozol. Ďalšou možnosťou sú selektívne inaktívatory aromatázy ako je exemestan.

Význam adjuvantnej hormónovej liečby spočíva v redukcii rizika recidívy a mortality pacientok s včasným karcinómom prsníka. Na rozdiel od klasickej chemoterapie má hormónová liečba oveľa menej závažných nežiaducich účinkov. Pri takmer identickej efektivite (samozrejme v závislosti od miery rizika recidívy) má preto pri pozitívite hormónových receptorov (hormón dependentné alebo hormón responzívne karcinómy prsníka) hormónová liečba prednosť pred chemoterapiou.

Schémy adjuvantnej endokrinnéj liečby

Pre postmenopauzálna pacientky bol donedávna v adjuvantnej liečbe štandardným an-

tiestrogén (tamoxifen). V súčasnosti sú k dispozícii výsledky viacerých klinických štúdií (takmer 30 000 pacientok) a novým štandardom sa stávajú AI. Kľúčovými AI sú preparáty anastrozol (ANA), letrozol (LET) a exemestan (EXE) a štúdiami s ANA – ATAC, ABCSG 8, ARNO 95 a ITA 448, štúdie s LET – BIG 1-98. MA – 17 a s EXE – IES, TEAM.

AI v adjuvantnej liečbe sa indikovali v klinických štúdiách (ATAC, BIG) vo včasnej adjuvancii, to znamená hneď od začiatku adjuvantnej liečby a porovnávali sa s tamoxifenom. Celková dĺžka hormónovej liečby bola 5 rokov. Druhou možnosťou bola zmena liečby po iniciálnej liečbe tamoxifenom na AI alebo naopak, tzv. „switch“ (ARNO 95, ABCSG 8, ITA, IES). Celková dĺžka hormónovej liečby bola 5 rokov. Poslednou možnosťou bola „neskoršia“ adjuvancia (MA17), kedy sa pacientky randomizovali na liečby AI po 5 rokoch podávania tamoxifenu. Celková dĺžka podávania hormónovej liečby sa tak predĺžila na 10 rokov.

Doteraz publikované predbežné výsledky jednotlivých štúdií alebo metaanalýzy niektorých spoločne priniesli predbežné závery. AI sa ukazujú efektívnejšie vo všetkých sledovaných parametroch (DFS, TTP, TTDP) ako tamoxifen, len rozdiely v OS ukazujú poväčšine nesignifikantný trend v prospech AI (okrem niektorých podskupín pacientok). Rovnako aj toxický profil je veľmi podobný pre všetky AI a vcelku priaznivý v porovnaní s tamoxifenom.

Metaanalýza adjuvantných AI v porovnaní s tamoxifenom

Táto metaanalýza bola publikovaná a prednesená na medzinárodnej konferencii o karcinóme prsníka v San Antoniu v decembri roku 2008. Týka sa adjuvantnej liečby AIs vs tamoxifen v liečbe postmenopauzálnych žien s estrogen receptor (ER) pozitívnym karcinómom prsníka (1).

V tejto práci sú použité výsledky týchto klinických štúdií:

Včasné, „upfront“ monoterapie

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) (3).

Breast International Group (BIG) 1-98/ International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 18-98 (4).

Štúdie so zmenou liečby – „switch“

Intergroup Exemestane Study (IES)/BIG 2-97 (6). German Austrian Breast Cancer Group (GABG)/ Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95(5).

Tabuľka 1. Klinické štúdie monoterapia: tamoxifen vs AI. ATAC, BIG 1-98/IBCSG 18-98 Kombinovaná populácia pacientov (N = 9,856); Follow-up: 50 000 pacient-rokov

Výsledok (%)	Pomer		Absolútny rozdiel	P *
	AI	Tamoxifen		
Recidíva karcinómu prsníka				
5 rokov	9,6	12,6	2,9	
8 rokov	15,3	19,2	3,9	< 0,00001
Mortalita na karcinóm prsníka				
5 rokov	4,8	5,9	1,1	
8 rokov	10,0	10,5	0,5	0,1
Úmrtia bez recidív				
5 rokov	4,4	4,2	0,2	
8 rokov	9,1	8,8	0,3	0,9
Úmrtia na akúkoľvek príčinu				
5 rokov	8,8	9,6	0,8	
8 rokov	17,8	18,0	0,2	0,3

Vysvetlivka: *Log-rank, 2P.

Tabuľka 2. Klinické štúdie monoterapia: tamoxifen vs AI. Ročný pomer recidív podľa lokality, signifikantný rozdiel v prospech AI, čas do recidívy, nesignifikantné trendy v prospech AI

Recidívy	AI/Tamoxifen pomer každoročných udalostí	štandardná odchýlka	P*
Lokalita			
Akákoľvek	0,77	0,05	< 0,00001
Iba lokálne	0,70	0,10	0,003
Iba kontralaterálne	0,59	0,12	0,0009
Iba vzdialené	0,84	0,06	0,009
Akékoľvek vzdialené	0,82	0,06	0,002
Čas, roky			
0 – 1	0,67	0,08	
2 – 4	0,81	0,08	
≥ 5	0,83	0,10	NS

Vysvetlivka: * Log-rank, 2P.

Tabuľka 3. „Switch“ štúdie – pokračovanie v tamoxifene vs switch to AI po 2 – 3 rokoch tamoxifenu. ABCSG 8, GABG/ARNO 95, IES/BIG 2-97, ITA Kombinovaná populácia pacientov (N = 9,015); Follow-up: 33,000 pacient-rokov

Výsledok (%)	Pomer		Absolútny rozdiel	P *
	AI	Tamoxifen		
Recidíva karcinómu prsníka				
3 roky	5,0	8,1	3,1	
6 rokov	12,6	16,1	3,5	< 0,00001
Mortalita na karcinóm prsníka				
3 roky	1,4	2,4	0,7	
6 rokov	6,3	8,0	1,6	0,02
Úmrtie bez recidív				
3 roky	1,7	2,1	0,4	
6 rokov	5,0	5,7	0,7	0,08
Úmrtie na akúkoľvek príčinu				
3 roky	3,3	4,4	1,1	
6 rokov	10,8	13,0	2,2	0,004

Vysvetlivka: *Log-rank, 2P.

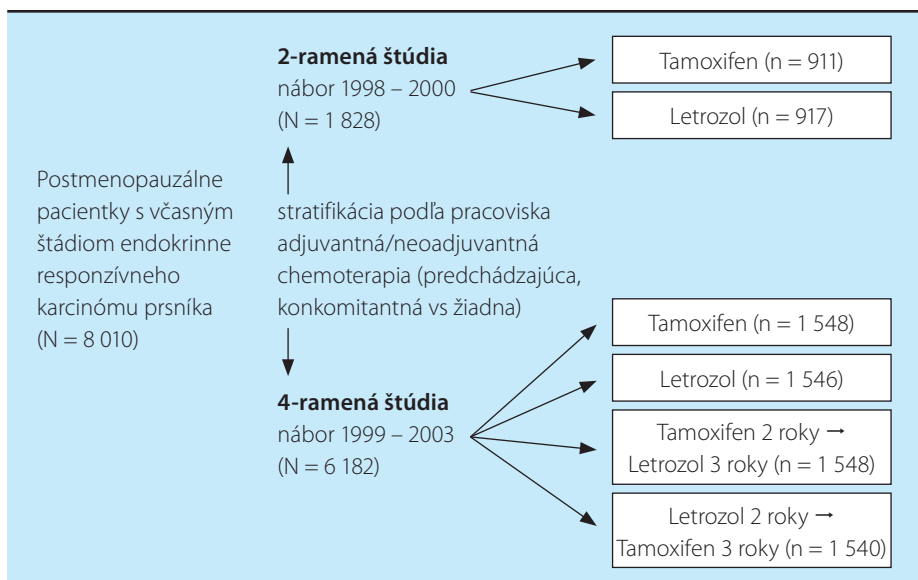
Tabuľka 4. „Switch“ štúdie – pokračovanie v tamoxifene vs switch to AI po 2 – 3 rokoch tamoxifenu.

- ročný pomer recidív podľa lokality
- signifikantný rozdiel v prospech AI
- čas do recidívy
- signifikantné trendy v prospech AI

Recidívy	AI/Tamoxifen pomer každoročných udalostí	štandardná odchylka	P *
Lokalita			
Akákoľvek	0,71	0,06	< 0,00001
Iba lokálne	0,60	0,13	0,002
Iba kontralaterálne	0,65	0,17	0,03
Iba vzdialené	0,76	0,07	0,001
Akákoľvek vzdialené	0,77	0,06	0,0009
Čas, roky			
0 – 2	0,60	0,07	
≥ 3	0,92	0,10	0,003

Vysvetlivka: *Log-rank, 2P.

Obrázok 1. Klinická štúdia BIG 1-98/IBCSG 18-98.



Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 8 (5).

Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) (7).

Východiskom boli už predchádzajúce EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) metaanalýzy. Tieto potvrdili, že adjuvantná liečba tamoxifénom v trvaní 5 rokov významne redukuje recidívy a mortalitu žien s včasnými štádiami ER-pozitívnych nádorov (2).

Als (anastrozol, letrozol, exemestan) sa porovnávali (porovnávajú) s tamoxifénom v početných prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách pacientok s ER-pozitívnym včasným karcinómom prsníka. V súčasnej analýze sa porovnávali klinické štúdie s monoterapiou, to znamená AI vs tamoxifen; liečba v celkovom trvaní 5 rokov. Druhým okruhom boli tzv. „switch“ štúdie, kde sa porovnávalo pokračujúce podávanie tamoxifenu vs „switch“ na AI po 2 – 3 ro-

koch tamoxifenu; celkové trvanie terapie bolo 5 rokov. V tejto metaanalýze sa hodnotili relatívne prínosy v redukcii recidívy a zlepšení prežívania Als vs tamoxifen žien s včasnými štádiami ER-pozitívnych nádorov.

Výsledky štúdií s monoterapiou (upfront AI vs tamoxifen) sú sumarizované v tabuľke 1 a 2.

AI vs tamoxifen dosiahli signifikantné zníženie počtu recidív karcinómu prsníka, ide o 23 % proporcionálnu redukcii recidív. Rozdiel v mortalite na karcinóm prsníka nebol signifikantný. Pri hodnotení času do recidívy bola proporcionálne redukcii v prospech AI podobná v prvých 2 rokoch ako v nasledujúcich 3 rokoch.

Výsledky štúdií so zmenou liečby (*switch*) na AI po 2 – 3 rokoch liečby tamoxifénom vs pokračovanie v tamoxifene sú sumarizované v tabuľke 3 a 4.

AI dosiahli 29 % proporcionálnu redukcii recidív v porovnaní s tamoxifénom, tiež signifi-

kantnú redukcii v mortalite na karcinóm prsníka. Redukcia lokálnych a kontralaterálnych recidív bola väčšia ako vzdialených recidív. AI nezvyšili počet úmrtí pre akúkoľvek príčinu alebo príčinu inú ako karcinóm prsníka. Najvyššia redukcii recidív bola počas prvých 3 rokov podávania AI, neskôr sa tento pomer stratil.

Uvedené metaanalýzy potvrdili signifikantnú redukcii recidív karcinómov prsníka a mortality pacientok s včasným karcinómom prsníka, ktoré boli liečené AI v porovnaní s liečbou tamoxifénom. Zhodne potvrdili, že AI zlepšujú DFS, predlžujú dobu do relapsu, znižujú incidenciu kontralaterálneho karcinómu a majú aj lepší profil bezpečnosti. Zlepšenie celkového prežívania však dosiahli len pre určité podskupiny pacientok.

Zlepšenie prežívania bez choroby (*Disease Free Survival, DFS*) s letrozolom vs tamoxifen v liečbe včasných štádií receptor-pozitívneho karcinómu prsníka

Na medzinárodnej konferencii o karcinóme prsníka v San Antoniu v decembri roku 2008 boli prednesené aj prvé komplexné výsledky klinickej štúdie *Breast International Group (BIG) 1-98/International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 18-98*: randomized, multicenter, blinded phase III trial (8).

Klinická štúdia BIG 1-98/IBCSG 18-98 pozostávala zo 4 ramien (obrázok 1). Porovnávala dva rôzne prístupy v adjuvantnej liečbe postmenopauzálnych žien s endokrinné „responzívnym“ karcinómom prsníka. Prvou časťou bolo porovnávanie letrozolu vs tamoxifen od začiatku liečby v celkovom trvaní 5 rokov. Druhé rameno porovnávali sekvenčnú, „switch“ liečbu; po 2 rokoch tamoxifenu, resp. letrozolu sa liečba menila na letrozol, resp. tamoxifen v celkovom trvaní liečby 5 rokov. Primárnym cieľom klinickej štúdie bolo prežívanie bez choroby (DFS). Prezentovaná analýza aktualizovala výsledky ramien s monoterapiou. Bola vopred špecifikovaná ako aktualizácia analýza v desiatom roku od začiatku klinickej štúdie. Medián sledovania (*follow-up*) bol 76 mesiacov. Výsledky sa hodnotili podľa *Intent-to-treat* (ITT) analýzy. Iničiálne výsledky, ktoré porovnávali monoterapiu, už boli priebežne publikované (9, 10). Prežívanie bez choroby (DFS) a čas do vzdialenej recidívy (*Time to Distant Recurrence, TDR*) boli lepšie pri 5-ročnej liečbe letrozolom v porovnaní s 5-ročnou liečbou tamoxifénom. Tieto preliminárne výsledky viedli k odslepeniu ramena s monoterapiou tamoxifénom a riadiaca komisia povolila zmenu (*crossover*) na liečbu letrozolom.

Tabuľka 5. Trend lepšieho OS s letrozolom.

Výsledok v populácii pacientov	Prípady, n		HR (95 % CI)	P *
	Letrozol (n = 2463)	Tamoxifen (n = 2459)		
DFS				
ITT	509	565	0,88 (0,78 – 0,99)	0,03
Revidované (Censored)			0,84 (0,74 – 0,95)	
OS				
ITT	303	343	0,87 (0,75 – 1,02)	0,08
Revidované (Censored)			0,81 (0,69 – 0,94)	
TDR				
ITT	257	298	0,85 (0,72 – 1,00)	0,05
Revidované (Censored)			0,81 (0,68 – 0,96)	

Vysvetlivka: *pre ITT populáciu.

Tabuľka 6. Nie je rozdiel v 5-ročnom DFS pri porovnaní sekvenčnej liečby vs letrozol monoterapia.

Výsledok	Letrozol monoterapia (n = 1546)	Letrozole → Tamoxifen (n = 1540)	Tamoxifen → Letrozole (n = 1548)
Prípady, n	248	236	259
5-r DFS, %	87,9	87,6	86,2

Tabuľka 7. Trend k menej častým recidívam karcinómu prsníka vo včasnom období (2 roky) iniciálnej liečby letrozolom.

Recidívy karcinómu prsníka %	Letrozol Monoterapia (n = 1546)		Letrozol → Tamoxifen (n = 1540)		Tamoxifen → Letrozol (n = 1548)	
	2 roky	5 rokov	2 roky	5 rokov	2 roky	5 rokov
Celkove	2,5	7,3	2,5	7,3	4,1	9,1
Podľa stavu LU						
Pozitívne	4,7	12,4	3,9	12,5	7,9	14,7
Negatívne	0,9	3,5	1,5	3,9	1,3	4,9

Tabuľka 8. Nie je významný rozdiel v DFS, OS alebo TDR pri párovom porovnaní prežívania medzi ramenami klinickej štúdie.

HR > 1 znamená výsledok v prospech monoterapie letrozolom voči sekvenčnej terapii

Výsledok HR (99 % CI)	Tamoxifen → Letrozol vs Letrozol	Letrozol → Tamoxifen vs Letrozol
DFS	1,05 (0,84 – 1,32)	0,96 (0,76 – 1,21)
OS	1,13 (0,83 – 1,53)	0,90 (0,65 – 1,24)
TDR	1,22 (0,88 – 1,69)	1,05 (0,75 – 1,47)

Po odslepení sa 619 pacientov (25,2 %) presunulo z ramena s tamoxifénom na liečbu letrozolom. Tento presun nastal najčastejšie v rokoch 3 až 5 klinickej štúdie. Medián trvania liečby letrozolom po zmene (*crossover*) z tamoxifenu bol 18 mesiacov. Hodnotenie pacientov, ktorí takto „prestúpili“ z letrozolu na tamoxifen bolo revidované (*censored*) na dobu zmeny (*crossover*). V prezentovanej analýze je aktualizované DFS v ramene monoterapie v 10. roku klinickej štúdie a potvrdzuje významné zlepšenie DFS v ramene s letrozolom vs tamoxifen. Zároveň je tu iniciálna správa o DFS v porovnaní sekvenčnej liečby vs letrozol monoterapia. Pri sledovaní celkového prežívania (*Overall Survival*, OS) sa potvrdil trend pre zlepšenie OS bez štatistickej významnosti (tabuľka 5).

Pri porovnaní sekvenčnej liečby a monoterapie letrozolom sa nezistil štatisticky významný rozdiel ani v jednom sledovanom parametre (DFS, TDR, OS). Výsledky sú v tabuľke 6, 8. Z výsledkov vyplýva prínos liečby letrozolom pre zníženie rizika recidívy karcinómu prsníka (tabuľka 7). Tento pozitívny výsledok je výraznejší v podskupine pacientok s pozitívnymi lymfatickými uzlinami.

Aktualizované výsledky klinickej štúdie fázy III BIG 1-98/IBCSG 18-98 potvrdili superioritu letrozolu nad tamoxifénom v adjuvantnej liečbe postmenopauzálnych pacientok s endokrinnou citlivým („responzívnym“) karcinómom prsníka. Podľa odporúčania odborníkov z klinickej štúdie na základe výsledkov by sa adjuvantná liečba mala začať letrozolom. Platí to predo-

všetkým pre pacientky so zvýšeným rizikom recidívy a pacientky s pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Ukazuje sa, že v prípade medicínskej indikácie je možná zmena (*switch*) po 2 rokoch liečby letrozolom na tamoxifen. Týka sa to predovšetkým pacientok so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a pacientok s poruchou kostného metabolizmu. Všetky vedľajšie nežiaduce účinky zaznamenané pri liečbe letrozolom alebo tamoxifénom boli také, aké sa očakávali podľa profilov toxicity oboch preparátov.

Záver

S pribúdajúcimi rokmi sa predlžuje medián sledovania pacientok v klinických štúdiách a tým sa výsledky stávajú dôveryhodnejšími a závažnejšími. Výsledky štúdie ATAC „100“ (známa to medián sledovania 100 mesiacov) boli publikované a prednesené na medzinárodnej konferencii o karcinóme prsníka v San Antonii v decembri roku 2007 (11).

Tieto dáta potvrdili ba dokonca zvýraznili všetky predtým potvrdené pozitívne parametre liečby anastrozolom voči tamoxifenu TTR (*Time To Recurrence*), DFS, CLBC (*Contralateral Breast Cancer*), TTDR (*Time To Distant Recurrence*); jedine rozdiel v OS nie je významný. Dáta prezentované v roku 2008 (uvedená metanalýza a výsledky štúdie BIG 1-98) úplne presne potvrdzujú doteraz publikované fakty.

Samozrejme, veľa otázok zostáva nezodpovedaných. Aká má byť sekvenca liečby? Jediná štúdia, ktorá sa otvorene zaoberala touto otázkou je štúdia BIG 1-98, ktorá priamo porovnávala liečbu „*upfront*“ a „*switch*“. I keď rozdiely medzi ramenami nie sú štatisticky významné, in-vestigátori odporúčajú začať liečbu letrozolom. Druhá dôležitá informácia z tejto štúdie je, že je možný aj „*switch*“ z letrozolu na tamoxifen, ak je to medicínsky indikované. Zo štúdie MA-17 vyplýva, že má význam po 5 rokoch liečby tamoxifénom pridať ešte 5 rokov liečby letrozolom. Zaujímavý je fakt, že tak ako v štúdiu BIG 1-98, tak aj v MA-17 bol najväčší prínos letrozolu v podskupine pacientok s pozitívnymi LU, a to dokonca aj na OS. Preto sa pacientkam, ktoré končia liečbu tamoxifénom 5 rokov, odporúča pokračovať ďalších 5 rokov letrozolom. Ktorý AI preferovať? Na túto otázku si netrúfam jednoznačne odpovedať. Je miesto pre tamoxifen v adjuvantnej liečbe postmenopauzálnych pacientok? Pre pacientky s vyšším rizikom recidívy, predovšetkým s pozitívnymi LU, sa odporúčajú AI. Pre pacientky s nižším rizikom, prípadne poruchami kostného metabolizmu, zostáva tamoxifen liečebnou alternatívou.

Adjuvatná hormónová liečba predstavuje významnú a v mnohých smeroch výhodnú alternatívu adjuvantnej chemoterapie pre pacientky so včasným „hormón rezponzívnym“ karcinómom prsníka. Vďaka AI a novým výsledkom početných klinických štúdií je k dispozícii široká paleta preparátov i postupov.

Literatúra

1. Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. Program and abstracts of the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 12.
2. 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: 1687-1717.
3. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast

ast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2008; 9: 45-53.

4. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol. 2007; 25: 486-492.
5. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet. 2005; 366: 455-462.
6. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 369: 559-570.
7. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 5138-5147.
8. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. Program and abstracts of the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 13.

9. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353: 2747-2757.

10. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol. 2007; 25: 486-492.

11. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Baum M. on Behalf of ATC Trialist's Group. ATAC: 100 month median follow-up (FU) shows continued superior efficacy and no excess fracture risk for anastrozole (A) compared with tamoxifen (T) after treatment completion. Program and abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. Abstract 41.

prof. MUDr. Stanislav Španík, CSC.

Interná onkologická klinika OÚsA,
Bratislava
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
sspanik@ousa.sk



SLOVMEDICA

11. VÝSTAVA ZDRAVOTNÍCTVA



NON-HANDICAP

7. VÝSTAVA PRE ZDRAVOTNE POSTIHNUTÝCH ĽUDÍ



24. - 26. 9. 2009

INCHEBA, a.s., Viedenská cesta 3-7, 851 01 Bratislava
T+421-2-6727 2218 • F+421-2-6224 7101 • E ivesely@incheba.sk
www.incheba.sk