

A POSZTMENOPAUZÁLIS HORMONÉRZÉKENY EMLŐRÁK ADJUVÁNS ENDOKRIN KEZELÉSE: KEZDENI, VÁLTANI, KITERJESZTENI?

Nagykálnai Tamás

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Nagy betegszámú randomizált klinikai vizsgálatok eredményei bizonyították, hogy a posztmenopauzális nők hormonérzékeny korai emlőrákja adjuváns endokrin kezelésének tartalmaznia kell egy aromatázgátlót (AI-t). Az anasztrozolt vagy a letrozolt adagolhatjuk azonnal a műtét után (ATAC és BIG 1-98 vizsgálatok), a 2–3 évig tartó tamoxifenadagolást szekvenciálisan válthatjuk 2–3 évi anasztrozolra vagy exemestanra (ABCSG8, ARNO 95, IES, ITA), és leginkább a nyirokcsomó-pozitív betegeknél az 5 éves tamoxifenadagolást további 4–5 évig tartó letrozoladagolással folytathatjuk (MA-17 vizsgálat). Az AI-k minden klinikai vizsgálatban jelentősen javították a vizsgálati végpontokat. További eredmények ismerete szükséges ahhoz, hogy az adjuváns AI-kezelések optimális hasznát, alkalmazását, a kezelés hosszát és a biztonságosságot megállapíthassuk. Magyar Onkológia 52: 133–143, 2008

Kulcsszavak: aromatázgátlók, adjuváns endokrin kezelés, hormonérzékeny emlőrák, posztmenopauzális emlőrák

From the big randomized clinical trials there are evidences that adjuvant endocrine therapy for hormone-sensitive early breast cancer in postmenopausal women should include an aromatase inhibitor (AI). Anastrozole or letrozole should be used upfront for 5 years (ATAC and BIG 1–98), the sequential approach of tamoxifen for 2–3 years, followed by anastrozole or exemestane for 2–3 years is a reasonable alternative (ABCSG8, ARNO 95, IES, ITA), and mostly in patients with node-positive disease completing 5 years of tamoxifen should be offered letrozole up to 4–5 years (MA-17). In each of these trials incorporation of an AI resulted in significant improvement in study endpoints. Further results will be needed to establish the optimal beneficial effect, use, duration and safety of adjuvant AI therapies. Nagykalnai T. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone-sensitive breast cancer: To lead, to switch or to extend? Hungarian Oncology 52: 133–143, 2008

Keywords: breast cancer, aromatase inhibitors, adjuvant endocrine therapy, hormone-sensitive breast cancer, postmenopausal breast cancer

Közlésre érkezett:
2008. január 22.

Elfogadva:
2008. április 3.

Levelezési cím:
Dr. Nagykalnai Tamás
Bajcsy-Zsilinszky Kórház
és Rendelőintézet
1106 Budapest
Maglódi u. 89–91.
Telefon: (06-20)-517-1586
E-mail:
nagykalnai.tamas@
t-online.hu

BEVEZETÉS

Az emlődaganat kezdeti ellátása (műtét, sugárkezelés) után még nincs minden rendben, hiszen igen magas a daganatos kiújulás kockázata (55), ezért valamilyen hozzáadott (adjuváns) kezelésre van szükség. Hormonérzékeny emlőrákos betegeknél a kiújulások gátlására még a legutóbbi időkig is a szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM) hatású tamoxifen volt az arany standard. Az EBCTCG („Oxford”) meta-analízise szerint a kb. 5 évig tartó tamoxifenadagolás jelentősen csökkenti az ellenoldali emlőrák gyakoriságát, a kiújulások számát és a halálozást, és ez a kedvező eredmény még legalább újabb 5 évig kimutatható („carry over” hatás), így a műtét utáni 7–10. években is évente 2,4%-kal kevesebb kiújulással kell számolni (17). Az utóbbi tíz évben a harmadik generációs aromatázgátlók (a továbbiakban AI-k: anasztrozol,

exemestan, letrozol) a tamoxifennél hatásosabbnak és jól tolerálhatónak bizonyultak posztmenopauzális emlőrák korai és előrehaladott formáiban is. Laboratóriumi adatok szerint legerősebben a letrozol csökkentette az aromatáz enzim működését és a plazma ösztradiolszintjét – bár ennek klinikai relevanciája nem ismert (13, 28).

A KORAI KIÚJULÁSOK KOCKÁZATÁNAK CSÖKKENTÉSE

INICIÁLIS („UPFRONT”) ADJUVÁNS ENDOKRIN KEZELÉSEK

A nagy klinikai vizsgálatok eredményeire alapozott 2005-ös ASCO guideline szerint a posztmenopauzális HR+ emlőrákos nőbetegek optimális hormonális

kezelésének tartalmaznia kell egy AI-t, akár a tamoxifen helyett iniciális kezelésként, akár a tamoxifen után szekvenciálisan valamikor. Az AI-használat pontos helyének, idejének, hosszának kérdésével számos átfogó közlemény foglalkozik itthon és külföldön egyaránt (18, 44, 47, 52, 54).

Az ATAC volt az első vizsgálat, mely bizonyította az anastrozol fölényét a tamoxifennel szemben. 68 hónapig tartó követés után az anastrozolt szedőknél a DFS 13%-kal jobb volt a tamoxifent szedőkhöz képest, a kiújulásig eltelt időben relatív 21%-os javulás volt észlelhető. A kizárólag HR+ betegeknél ezek az értékek még magasabbak voltak: a DFS 17%-kal ($p=0,005$) javult, a TTR relatív kockázatcsökkenése pedig 26% ($p=0,0002$) volt. Szignifikánsan javult az ITT betegeknél a távoli kiújulások relatív kockázata (14%, $p=0,04$), bár ez a javulás a HR+ betegeknél nem volt szignifikáns ($p=0,06$). Az összesített túlélésben sajnos nem jelent meg szignifikáns előny (HR 0,93, $p=0,7$).

A vizsgálatban részt vevő betegek daganata sajnos csak 84%-ban volt igazoltan ER+, ez kissé zavarta a különböző alcsoportok értékelhetőségét. Először úgy látszott, hogy az ER+/PgR- daganatok jobban reagálnak az anastrozolra, de egy központi laborban végzett utólagos receptor-értékelés (TransATAC) alapján elmondható, hogy a PgR-státusz nem befolyásolta a DFS-ben észlelt előny mértékét. Ugyanakkor kimutatták azt is, hogy – mint az várható volt – a HER2-pozitivitás mind a tamoxifent szedőknél ($p=0,001$), mind az anastrozolt szedőknél ($p<0,0001$) jóval rövidebb tünetmentes időszakkal jár (16).

Az ATAC vizsgálat legújabb, 100 hónap utáni feldolgozása után némileg változtak az adatok, de mind az ITT populációban, mind a HR+ populációban egyaránt javult anastrozoladagolás mellett a DFS, a TTR, a TTDR és a CLBC is a tamoxifenadagoláshoz képest (2). A hormonreceptor-pozitív betegek esetén a DFS kockázati aránya (HR) 0,85 volt (CI: 0,76–0,94, $p=0,003$), a TTR-nél 0,76 (CI: 0,67–0,87, $p=0,0001$), a TTDR-nél 0,84 (CI: 0,72–0,97, $p=0,22$) és a CLBC-nél 0,60 (CI: 0,42–0,85, $p=0,004$) értékeket mutatott. A recidívaig eltelt idő abszolút különbsége az idővel egyre emelkedett, míg az 5. évben 2,8%-kal, addig a 9. évben már 4,8%-kal volt hosszabb anastrozol mellett a tamoxifenhez képest, és a kiújulások aránya a kezelés befejezése után is alacsonyabb maradt az anastrozol csoportban (HR: 0,75, [0,61–0,94, $p=0,01$]). Valamivel kevesebb volt a halálozás anastrozol mellett (245 eset), mint tamoxifen mellett (269 eset), de ez nem volt szignifikáns (HR: 0,90, CI: 0,75–1,07, $p=0,2$). Nem volt szignifikáns különbség az OS-ben sem (HR: 0,97, CI: 0,86–1,11, $p=0,7$). Viszont jóval több csonttörés következett be a kezelés során az anastrozol csoportban a tamoxifen csoporthoz képest: 375 eset vs 234 eset, ami az évenkénti csonttörésgyakoriságot tekintve 2,93% vs 1,90%-ot jelent ($p<0,0001$ a tamoxifen javára), de ez a különbség a kezelés befejezése után elmúlt (146 vs 143 törés, $p=0,79$). A cardiovascularis morbiditásban és mortalitásban nem észleltek eltérést a két gyógyszerrel kezelt betegek között.

Az anastrozol tehát hosszú megfigyelés után is hatásosnak és biztonságosnak bizonyult posztme-

nopauzális, hormonérzékeny emlőrákos nők iniciális endokrin kezelésére, a tamoxifenhez képest statisztikailag szignifikánsan jobb carryover hatással.

A BIG 1-98 vizsgálatban (56, 57) összehasonlították a letrozollal vagy a tamoxifennel végzett iniciális 5 éves adjuváns kezelést a szintén 5 évig adott – de félúton átváltott – szekvenciális kezelésekkkel, tehát a vizsgálatnak négy karja volt: letrozol, illetve tamoxifen iniciális (upfront) kezelés, és letrozol-tamoxifen, illetve tamoxifen-letrozol szekvenciális (switch) kezelés. Az összességében 8010 betegből 2459-en kerültek a tamoxifen iniciális karba, 2463-an a letrozol iniciális karba. Fontos, hogy ebben a vizsgálatban a betegek 99,8%-a igazoltan receptorpozitív volt. 25,8 hónap átlagos követés után a letrozol 19%-kal csökkentette a kiújulások összesített relatív kockázatát a tamoxifenhez képest ($p=0,003$). A távoli áttétek megjelenésének relatív kockázata is szignifikánsan, 27%-kal csökkent ($p=0,0012$), ami végtelenül fontos lehet a túlélés szempontjából, bár az összesített túlélésben a vizsgálat e szakaszában még nem lehetett szignifikáns javulást észlelni (HR=0,86, CI=0,70–1,06, $p=0,16$). A letrozol a PgR-státusztól függetlenül (tehát ER+/PgR+ és ER+/PgR- esetekben is) hatásosabb volt a tamoxifennél a DFS tekintetében. Kevesebb volt a hüvelyi vérzés és szignifikánsan ($p<0,0001$) kevesebb volt a thromboemboliás szövődmény, mint a tamoxifen mellett. Letrozol mellett viszont nőtt az ízületi fájdalmak és a csonttörések száma. Az AI-k adagolása kapcsán észlelt arthralgiák okát pontosan nem ismerjük, de a szinovialis folyadékgyülem, illetve a D-vitamin-hiány egyaránt gyanúsítható. A kardiális események összességében ritkán, de szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő letrozolszedés mellett (2,1% vs 1,1%, $p=0,0003$), ennek megfelelően a letrozol csoportban szereplő 4003 betegből 13 betegnél, a tamoxifen csoportban szereplő 4007 betegből 6-nál fordult elő szívhalál.

Az iniciális letrozolkezelés tehát lényegesen csökkenti a posztmeopauzális, receptorpozitív emlőrákos nőknél a kiújulások és távoli kiújulások kockázatát a tamoxifenhez képest.

Az egyszerűbb áttekintés érdekében az iniciális vizsgálatok alapvető eredményeit az 1. táblázatban közöljük. Látható, hogy a két eltérő vizsgálati anyagban némi eltérés mutatkozik a két új szer (az anastrozol és a letrozol) hatásossága között. Valóban, előrehaladott emlőrák második választású (tehát nem adjuváns!) kezelése során a FEM-INT-01 vizsgálatban a letrozoladagolás mellett az ITT betegek közül kb. 50%-kal több választott a letrozolkezelésre, mint az anastrozolkezelésre (objektív válaszok száma letrozol vs anastrozol: 19% vs 12%, $p=0,014$). Ellenben ha csak az ER+ betegeket vesszük figyelembe, akkor az objektív válaszok aránya gyakorlatilag megegyezett (17,3% vs 16,8% az előző sorrendben) (53).

Szintén közvetlen összehasonlításban figyelték a három AI alkalmazása során az eltérő vegyületek farmakodinamikáját, és különösen a lipidszintek alakulását a LEAP vizsgálatban („Letrozole, Exemestane, and Anastrozole Pharmacodynamics”) (43). A 90 egészséges önkéntes 24 héten keresztül napi 2,5 mg letrozolt,

1. táblázat. Az iniciális adjuváns endokrin kezelések összefoglalása

	ATAC (Howell, 2005) ^a	ATAC (ATAC Trialists' Group, 2007) ^b	BIG 1-98 (Thürlimann, 2005) ^b
Betegek száma	6241	5216	8010
Követési idő középértéke	68 hónap	100 hónap	25,8 hónap
Betegségmentes túlélés (DFS)	HR=0,87, p=0,01	HR=0,85 (0,76–0,94), p=0,003	HR=0,81, p=0,003
Összesített túlélés (OS)	HR=0,97, p=0,7, NS	HR=0,97 (0,86–1,11), p=0,7	HR=0,86, p=0,16, NA
Ellenoldali emlőrák (CLBC)	HR=0,58, p=0,01	HR=0,60 (0,42–0,85), p=0,004	HR=0,57, p=0,092, NS
Kiújulásig eltelt idő (TTR)		HR=0,76 (0,67–0,87), p=0,0001	
Távoli áttét megjelenéséig eltelt idő (TTDR)	HR=0,86, p=0,04	HR=0,84 (0,72–0,97), p=0,022	HR=0,73, p=0,0012
A DFS abszolút haszna	3,7% a 6. évnél		2,6% a 2,2 évnél

^aAz összes intent-to-treat (ITT) betegre vonatkozó adatok^bKizárólag HR+ betegekre vonatkozó adatok

NS: nem szignifikáns, NA: nincs adat

25 mg exemestant, vagy 1 mg anasztrozol kapott, majd a kiindulási értékekkel hasonlították össze a 2., a 12., a 24., és a 36. héten kapott lipidszinteket. Anastrozol mellett nem volt eltérés a lipidprofilban, viszont a letrozol szignifikánsan növelte a trigliceridszintet anélkül, hogy az atherogen arányra (LDL-C:HDL-C) hatással lett volna. Az exemestan viszont jelentősen növelte az atherogen arányt, valamint az apolipoprotein B: apolipoprotein A1 arányt az anasztrozolhoz és a letrozolhoz képest. Ilyen módon el lehet mondani, hogy a harmadik generációs AI-k molekuláris különbözőségéből következően a lipidekre gyakorolt hatásuk némileg eltér egymástól – bár ez nem befolyásolja az emlőrákra gyakorolt klinikai hatásaikat, és egyelőre nem ismerjük, hogy a megváltozott lipidprofilok hosszú adagolás után hogyan fogják a cardiovascularis megbetegedés kockázatát befolyásolni (46).

Összefoglalva megállapítható, hogy iniciális kezelésként az anasztrozol és a letrozol is szignifikánsan javítja a betegségmentes túlélést a tamoxifenhez képest.

A KEZDETI ADJUVÁLÁS VÁLTÁSA A TAMOXIFEN REZISZTENCIA ELKERÜLÉSÉRE (2-2,5 ÉVI TAMOXIFEN UTÁNI SZEKVENCIÁLIS KEZELÉS, VAGY „SWITCH” KEZELÉS)

A tamoxifen hatásosságát némiképp korlátozza, hogy rezisztencia alakulhat ki vele szemben, illetve hosszú idejű adagolása bizonyos toxicitási kockázattal járhat

(endometrialis carcinoma, thromboembolia). A kiújulások kockázatának csökkentésére viszont az adjuváns kezelést továbbra is folytatni kell, ezért a tamoxifent valamelyik AI-re válthatjuk le (45).

Az IES vizsgálatban (10) a betegek 85%-a HR+ volt, kb. 56 hónap követés után az exemestan szignifikánsan javította a DFS-t, ami 5 évnél 3,5%-os abszolút előnyt jelent a HR+/HR ismeretlen betegeknek. Az ellenoldali emlőrák relatív kockázata ezeknél a betegeknek 44%-kal csökkent (HR=0,56, p=0,04), és jelentősen javult az emlőrákmentes túlélés (HR=0,75, p=0,00005), de enyhén javult az áttétmentes túlélés is, a teljes túlélésben „borderline” javulás észlelhető. A váltás exemestanra mind az ER+/PgR+ és ER+/PgR- betegeknek, mint a nyirokcsomó-pozitív, mind a nyirokcsomó-negatív betegeknek előnyös volt.

A mellékhatások az iniciális AI-kezelésekhez hasonlóak voltak: több osteoporosis (9,2% vs 7,2%, p=0,01) volt megfigyelhető, emelkedett a törések száma is (7% vs 4,9%, p=0,003) az exemestan csoportban. Csak minimálisan emelkedett a szívinfarktusok száma (1,3% vs 0,8%, p=0,08).

Az ARNO 95 német és az ABCSG 8 osztrák vizsgálatot a kissé eltérő bevételi kritériumok miatt csak később egyesítették (33, 38). Minden beteg HR+ volt, 27%-uk nyirokcsomó-pozitívnak bizonyult, egyik beteg sem kapott kemoterápiát. Az anasztrozolra váltó csoportban lényegesen javult az eseménymentes túlélés és lényege-

2. táblázat. Az adjuváns „switch” vizsgálatok eredményei

	ITA (5) ^a	ARNO95 (36) ^a	ABCSG8/ARNO95 összesített (32) ^a	IES (11) ^b
Betegszám	448	3224	3672	4742
Követés	52 hónap	30,1 hónap	30 hónap	55,7 hónap
Gyógyszer	Anasztrozol	Anasztrozol	Anasztrozol	Exemestan
Betegségmentes túlélés (DSF)	HR=0,42, p=0,0001 ^c	HR=0,66, p=0,049	HR=0,59, p<0,0001	HR=0,75, p=0,0001
Távoli kiújulásig eltelt idő (TTDR)	HR=0,57, p=0,06 ^d	Nem közölték	HR=0,61, p=0,002	HR=0,83, p=0,03
Teljes túlélés (OS)	HR=0,52, p=0,1	HR=0,53, p=0,045	HR=0,71, p=0,04	HR=0,83, p=0,05
A DFS abszolút haszna			3,1% a 3. évnél	4,7% a 3. évnél

^aAz intent-to-treat betegek adatai^bA HR+ vagy HR ismeretlen betegek adatai^cEseménymentes túlélés^dTávoli kiújulás (áttét) nélküli túlélés

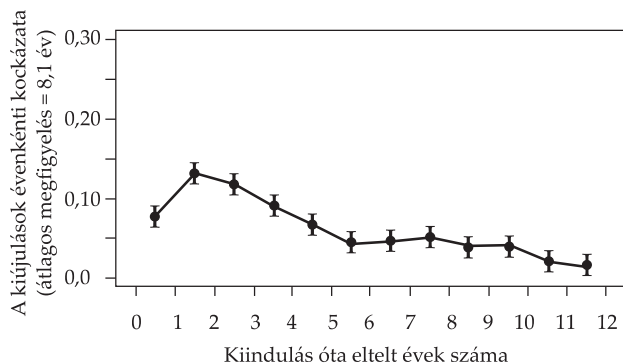
sen jobb volt a távoliáttét-mentes túlélés is. Az eredmények a nyirokcsomó-státusztól függetlenül jelentkeztek. Az anasztrozolra váltó csoportban több volt a csonttörés (2% vs 1%).

Az olasz ITA vizsgálatba kizárólag ER+, nyirokcsomó-pozitív betegeket vettek be, melyek közül 45% már kemoterápiát is kapott (5). A DFS szintén szignifikánsan javult, de a mellékhatások száma is szaporodott (203 vs 150 mellékhatás, $p=0,04$), igaz, hogy a tamoxifent folytatók csoportjában ezek a mellékhatások súlyosabbak voltak (28/203 vs 33/150 súlyos mellékhatás, $p=0,04$). Az egyéb végpontok a kicsi beteganyag és a vizsgálat nyitott jellege miatt nem értékelhetők.

Az exemestan és az arimidex switch vizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban közöljük (a letrozol ilyen irányú adataira még várni kell).

Két további vizsgálatról várunk még a switch kezelésekre adatokat: az egyik a 2001-ben indult TEAM vizsgálat, melyben az egyik karon egyedül exemestant, a másik karon tamoxifent, majd exemestant szednek a betegek. A másik a BIG 1-98 vizsgálat két szekvenciális karja: az egyiket tamoxifen-letrozol, a másikat letrozol-tamoxifen sorrendben alakították ki. Az eredmények 2008-ban várhatók.

Viták vannak ma is, hogy azonnal AI-vel kezdjük-e az adjuválást, vagy 2–3 év tamoxifen után váltsunk csak AI-re, hiszen a hormonreceptor-pozitív emlődaganatban a kiújulás kockázati csúcsa szintén az első években észlelhető, de még sok évig fennmarad (1. ábra) (55).



1. ábra. Saphner (55) 1996-os eredeti ábráján látható a különféle módon adjuvált emlőrákos betegek kiújulási gyakorisága a primer ellátás után eltelt évek függvényében. A betegek összességénél még a 10–12. évben is néhány százalékos évenkénti kiújulást lehet megfigyelni

Mivel ez az első kb. 2–3 év a hormonrezisztencia kialakulásának valószínű ideje is, ésszerűnek látszik azonnal AI-vel kezdeni a tamoxifen helyett, különösen a magasabb rizikójú betegcsoportokban (pl. nyirokcsomó-pozitív betegeknél). Ugyanakkor a switch kezelés során mindkét gyógyszer típus előnyeit észlelhetjük, tehát az egész utókezelést optimálisan lehet szabályozni. Az ATAC és a BIG 1-98 vizsgálatokban részt vevő betegek daganatmintáinak részletes analízisével és további vizsgálatokkal az egyes fenotípusok meghatározhatók lesznek, és pontosabban dönteni tudunk a

megfelelő kezelésekről (közismert példával élve: HR+ daganatokban, HER2-pozitív fenotípus esetén az AI-kezelést részesítjük előnyben a tamoxifennel szemben). Az adatok megmagyarázhatják majd az eltérő PgR-státuszok szerinti válaszokat, bár az is elképzelhető, hogy ehhez genomikus minták feldolgozására lesz majd szükség. A BIG 1-98 szekvenciális karjaiból várt adatok segíthetnek majd abban is, hogy eldönthessük az AI-adagolás elkezdésének optimális idejét. Ez igen fontos lenne, hiszen a BIG 1-98 vizsgálatban már az adjuválás kezdetekor elhatározták a váltást, a többi switch vizsgálatban viszont csak a 2–3 évi tamoxifenszedés után is tünetmentesen maradt betegeket randomizálták és váltottak AI-re, tehát az első 2–2,5 évben kiújult esetek az utóbbi anyagokból hiányoznak (azaz csak a viszonylag jobb prognózisú esetek vettek részt az ITA, IES, ARNO95, ABCSG8 vizsgálatokban).

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy minden eddigi switch vizsgálat igazolta, hogy a HR+ emlőrákos betegeknél a 2–3 év tamoxifenadagolás utáni AI-re történő váltás az 5 éves tamoxifenszedéshez képest előnyösebb.

A KÉSŐI KIÚJULÁSOK KOCKÁZATÁNAK CSÖKKENTÉSE

Az EBCTCG 15 éves eredményei szerint az emlőrákos kiújulások és az emlőrákos halálozás több mint fele 5 éven túl következik be (17). A kiújulás kockázatának aránya az első 5 évben összesen észlelt 15% helyett a 15. évben már csaknem a duplája (33%) az 5 évig tartó adjuváns tamoxifenkezelés ellenére. Az emlőrákkal összefüggő halálozás gyakorisága az első 5 évben összesen észlelt 8,3%-ról a háromszorosára (25% fölé) növekszik a 15. évre. Mint a bevezetésben említettük, a 7–10. évben még mindig 2,4% az évenkénti kiújulási kockázat.

Ezek az adatok egyeznek azokkal a más vizsgálatokban nyert megfigyelésekkel, miszerint a kiújulások az 5 éves tamoxifen adjuválás után sem ritkák. Saphner szerint az ECOG hét adjuváns vizsgálatában részt vevő emlőrákos betegeknél valóban a primer ellátás utáni első és második évre tehető a kiújulások csúcsa (a műtét utáni első öt év sorrendjében: 7,7%, 13,3%, 11,9%, 9,0% és 6,7%). Az 5–8. években még mindig évente 4,7%, az 5–12. évben is 4,3% évenkénti kiújulás volt észlelhető (55). A 3585 értékelhető betegből 1625-nél (45%) jelentkezett valamilyen kiújulás átlagosan 8,1 év megfigyelés után. A kiújulások jól kimutatott kockázati eleme az érintett nyirokcsomók száma, az 5 éven túli kiújulások száma erősen szignifikáns összefüggésben volt a pozitív nyirokcsomók számával ($p<0,00001$). A kiújulások/visszaesések kockázata mások szerint (32) is magasabb a nyirokcsomó-pozitívoknál az elsődleges ellátás utáni 5. év után. Minden emlőrákos beteget fenyeget a kiújulás, még a nyirokcsomó-negatív betegeknél is jelentkezhet, bár itt a gyakoriság az 5. és a 12. év között már csak évi 1,3%. A daganat mérete és a

grade szintén jelentősen befolyásolja a kiújulások kockázatát.

Egy másik vizsgálatban (7) a nyirokcsomó-negatív és ezért adjuválásban nem részesült betegeknek a 2 cm-nél nagyobb tumorok esetén a 10. évre összességében már 25% kiújulás volt észlelhető a grade-től függetlenül, míg a grade 3 tumoroknál – a tumornagyságtól függetlenül – szintén legalább 25%-ban volt észlelhető kiújulás a 10. évre. A műtét után 5 évvel összesen 14%, a 10. évben már 26% volt az összes kiújulások száma a grade 3, de még igen kicsi (<1 cm) tumorok esetén is, a halálozás pedig ugyanebben az időszakban 3%-ról 12%-ra növekedett.

A szokványos tamoxifenkezelés utáni időszakra tehát – a műtét után 5 évvel – a kiújulások fenyegetésével szemben már csak kevés terápiás lehetőség marad. Sok éve tudjuk, hogy az 5 évnél hosszabb tamoxifenadagolás nem jár további előnyökkel, sőt káros is lehet (6). Például az NSABP B-14 vizsgálatban (20) az 5 éves tamoxifen folytatása további 5 évig nem hozott semmilyen előnyt a placebohoz képest (DFS 78% vs 82%, $p=0,03$; OS 91% vs 94%, $p=0,07$).

A TAM-01-es vizsgálatban (12) a rövid tamoxifenhasználatot (átlagosan 29 hónap) hasonlították össze az egy életen keresztül tartó folyamatos adagolással (átlagosan 127 hónap). Itt sem mutatkozott különbség az összesített túlélésben. Az 5 évnél hosszabb tamoxifenkezelés tehát semmiféle további előnnyel nem járt.

Mivel a tamoxifenkezelés optimális hosszát hivatalosan még nem fogalmazták meg, és az 5 éven túli adagolás eredményeit kutató két folyamatban lévő vizsgálat (az Adjuvant Tamoxifen Treatment offer more = ATTOM, valamint az Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter = ATLAS) eredményeire még várni kell, az NCI véleménye alapján – klinikai vizsgálatokon kívül – javasolható, hogy az adjuváns tamoxifenkezelés 5 évre korlátozódjék (48).

Mivel az 5 évnél hosszabb tamoxifenkezelés eredménytelennek látszik, a kiújulás kockázata viszont még ilyenkor is fennáll, ezért – új terápiás paradigmaként – valamilyen további védelem szükségessége merül fel. Előrehaladott emlőrákban nyert tapasztalatok szerint a tamoxifen hatástalansága után az AI-k még egyaránt hatásosak, de egyedül a letrozoltól lehetett túlélési előnyt megfigyelni előrehaladott emlőrák első választású kezelése során (14, 36, 37).

A fenti megfigyelések alapján indították el Kanadában az 5 éves tamoxifenkezelés utáni kiterjesztett („extended”) adjuváns kezelés vizsgálatát éppen a letrozollal.

KITERJESZTETT ADJUVÁNS ENDOKRIN KEZELÉS LETROZOLLAL (AZ MA-17 EREDMÉNYEINEK ÖSSZEGZÉSE)

Az NCIC CTG által szervezett MA-17 vizsgálatba az 5 éves tamoxifen adjuválást befejezett (és tünetmentesen maradt) 5187 korai emlőrákban szenvedő nőt betegeket vontak be, és

két betegcsoportot alakítottak ki: az egyik csoportban 2593 beteg napi 2,5 mg letrozolt szedett, a másik csoportba került 2594 beteg placebót kapott volna az eredeti tervek szerint 5 évig (23). A vizsgálat első interim analízisét statisztikai okokból a betegbevonás utáni 207. eseménynél (átlag 2,4 évnél) végezték el, és a letrozolt szedők csoportjában erősen szignifikáns javulás volt észlelhető a betegségmentes túlélés tekintetében a placebo szedők csoportjához képest (HR=0,57, 95% CI=0,43–0,75, $p=0,00008$). Ezért a vizsgálatot eredeti formájában azonnal leállították, illetve 2003 októberében nyíltá tették. Ebben a kezdeti analízisben a halálozásra kifejtett letrozol (vs placebo) hatás különbsége még nem érte el a szignifikancia határát (HR=0,76, 95% CI=0,48–1,21, $p=0,25$) (23, 42).

Átlagosan 30 havi követés után már 247 emlőrákkal összefüggő eseményt jegyeztek fel, és már több mint 1000 beteget figyeltek legalább 40 hónapja. Az ekkor végzett analízis szerint az ellenoldali emlőrák a letrozol csoportban 42%-kal csökkent a placebo csoporthoz képest (HR=0,58, 95% CI=0,45–0,76, $p<0,01$). A távoli kiújulások kockázata is jelentősen csökkent (HR=0,60, 95% CI=0,43–0,84, $p=0,002$), ami a távoli áttétek keletkezésének 40%-os csökkenését jelenti letrozolszedés esetén a placebohoz képest (3. táblázat). A letrozolt szedő betegek 94,4%-a, a placebo szedők 89,8%-a tünetmentesen életben volt 4 évvel a randomizálás után, ami 4,6%-os abszolút előnyt jelent a letrozolt szedők javára. A 7. táblázatban láthatóan továbbra is megfigyelhető volt

3. táblázat. Események száma és elhelyezkedése az MA-17 vizsgálatban (23)

	Letrozol	Placebo
Betegek száma	2583	2587
Esemény	92 (3,6%)	155 (6%)
Kiújulás az azonos oldali emlőben	9	22
Kiújulás az azonos oldali mellkasfalón	2	8
Kiújulás a régiókban	7	3
Kiújulás távoli szervben (áttét)	52	82 ^a
Kiújulás az ellenoldali emlőben	17	28
A DFS abszolút haszna	3,5% a 2,5 évnél, várhatóan 4,6% a 4. évnél	

^a= HR:0,60, 95% CI:0,43–0,84, $p=0,002$

4. táblázat. Az MA-17 vizsgálat update analízise: a különféle alcsoportok tünetmentes túlélési (DFS) és összesített túlélési (OS) kockázatának csökkenése a letrozol vs placebo összehasonlításban (23)

Alcsoport	DFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
Nyirokcsomó-pozitív (n=2360)	0,61 (0,45–0,84)	0,61 (0,38–0,98)
Nyirokcsomó-negatív (n=2568)	0,45 (0,27–0,73)	1,52 (0,76–3,06)
Kemoterápiát kapott (n=2343)	0,58 (0,40–0,83)	0,87 (0,47–1,61)
Kemoterápiát nem kapott (n=2820)	0,58 (0,40–0,83)	0,79 (0,50–1,26)

az összesített túlélésre gyakorolt kedvező hatás, de még mindig nem érte el a szignifikancia határát ($HR=0,82$, $95\% CI=0,57-1,19$, $p=0,3$). Az alcsoportokat is figyelve a nyirokcsomó-pozitív betegek csoportjában sokkal erőteljesebb volt a letrozol előnye a placebohoz képest (24) (4. táblázat). Az $ER+/PgR+$ daganatoknál a kezelés jelentősen nagyobb előnnyel járt a DFS, a DDFS és az OS tekintetében is, mint az $ER+/PgR-$ betegeknél (kockázati arányok az előző sorrendben: $0,49$, $0,53$, $0,58$). Ez arra utal, hogy működő ösztrogénreceptor jelenlétében a letrozol nagyobb aktivitást fejt ki (25). Különösen fontos kiemelni, hogy a nyirokcsomó-pozitív betegcsoportban túlélési előny is megfigyelhető volt ($HR=0,61$, $95\% CI=0,38-0,98$, $p=0,04$), tehát a letrozol az első olyan aromatázgátló, mely Fázis III vizsgálatban kedvezően befolyásolja az összesített túlélést is.

54 hónap után ismét feldolgozták az összes kezelt beteg adatait (ezek már ún. „intention-to-treat” betegek [ITT analízis]), és összesen 363 kiújulást vagy ellenoldali emlőrákot találtak (31). A vizsgálatba bevont 5187 összes betegből a 2268 eredetileg placebo randomizált beteg közül 1655 (73%) beteg a vizsgálat nyíltá tétele után letrozolra váltott. Az ITT analízisbe tehát az eredeti randomizáció alapján minden esemény beszámításra került. A betegségmentes túlélés (DFS) kockázati aránya ($HR=0,64$, $95\% CI=0,52-0,79$, $p=0,00002$), valamint a távoliáttét-mentes túlélés (DDFS) kockázati aránya is ($HR=0,76$, $95\% CI=0,58-0,99$, $p=0,041$) erősen a letrozol mellett szólt. A tamoxifen után eredetileg is letrozolra randomizált betegek körében a DFS és a DDFS is szignifikáns előnyöket mutatott, annak ellenére, hogy a vizsgálat nyíltá alakítása után a placebo csoportban lévő betegek csaknem 75%-a gyógyszert váltott (tehát az eredeti tervhez képest az összehasonlításhoz viszonylag kevés beteg maradt placebón).

Összefoglalva tehát a tamoxifen adjuválás után végzett „kiterjesztett” letrozoladagolás lényegesen csökkenti a késői kiújulások kockázatát, a távoli kiújulások kockázatát, valamint a nyirokcsomó-pozitív daganatoknál és az $ER+/PgR+$ daganatoknál kedvezően befolyásolja a túlélést.

AZ MA-17 VIZSGÁLAT EGYÉB HATÁSOSSÁGI MUTATÓI

A hosszabb letrozoladagolás hatásának feltárására a randomizációs dátumon végzett kohorszanalízis szükséges. A placeboval kezelt betegeknél a tamoxifen abahagyása után a kiújulások kockázata fokozatosan növekedett, míg a letrozollal kezelteknél a második évben volt egy kiugró csúcs, majd a kiújulások száma csökkent.

A 6. és a 48. hónap túlélési adatait összehasonlítva a kockázati arányok jelentősen javultak a kezelés hosszának arányában: a DFS-nél $0,59$ -ről $0,19$ -re ($p<0,0001$), a DDFS-nél $0,51$ -ről $0,21$ -re ($p=0,0013$) csökkentek, és az

OS-nél is enyhe trend volt megfigyelhető (a $HR=0,87$ -ről $0,79$ -re csökkent, $p=0,33$). Különösen érdekes a 2360 beteg számláló nyirokcsomó-pozitív csoport, ahol a letrozol hosszú szedése szignifikánsan egyre javította a DFS-t ($p=0,0064$), a DDFS-t ($p=0,0005$), valamint az OS-t is ($p=0,038$). A 2568 nyirokcsomó-negatív beteg körében a DFS kockázati aránya is csökkent az idővel ($HR=0,72$ volt a 6. hónapban, és $HR=0,43$ lett a 48. hónapban, $p=0,027$), de a DDFS ($p=0,22$) és az OS ($p=0,34$) kockázati arányai nem mutattak szignifikáns különbséget a 6. és a 48. hónap között (32). **Ezek az eredmények egyértelműen arra utalnak, hogy – legalábbis 48 hónapig – a hosszabb letrozoladagolás előnyösebb (21).**

Egy másik közleményben az MA-17 vizsgálat nyíltá alakítása utáni eredményeiről számolnak be. A nyíltá alakításkor a rövidebb-hosszabb ideig a tamoxifen után mindössze placebót kapott 1655 beteg tért át letrozolra, 613 beteg viszont folytatta a placebo szedését (61). Ezt a két csoportot a vizsgálat 54. hónapjában összehasonlítva azt látták, hogy a letrozolra váltott betegek DFS kockázati aránya sokkal kedvezőbben alakult ($HR=0,31$, $95\% CI=0,18-0,55$, $p<0,0001$). A DDFS kockázati aránya ($HR=0,28$; $p=0,002$), az ellenoldali emlődaganat kockázati aránya ($HR=0,23$, $p=0,012$), valamint az összesített túlélés kockázati aránya ($HR=0,53$, $p=0,05$) mind kedvezőbb volt a letrozolra váltóknál.

Az MA-17 vizsgálatban részt vevő összes beteg az 5 évi tamoxifenszedés utáni kiterjesztett letrozol adjuválás szignifikánsan javítja a DFS-t és a DDFS-t, mint az ASCO ajánlás (64) megállapítja: **„mind a nyirokcsomó-negatív, mind a nyirokcsomó-pozitív betegek számára előnyös a letrozoladagolás ebben a formában”. A nyirokcsomó-pozitív betegeknél észlelt túlélési előny pedig legalábbis „figyelemre méltó, és megerősíti a tamoxifen utáni letrozoladagolás melletti érveket”.** Az ASCO ajánlása szerint a kiújulási kockázat értékelése és a beteg véleménye alapján a betegnek és az orvosnak együttesen kell döntenie a kiterjesztett letrozolkezelés bevezetéséről.

Jelenleg az MA-17 átlagos követési ideje alapján az ASCO 2,5 éves letrozolszedést javasol teljes 5 évi tamoxifen után, bár mint fentebb említettük, a letrozolterápia további előnyei észlelhetők a 48. hónap után is (32). Az MA-17 ITT analízise szerint az 54. hónapnál jelentős DFS-előny észlelhető annak ellenére, hogy a betegek 73%-a a vizsgálat közben váltott placebóról letrozolra (31).

A nyíltá tétel utáni eredmények ezzel a megfigyeléssel arra is rávilágítottak, hogy **a letrozol még a tamoxifen befejezése utáni hosszú kihagyás esetén is javítja a betegség kimenetelét (61). Ezért a tamoxifent már befejezett vagy a tamoxifenkezelést félbeszakított betegek jelentős részénél javasolható a további letrozolkezelés a megmaradt kiújulási kockázat csökkentése érdekében.** Vizsgálatok folynak a letrozolkezelés ideális hosszának megállapítására, de egyelőre nem bizonyított az 5 évnél hosszabb kiterjesztett aromatázgátló-kezelések haszna.

AZ MA-17 BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS AZ ÉLETMINŐSÉGRE (QoL) GYAKOROLT HATÁSA

A kiterjesztett letrozol adjuválás megkezdése előtt felmerülhet a lehetséges mellékhatások és az általa okozott kellemetlenségek kérdése. Az adatok szerint a letrozol igen jól tolerálható és csak minimális hatással van az életminőségre. A letrozol vs placebo csoportban észlelhető leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hőhullám (58% vs 54%, $p=0,003$), ízületi fájdalom (25% vs 21%, $p<0,001$), izomfájdalom (15% vs 12%, $p=0,004$), anorexia (6% vs 4%, $p=0,039$) és alopecia (5% vs 3%, $p=0,01$). Az adjuváns endokrin vizsgálatok legfontosabb toxicitáσαι táblázatosan láthatók (5. táblázat). A toxicitások miatt több beteg lépett ki a letrozol csoportból, mint a placebo csoportból, bár a kilépett betegek száma összességében elenyésző volt (4,9% vs 3,6%, $p=0,019$) (24).

Az adjuváns AI vizsgálatokban a tamoxifennel szemben szereplő mindhárom gyógyszer hosszas adagolása mellett csontvesztés, illetve osteoporosis, néha csonttörések fordulnak elő (4, 9, 58). Az MA-17-es vizsgálatban – kevesebb, mint 10%-ban – újonnan megjelenő osteoporosis volt észlelhető nagyjából a letrozol csoportban (8,1% vs 6,0%, $p=0,003$). A csonttörések száma 6% alatt maradt, és nem volt jelentős különbség a két csoport között (5,3% vs 4,6%, $p=0,25$). A fokozott csontvesztést viszont a Z-FAST (Zometa-Femara) adjuváns szinergizmus vizsgálat szerint biszfoszfonáttal egyszerűen kezelni lehet. A cardiovascularis történések (5,8% vs 5,6%, $p=0,76$), valamint a hiperkoleszterinémia gyakorisága (mindkét karban 16%, $p=0,79$) nagyjából azonos volt mindkét betegcsoportban (24).

Mivel a tamoxifen képes endometriumrákot indukálni, igen fontos a következő adat is: az MA-17 vizsgálat letrozol csoportjában jóval kevesebb volt az endometriumdaganat gyakorisága, mint a placebo csoportban (4 vs 11, $p=0,12$), azaz az 5 éves tamoxifenkezelés alatt esetleg indukálódott endometriumdaganat letrozolkezelés után már nem manifesztálódott. A vizsgálat nyílttá tétele után, az 54. hónapban végzett analízis ismételtén igazolta, hogy a csonttörések gyakoriságában ($p=0,60$) és a cardiovascularis történések számában ($p=0,84$) nem volt különbség a két csoport között (61).

Az MA-17 vizsgálatban részt vevő betegek 69,6%-ánál életminőségi (QoL) megfigyelés is történt ($n=1799$ placebo, $n=1813$ letrozol, összesen 3612 beteg). Az osteoporosis és/vagy a cardiovascularis betegségek a betegek kb. 12%-ában már ismertek voltak (63). A letrozol 36 hónap megfigyelés után sem rontotta az összesített életminőséget, bár csekély különbségek megfigyelhetők voltak a testi működésekben, a fájdalmakban, az életkedvben, a vasomotoros és szexuális területeken. **Az Egyesült Államokban és Kanadában végzett felmérés összegzése szerint a kiterjesztett adjuváns letrozolkezelés a placebohoz képest nem rontott az életminőségen egyik korcsoportban sem (3).**

AZ MA-17 VIZSGÁLAT ÉS A JELENLEGI KLINIKAI GYAKORLAT

Az adjuváns endokrin kezeléssel kapcsolatosan a klinikai gyakorlat a különböző centrumokban eltér egymástól. A kilenc európai országot figyelő GAEA (Gathering information on Adjuvant Endocrine TherApy) felmérés szerint egyes betegek nem kapnak adjuváns endokrin kezelést az orvos vonakodása miatt, valamint azért, mert a betegekben nem tudatosítják a daganat kiújulásának kockázatát (59). Nem elég hatásos a betegek felvilágosítása, és csak kevés beteget vonnak be a további kezelésekkkel kapcsolatos döntésekbe. A kiújulási kockázat pontos felmérése szükséges, a beteget a kezelési lehetőségekről fel kell világosítani, részletezni kell a kiterjesztett kezelés előnyeit és hátrányait. A letrozolt szedő betegek egy részénél valóban megfigyelhető a nemi működések zavara, a csont-ízületi fájdalmak, a hüvely kiszáradása, melyek a természetes menopauzától, de az aromatázgátlástól is keletkezhetnek (27).

Hangsúlyozni kell, hogy osteoporosis előfordulhat, de a csonttörések gyakorisága nem emelkedik letrozolt szedőkben a placebót szedőkhöz képest sem. A csont ásványianyag-tartalmát monitorozni javasolt, figyeljünk az ízületi és csontfájdalmakra. A panaszokat azonnal és erőteljesen kezelni kell. Az arthralgiára és csontfájdalmakra acetaminophent, nem-szteroid gyulladáscsökkentőket, esetleg enyhe opiátokat, glucosamint

5. táblázat. Az adjuváns AI vizsgálatok leggyakoribb toxicitáσαι %-osan (9)

	ATAC	ARNO95/ ABCSG8	BIG 1-98	MA-17	IES
Toxicitások %-ban	ANA vs TAM	ANA vs TAM	LET vs TAM	LET vs TAM	EXE vs TAM
Thromboembolia	4,4 vs 6,9	0,31 vs 1,30	1,5 vs 3,5	NA vs NA	1,0 vs 1,9
Endometrialis cc.	0,2 vs 0,8	0,06 vs 0,43	0,1 vs 0,3	0,14 vs 0,42	0,2 vs 0,5
Csonttörés	11,0 vs 7,7	2,4 vs 1,2	5,7 vs 4,0	5,3 vs 4,6	3,1 vs 2,3
Osteoporosis	NA vs NA	NA vs NA	NA vs NA	8,1 vs 6,0	7,4 vs 5,7
Arthralgia/myalgia	35,6 vs 29,4	NA vs NA	26,7 vs 18,4	40 vs 38	33,0 vs 29,7
Hőhullámok	35,7 vs 40,9	NA vs NA	33,5 vs 38,0	58 vs 54	42 vs 40
Cardiovascularis történések	4,1 vs 3,4	0,18 ^a vs 0,12 ^a	2,1 vs 1,1	5,8 vs 5,6	NA vs NA

^a egyedül szívinfarktus
NA = nincs adat

szokás adni. Javasolható a D-vitamin-kiegészítés is. A GAEA vizsgálat szerint a kellemetlenségeket a betegek elfogadják, hiszen lélemben nyugodtabbak lehetnek a kiújulások kockázatának csökkenése miatt (62).

A placebóról letrozolra áttért betegek (n=1612) adatai alapján kimutatták, hogy legtöbbször a fiatalabb életkor, a pozitív hónalji nyirokcsomók alapján döntöttek a letrozolra való áttérés mellett (40).

6. táblázat. A kiterjesztett adjuváns kezelés tudatosításának és elfogadtatásának lépései (GAEA-felmérés) (52)

- Időt kell fordítani a betegség és a kezelés magyarázatára.
- Fel kell tárnai a kiújulás kockázatát és a kiterjesztett adjuváns mellékhatásait egyaránt.
- Törődni kell a csontrendszerrel (kalcium, D-vitamin), és rendszeres csontsűrűség-vizsgálatot kell végezni.
- Fel kell tárnai a hőhullámok, a hüvelyi szárazság, a csökkent libido enyhítésének lehetőségeit.
- Fel kell világosítani a beteget a mellékhatások enyhítésének speciális lehetőségeiről.
- Mindenkor biztosítani kell konzultációs lehetőséget egy speciális emlőteam-mel.
- Biztosítani kell a betegkövetést, valamint a beteg rendszeres informálását a kórházból való távozás után is.
- Figyeljünk a beteg toxicitással, kiújulással, túléléssel kapcsolatos saját észleléseire.
- Nyomatékosan figyelmeztessük a betegeket a gyógyszerek napi adagolásának betartására.

Egy másik kanadai vizsgálatban 454 onkológust és hematológust kérdeztek meg online a posztmenopauzáls, hormonérzékeny emlődaganatos nőbetegek adjuváns endokrin kezelésének gyakorlatáról (59). Az orvosok a kiterjesztett letrozolkezelés indokaként legtöbbször a DFS-re és a DDFS-re gyakorolt kedvező hatásra hivatkoztak. A válaszolók 88%-a szerint a kezelési előírások (a treatment guideline-ok) befolyásolják jelentősen a posztmenopauzáls endokrin-érzékeny emlődaganatos nők adjuváns kezelésének megválasztását. A nyirokcsomó-pozitív betegeknek 96%-ban, a nyirokcsomó-negatív betegeknek 65%-ban tartják szükségesnek az 5 év tamoxifen utáni kezelést. A letrozol ilyen célú használatának bevezetése ellenére azt találták, hogy a nyirokcsomó-pozitív betegeknek csak 70%-a, a

nyirokcsomó-negatívoknak csak 44%-a kap kiterjesztett adjuvánt. Az áttekintő munka a gyakorlat, az időtartam, a kezdési időpont jelentős eltéréseit mutatta ki. Az EBCTCG metaanalízise szerint (17) a nyirokcsomó-pozitív betegeknek 20%-ban, a nyirokcsomó-negatívoknak 10%-ban fordul elő kiújulás, ezért **minden nyirokcsomó-pozitív betegnél (az ilyen betegek 100%-ánál), és a nyirokcsomó-negatívok 90%-ánál javasolja a kiterjesztett adjuvánt. A kiterjesztett letrozolkezelés használatának gyakorlata jelenleg tehát szuboptimálisnak mondható.** Az európai GAEA kezdeményezés ezért fontosnak tartja a kiterjesztett kezelések használatának tudatosítását és az orvosi gyakorlatba való bevezetését (6. táblázat).

KITERJESZTETT ADJUVÁNS ENDOKRIN KEZELÉS ANASTROZOLLAL (ABCSG6a)

Az osztrák ABCSG6a vizsgálatban – az MA-17-nél jóval kisebb beteganyagban – igazolták az anastrozol „kiterjesztett” használatának előnyeit is (34). Az eredeti ABCSG6-os vizsgálatba posztmenopauzáls, hormonérzékeny korai emlőrákos betegeket randomizáltak: az egyik csoport 5 éven keresztül tamoxifent kapott (990 beteg), a másik csoport (996 beteg) 2 éven keresztül tamoxifent és aminoglutethimidet szedett, majd a további 3 évet egyedül tamoxifenszedéssel folytatta. 5 év után a két betegcsoport prognózisa között nem alakult ki különbség. A vizsgálat (negatív eredménnyel végződött) lezárása után a betegek közül az egyedüli tamoxifent szedők csoportjából 450 beteget, a kombinációt szedők csoportjából 406 beteget újra randomizáltak: az egyik csoport csak placebót kapott, a másik betegcsoport pedig anastrozolt (1 mg/nap) szedett további 3 évig. Az újabb, „kiterjesztett” vizsgálat megkezdése (a re-randomizáció) utáni 5. évben összesen 86 lokoregionális-, ellenoldali emlő-, vagy távoli kiújulásban szenvedő beteget jegyeztek fel, az anastrozol csoportban jóval kevesebbet (30 eset), a placebo csoportban jóval többet (56 eset). A kockázati arány (HR) 0,64 volt, a 95%-os konfidenciaintervallum 0,41–0,99-nek adódott, a p-érték 0,0477 volt (7. táblázat). Az összesített túlélésben nem volt megfi-

7. táblázat. Kiterjesztett endokrin adjuváns letrozollal, anastrozollal és exemestannal Ruco (54) összefoglalása szerint

Paraméter	MA-17 (24)	ABCSG 6a (33, 34)	NSAPB B-33 (41)
Véletlenszerű besorolás	Igen	Igen	Igen
Kettős vak	Igen	Nem	Igen
Medián követés (hónap)	30	60,4	30
Randomizált betegek száma	5187	856	1598
Kezelési csoportok	2582 letrozol vs 2586 placebo	387 anastrozol vs 469 placebo	783 exemestan vs 779 placebo
A DFS kockázati aránya (p-érték)	0,58 (0,00004)	0,64 (0,0477)	0,68 (0,07)
A DDFS kockázati aránya (p-érték)	0,60 (0,002)	Nem közölték	0,69 (0,13)
Az OS kockázati aránya (p-érték)	0,82 (0,3)	0,90 (0,5921)	RR=1,2 (0,63)

gyelhető különbség. Megfigyelésük szerint tehát az 5 éves tamoxifen adjuválást (aminoglutethimiddel vagy anélkül) kapott posztmenopauzális korai emlőrákos nőbetegeknél **az anastrozollal végzett kiterjesztett adjuválás szintén előnyösnek látszik.** Az egyéltelműen pozitív eredmény ellenére a viszonylag alacsony esetszám miatt az anastrozol indikációs körébe egyelőre nem került be az „extended” kezelés.

KITERJESZTETT ADJUVÁNS ENDOKRIN KEZELÉS EXEMESTANNAL (NSABP B-33)

Eredetileg 1598 beteg került be az amerikai vizsgálatba (41), melyben 5 éves tamoxifenadagolás után további 2 éves exemestan adjuválást végeztek. Az emlőrákkal összefüggő események száma 32%-kal csökkent az exemestant kapók körében, ami 4 év után a DFS 2%-os, a DDFS 1%-os abszolút javulását eredményezte (7. táblázat).

KÖVETKEZTETÉSEK

A hormonérzékeny emlőrákban szenvedő nőbetegeknél a kiújulás veszélye jelentős még sok évvel a műtét után is. 2007 júliusában a JCO-ban szerkesztőségi közlemény jelent meg az endokrin adjuválás szerteágazó témájában (39). A közlemény leszögezi, hogy minden klinikai vizsgálatban az AI-k használatával szignifikánsan javult a DFS a referenciaként szolgáló 5 éves tamoxifenadagoláshoz képest. Amennyiben „csak” az első 2-3 évben szeretnénk csökkenteni a kiújulásokat, akkor valóban az iniciális kezelést kell alkalmazni, de az ATAC és a BIG 1-98-as vizsgálatban mindössze 1,6%-os, illetve 1,5%-os abszolút különbség jelentkezett a DFS-ben 3 évnél. A legtöbb kiújulás helyi recidíva volt, és az abszolút túlélésben nem is mutatkozott különbség. Az ER+ emlőrák viszont hosszú lefolyású betegség, tehát amennyiben a teljes túlélés maximalizására – és közben a jó életminőségre – törekszünk, akkor el kell viselnünk ezt a DFS-ben tamoxifen mellett bekövetkező kicsi, rövid időtartamú hátrányt abban a valós reményben, hogy két nem keresztretesztens gyógyszer szekvenciális adagolásával a hosszú idejű kimenetel is javulni fog.

Az egyes (iniciális és switch) vizsgálatokat egymással összehasonlítani problematikus és kockázatos, mégis észre kell venni, hogy a DFS kockázati arányai (az AI vs tamoxifen HR-jei) konzekvensen jobbak a szekvenciális vizsgálatokban, mint az iniciális vizsgálatokban. Továbbá, egyedül az ARNO 95-ben, az MA-17 nyirokcsomó-pozitív csoportjában, az IES nagy ER+/ismeretlen csoportjában és a szekvenciális AI-vizsgálatok metaanalízisében (35) lehetett a teljes túlélésben (OS) javulást észlelni, az iniciális vizsgálatok közül egyikben sem.

A switch vizsgálatokkal szemben viszont leginkább az a kritika hozható fel, hogy a betegek randomizálása csak a 2–2,5 éves tamoxifenszedés után tünetmentesen

maradó betegeknél történt meg, tehát a switch vizsgálatokba egy jóval kedvezőbb tulajdonságú betegcsoport került. Ezért a kedvező eredmények származhatnak a tamoxifen „priming” hatásától, de a betegcsoportok eltéréséből is. Az ilyen ellentmondásos eredmények magyarázatára, valamint a választandó legeredményesebb stratégia felbecsülésére egyes kutatók matematikai-statisztikai modelleket dolgoztak ki.

Punglia például a Markov-modell használatával szimulálta az ER+ posztmenopauzális emlőrákos betegek 10 éves várható DFS-ét többféle adjuváns szcenárió szerint (51). Ebben a modellezett rendszerben a 2,5 évi tamoxifenadagolás utáni AI-adagolás (a „switch”-kezelés) enyhén kedvezőbbnek mutatkozott, mint az előre tervezett („iniciális”) AI-monoterápia. A 10. évnél a crossover stratégia mellett a várható abszolút DFS érték 83,7% és 67,6% volt a nyirokcsomó-negatív és -pozitív betegek körében, míg az AI-monoterápia esetén ezek a számok 82,6%-nak és 65,5%-nak adódtak, ami számításaik szerint 6%-os relatív kockázatcsökkenésnek felel meg. A szekvenciális kezelés előnye igazából csak a 6. év után jelentek meg. Ebben a modellben az 5. év utáni váltás tamoxifenről aromatazgatlóra már nem javította tovább a feltételezett 10 éves DFS-t, azaz sem az iniciális, sem az extended kezelést nem preferálta a modell.

A Cuzick és mtsai által alkalmazott modell ettől lényegesen eltér, és arra a következtetésre jut, hogy a kezdeti AI-kezelés mindenképpen jobb az 5 év utáni kiterjesztett szekvenciális kezelésnél, és a 2 év tamoxifen utáni váltásnál is – kis mértékben – de jobb az iniciális kezelés, mindamellett nem tudja eldönteni, hogy az iniciális AI-kezelés helyesebb, vagy a 2 év tamoxifen utáni váltás (11). A probléma tulajdonképpen az a máig is vitatott kérdés, hogy az eredetileg ER-pozitív/PgR-negatív betegek esetében valóban többet ér-e az aromatazgatló-kezelés, mint a tamoxifen. Ez a modell az emlődaganat fenotípusának megváltozását (tamoxifenkezelés során az ER+/PgR+ daganat ER+/PgR-negatívra való váltását), és az AI-k 10 éven keresztül fennmaradó állandó előnyét feltételezte.

Tehát két eltérő eredményt kaptunk. A vita addig nem fog lecsillapodni, amíg a BIG 1-98 végső eredményeit nem kapjuk meg, ahol közvetlen összehasonlításra kerül majd sor az iniciális és a szekvenciális kezelésekközött.

A másik nagy kérdés, hogy milyen hosszan adagoljuk az AI-kezelést? Mint tudjuk, a hormonérzékeny emlőtumor lefolyása hosszú, a tamoxifennel kezelt betegeknél a kiújulások fele a 6–15. évben jelentkezik. Jelentős toxicitás hiányában ezért a JCO szerkesztőségi közleménye megfontolásra érdemesnek tartja a 2–3 év tamoxifen utáni 5 éves (vagy annál is hosszabb) AI adjuválást (39).

Ezen adatok szerint az összes nyirokcsomó-pozitív betegnél, valamint néhány nyirokcsomó-negatív betegnél is jelentős kiújulási kockázat áll fenn még 5 éves adjuváns kezelés után is, ezért kiterjesztett adjuváns kezelés javasolt. Eddig a letrozol az egyetlen, melyet ilyen helyzetben is engedélyeztek, mely a kiújulás

és a halálozás kockázatát hatásosan és biztonságosan csökkenti (42). Még akár évekkel a tamoxifen abbahagyása után elindított letrozoladagolás is jelentősen javítja a DFS-t, a DDFS-t, valamint túlélési előnyt biztosít (26, 61). A kezelési guideline-ok és a vizsgálati eredmények már tudatosultak, ennek ellenére az orvosi gyakorlat igen változó. Különösen fontos, hogy sok beteg nincs tisztában a kiújulás veszélyével, de fel kell világosítani őket a késői kiújulás lehetőségére is. Az MA-17 eredményei szerint az összes tamoxifent már kapott, vagy éppen most befejezett betegnél javasolt letrozol adagolása. Mivel nem minden beteg fogadja el a lehetőséget, illetve nem mindenkinél szükséges a kezelés, az orvos és a beteg közötti nyílt megbeszélés javasolt a kockázatok és a kezeléstől várható előnyök tekintetében. Amennyiben az orvosok részletesen megismerik az MA-17 eredményeit, egyre nagyobb számban és egyre hosszabb időtartamra fognak kiterjesztett letrozol adjuválást előírni – a beteg írásos beleegyezésével.

Végül felmerül a kérdés, hogy a daganat vagy a gazdaszervezet bizonyos mutatói hogyan befolyásolhatják döntéseinket? Kezdetben nagy lelkesedéssel fogtak hozzá a daganat HER2-, illetve PgR-tartalmának vizsgálatához. A BIG 1-98-ban és az ATAC-ban is figyelték az eredmények alakulását a HER2-pozitív és a PgR-negatív alcsoportokban is (15, 60), de nem jutottak a várt eredményre: az AI-k adagolása mellett a kockázat minden alcsoportban azonos mértékben csökkent. Az is igaz, hogy **a HER2-pozitív, illetve a PgR-negatív emlőrák gyakrabban újul ki az első években, mint az egyéb ER-pozitív daganatok, ezért (valamint a növekedésifaktor- és ER-jelátviteli utak kölcsönhatása miatt) ezeknél a betegeknek valóban az iniciális AI-kezelést kellene alkalmazni.**

A gazdaszervezet faktorainak taglalására itt nincs hely.

Néhány év múlva az egyes betegek és daganataik fenotípusa alapján – és az AI vizsgálatok addigra 10–15 éves eredményeinek birtokában – könnyebben fogunk dönteni a posztmenopauzális nők hormonérzékeny emlőrákjának adjuváns kezelési kérdéseiben.

IRODALOM

1. Abetz L, Brandman J, Barghout V, et al. Adjuvant treatment with letrozole (Femara®) provides improved clinical benefit without worsening the quality of life (QoL) of postmenopausal women relative to placebo: results of the Canadian cohort in trial MA-17. *Breast Cancer Res Treat* 94(Suppl 1):S100 (abstr 247), 2005
2. ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early breast cancer: 100 month analysis of the ATAC trial. <http://oncology.thelancet.com>. Published online December 15, 2007. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70385-6
3. Barghout V, Abetz L, Thomas S, et al. Impact of letrozole on quality of life in post-menoapusal women with early breast cancer: does age matter? *Breast Cancer Res Treat* 94(Suppl 1):S97 (abstr 2040), 2005
4. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. (ATAC 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* 98:1802–1810, 2003
5. 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* 23:5147–5148, 2005
6. Bryant J, Fisher B, Dignam J. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst Monograph* 30:56–61, 2001
7. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 22:1630–1637, 2004
8. Colozza M, de Azambuja E, Cardoso F, et al. Breast cancer: Achievements in adjuvant systemic therapies in the pre-genomic era. *Oncologist* 11:111–125, 2006
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350:1081–1092, 2004. Erratum in: *N Engl J Med* 351:2461, 2004
10. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 369:559–570, 2007. Erratum in: *Lancet* 369:906, 2007
11. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 94:460–464, 2006
12. Delozier T, Spielmann M, Janvier M, et al. Optimal duration of adjuvant tamoxifen (TAM) in early breast cancer (EBC): ten year results of a randomized trial (TAM-01) of the FNCLCC Breast Group. *Breast Cancer Res Treat* 94(Suppl 1):S10 (abstr 14), 2005
13. Dixon JM, Renshaw L, Young O, et al. Letrozole suppress plasma oestradiol (E2) levels more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24(Suppl 18):15S (abstr 552), 2006
14. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 16:453–461, 1998
15. Dowsett M, Allred C. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 100(Suppl 21):Abstr 48, 2006
16. Dowsett M, Allred DC, on behalf of the TransATAC investigators. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 100(Suppl 1):S21 (Abstr 48), 2006
17. 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* 365:1687–1717, 2005
18. Eckhardt S. Az emlőrák endokrin kezelésének kutatási távlatai. *Magyar Onkológia* 47:133–140, 2003
19. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract* 61:2051–2063, 2007
20. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. 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* 93:684–690, 2001
21. Gelmon K. Prescribing adjuvant letrozole. *Breast* 16:446–455, 2007
22. Gerasimovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 9:639–645, 1998
23. 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* 349:1793–1802, 2003
24. 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* 97:1262–1271, 2005

25. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA-17. *J Clin Oncol* 25:2006–2011, 2007
26. Goss PE, Ingle JN, Palmer MJ, et al. Updated analysis of NCIC CTG MA-17 (letrozole vs placebo to letrozole versus placebo) post unblinding. *Breast Cancer Res Treat* 94(Suppl 1):S10–1 (Abstr 16), 2005
27. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. *The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric* 7:375–389, 2004
28. Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, et al. The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* 87:35–45, 2003
29. Hortobagyi GN, Kau S-W, Buzdar AU, et al. What is the prognosis of patients with operable breast cancer (BC) five years after diagnosis? *J Clin Oncol* 22(Suppl 14):Abstr 585, 2004
30. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al (ATAC Trialists' Group). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60–62, 2005
31. Ingle J, Tu D, Sheperd L, et al. NCIC CTG MA-17: Intent-to-treat analysis (ITT) of randomized patients after a median follow up of 54 months. *J Clin Oncol* 24(Suppl 18):15S (abstr 549), 2006
32. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA-17 extended adjuvant therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 99:295–230, 2006
33. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al on behalf of the ABCSG, the GABG. 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* 366:455–462, 2005
34. Jakesz R, Samonigg H, Greil R, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: results of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 6a (ABCSG-6a). *Proc ASCO* 23(Suppl 16):10S (abstr 527), 2005
35. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 7:991–996, 2006
36. Jonat W, Howell A, Blomquist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 32A:404–412, 1996
37. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 18:1399–1411, 2000
38. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al on behalf of the German Adjuvant Breast Cancer Group. Survival benefit of switching to anastrozole after 2 years' treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy. The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 24(Suppl 18):14S (Abstr 547), 2006
39. Lin NU, Winer EP. Optimal use of aromatase inhibitors. To lead or to follow? *J Clin Oncol* 25:2639–2641, 2007
40. Luk C, Goss P, Pritchard K, et al. Determinants of preferences for starting extended adjuvant letrozole (L) in postmenopausal women following five years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 23(Suppl 16):39S (abstr 642), 2005
41. Mamounas E, Jeong JH, Wickerham L, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen: intent-to-treat analysis of NSABP B-33. *Breast Cancer Res Treat* 100(Suppl 1): abstr 49, 2006
42. Mann BS, Johnson JR, Kelly R, et al. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 11:5671–5677, 2005
43. McCloskey E, Eastell R, Lakner G, et al. Initial results from the LEAP study: the first direct comparison of safety parameters between aromatase inhibitors in healthy postmenopausal women. *SABCS 2005 (Abstr 2052)*
44. Moskovits K. Változások az emlőrák hormonterápiájában. *LAM* 12:481–487, 2002
45. Mouridsen HT, Robert NJ. The role of aromatase inhibitor as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 41:1678–1689, 2005
46. Nabholz J-M, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors. A comparative review. *Drug Safety* 29:785–801, 2006
47. Nagykalnai T, Dank M. Az emlőrák endokrin terápiája. In: *Onkofarmakológia* (Eds.) Jeney A, Kralóvánszky J. Medicina, Budapest, 2005, pp. 697–715
48. National Cancer Institute. Clinical alert: Adjuvant therapy of breast cancer – tamoxifen update. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/tamoxifen.html>. Accessed Dec 1, 2006
49. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 314:228–231, 1997
50. Presant CA, Kelly C, Bosserman L, et al. Aromatase inhibitor (AI)-associated arthralgia (A) and bone pain (BP): frequency and characterization in clinical practice. *J Clin Oncol* 24(Suppl 18):334S (abstr 6137), 2006
51. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, et al. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: A decision analysis. *J Clin Oncol* 23:5178–5187, 2005
52. Rabaglio M, Aebi S, Castiglione-Gertsch M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen conference. *Lancet Oncol* 8:940–949, 2007
53. Rose C. A comparison of the efficacy of aromatase inhibitors in second-line treatment of metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 26(Suppl 1):S9–S16, 2003
54. Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 19:16–27, 2008
55. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14:2738–2746, 1996
56. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al (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* 353:2747–2757, 2005
57. Thürlimann B, Keshaviah A, Mouridsen H, et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer [meeting abstracts]. *J Clin Oncol* 23:6S, abstr 511, 2005
58. Thürlimann B. BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole vs tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: a prospective randomized double-blind phase III study. *Breast* 14(Suppl 1):S3 (abstr S4), 2005
59. Verma S, Pritchard K, Blais N, et al. Canadian clinical practice patterns survey of adjuvant therapies for breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006 (abstr 2106).
60. Viale G, Regan M, Dell'Orto O, et al. Central review of ER, PgR, and HER-2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005
61. Wardley AM. Emerging data on optimal adjuvant endocrine therapy: Breast International Group trial 1-98/MA-17. *Clin Breast Cancer* 6(Suppl 2):S45–50, 2006
62. Wengstrom Y, Aapro M, Leto di Priolo S, et al. Patients' knowledge and experience of adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: A European study. *Breast* 16:462–468, 2007
63. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA-17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 23:6931–6940, 2005
64. 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* 23:619–629, 2005