

Postępy w optymalizacji adiuwantowej hormonoterapii u kobiet po menopauzie chorych na wczesnego raka piersi

Philippe L. Bedard, Martine J. Piccart-Gebhart

Current Opinion in Oncology 2009; 21: 491–498.

CEL PRACY

Podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie chorujących na hormonozależnego raka piersi wykazano, że kilka schematów leczenia opartych na inhibitorach aromatazy nieznacznie zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu w porównaniu do obserwowanego po 5-letnim podawaniu tamoksyfenu. Omówiono możliwości wykorzystania biologicznych markerów prognostycznych w celu optymalizacji hormonoterapii w tej grupie chorych.

OSTATNIE ODKRYCIA

Mimo obiecujących wyników wczesnych doświadczeń nowsze badania sugerują, że ilościowa ocena ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu nie pozwala na wyodrębnienie podgrupy chorych odnoszących większą korzyść z leczenia inhibitorami aromatazy niż ze stosowania tamoksyfenu. Nowotwory z ekspresją receptorów estrogenowych, cechujące się nasilonym rozplemem komórek stwierdzanym za pomocą Ki-67, mogą wybiórczo odpowiadać na leczenie inhibitorami aromatazy. Coraz więcej dowodów wskazuje, że dziedziczne polimorfizmy w enzymach odpowiedzialnych za metabolizm tamoksyfenu umożliwiają wyłonienie podgrupy chorych, w której wyniki leczenia tamoksyfenem będą gorsze i u których korzystniejsze byłoby zastosowanie inhibitorów aromatazy. Coraz częstsze pojawianie się działań niepożądanych związanych zarówno z podawaniem inhibitorów aromatazy, jak i tamoksyfenu, takich jak uderzenia gorąca i bóle stawowe, wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu nowotworu, choć potwierdzenie słuszności tego poglądu wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Brakuje rzetelnych narzędzi wiarygodnie definiujących grupę chorych, które najprawdopodobniej mogłyby wybiórczo lepiej odpowiedzieć na leczenie inhibitorami aromatazy niż na wyłączone podawanie tamoksyfenu. Decydując o wykorzystaniu inhibitorów aromatazy w praktyce klinicznej, należy opierać się przede wszystkim na prawdopodobieństwie nawrotu nowotworu i przeciwwskazaniach do stosowania tamoksyfenu.

SŁOWA KLUCZOWE

inhibitory aromatazy, markery biologiczne, rak piersi, farmakogenetyka, tamoksyfen, dobór leczenia

Dr Bedard, Jules Bordet Institute, Department of Medical Oncology i Breast International Group (BIG), Bruksela, Belgia.

Dr Piccart-Gebhart, Jules Bordet Institute, Department of Medical Oncology, Breast International Group (BIG) i Université Libre de Bruxelles, Bruksela, Belgia.

Adres do korespondencji:
Dr Martine J. Piccart-Gebhart,
Head of Medicine Department,
Jules Bordet Institute,
Rue Heger-Bordet 1,
1000 Brussels, Belgium;
e-mail: martine.piccart@bordet.be

WPROWADZENIE

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawany u kobiet po menopauzie. W ponad 70% przypadków wykrytych po menopauzie stwierdza się ekspresję receptorów hormonalnych. Po chirurgicznym usunięciu pierwotnego guza chore z ekspresją receptorów hormonalnych otrzymują zwykle hormonoterapię, której celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu. Od ponad 25 lat podstawą hormonoterapii u kobiet po menopauzie jest tamoksyfen, wybiórczy modulator receptorów estrogenowych (selective endocrine receptor modulator; SERM).¹ W ostatniej dekadzie stwierdzono, że podawanie inhibitorów aromatazy, hamujących zachodzącą obwodowo konwersję krążących androgenów do estradiolu, przynosi nieco lepsze wyniki niż 5-letnie leczenie wyłącznie tamoksyfenem. Obserwacje te dotyczą zarówno monoterapii inhibitorami aromatazy, jak i ich zastosowania po 2-3 latach podawania tamoksyfenu. Poprawę wyników obserwowano także po zastosowaniu inhibitorów aromatazy jako wydłużonego leczenia adiuwantowego po 5 latach stosowania tamoksyfenu (tab. 1).^{2-7,8••,9•,10-12}

Inhibitory aromatazy są znacznie droższe niż tamoksyfen, powodują też występowanie poważnych działań niepożądanych, takich jak bóle stawów, utrata masy kostnej lub zaburzenia gospodarki lipidowej.^{13••} Ponieważ w dużych badaniach randomizowanych przewaga leczenia inhibitorami aromatazy nad 5-letnim wyłącznym podawaniem tamoksyfenu była tylko nieznaczna,⁶ należy uznać, że u wielu chorych 5-letnia monoterapia tamoksyfenem jest właściwa i nie wymagają one dodatkowego leczenia. Wyzwaniem dla praktykujących lekarzy jest określenie grupy chorych, u których korzystniejsze okaże się stosowanie inhibitorów aromatazy. W doborze leczenia stwierdzono pewną przydatność różnych markerów biologicznych zależnych od nowotworu lub od organizmu gospodarza (tab. 2).^{14,15••,16•,17-21,22••,23,24,25•,26-29,30••,31•} Celem niniejszego przeglądu jest omówienie najnowszych postępów w optymalizacji adiuwantowej hormonoterapii u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania. Nie odpowiada on natomiast na pytanie, czy markery biologiczne mogą służyć wyodrębnianiu kobiet po menopauzie chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, u których hormonoterapię należałoby łączyć z chemioterapią.

RECEPTOR ESTROGENOWY

W 1998 r. w przeglądzie Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) uznano, że uzupełniające leczenie tamoksyfenem jest skuteczne jedynie u chorych na raka wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych. Od tamtego czasu oznaczanie ekspresji receptorów estrogenowych jest rutynowo wykorzystywane w celu doboru chorych do adiuwantowej hormonoterapii.¹⁴ Również podczas badania Arimidex, Tamoxifen, Alone or in

Combination (ATAC) wykazano, że w grupie ograniczonej do chorych na raka pozbawionego ekspresji receptorów estrogenowych monoterapia anastrozolem była nieskuteczna.³² Kontrowersje budzi nadal zagadnienie, czy niewielka podgrupa chorych na raka niewykazującego ekspresji receptorów estrogenowych, ale ze stwierdzaną ekspresją receptorów progesteronowych, może odnieść korzyść z uzupełniającego leczenia tamoksyfenem.¹⁸

Chociaż potwierdzono przydatność receptora estrogenowego jako markera biologicznego pozwalającego ustalić, które chore powinny otrzymać hormonoterapię, słabiej poznano kliniczne znaczenie ilościowych oznaczeń ekspresji tego receptora. Autorzy przeglądu EBCTCG wykazali, że nowotwory, w których na podstawie wiązania receptora do liganda (ligand-binding assay; LBA) stwierdzono, że jego stężenie wynosi 100 fmol receptora/mg białek cytozolowych, cechowała skłonność do odnoszenia proporcjonalnie większego zysku terapeutycznego wynikającego z 5-letniego leczenia tamoksyfenem (zmniejszenie częstości występowania nawrotów o 60% w porównaniu do chorych, u których nie wdrożono leczenia adiuwantowego, SD 6%). Korzyść z hormonoterapii uzupełniającej obserwowana u chorych na raki zawierające mniej niż 100 fmol receptora/mg białek cytozolowych była mniejsza (zmniejszenie częstości występowania nawrotów o 43% w porównaniu do chorych, u których nie stosowano leczenia adiuwantowego, SD 5%).¹⁴ Mniej jednoznaczna jest zależność między ilościowym pomiarem na podstawie barwienia w kierunku receptora estrogenowego w badaniu immunohistochemicznym (immunohistochemistry; IHC) a korzyściami wynikającymi z hormonoterapii. Retrospektywna ocena preparatów guza, którą przeprowadzili Paik i wsp.³³ podczas badania NSABP B-14, ujawniła nieliniową zależność między odsetkiem wybarwionych receptorów estrogenowych a korzystnym działaniem tamoksyfenu. Centralna analiza wyników oceny histopatologicznej części nowotworów uczestniczek badań ATAC i BIG 1-98 nie wykazała wyraźnych korzyści wynikających z podania inhibitora aromatazy przed zastosowaniem tamoksyfenu w porównaniu z wpływem wyłącznego leczenia tamoksyfenem. Oparto ją na kwartylach ekspresji receptora estrogenowego badanych metodą IHC.^{15••,16••} Uzyskanie takiego wyniku przypisano brakowi dynamicznego zakresu stężeń receptora estrogenowego ocenianych metodą IHC.^{34•} Być może nowsze, dokładniejsze metody ilościowej oceny ekspresji receptora estrogenowego, takie jak oznaczanie stopnia ekspresji mRNA za pomocą RT-PCR lub wykorzystanie mikromacierzy, okażą się bardziej przydatne w doborze optymalnej hormonoterapii u chorych na raka piersi.

RECEPTOR PROGESTERONOWY

Przed ponad 30 laty Horowitz i McGuire³⁵ założyli, że utrata ekspresji receptorów progesteronowych przez nowotwory posiadające receptory estrogenowe

TABELA 1

Dostępne strategie adiuwantowej hormonoterapii dla kobiet po menopauzie		
Strategia	Badania	Komentarz
TAM x 5 lat	EBCTCG ²	W porównaniu z niezastosowaniem leczenia 5-letnie leczenie tamoksyfenem ogranicza roczne zagrożenie nawrotem raka piersi o 41% (SE 3%), a zagrożenie zgonem o 34% (SE 4%)
AI x 5 lat	ATAC ³ BIG 1-98 ⁴ TEAM ⁵	Metaanaliza badań, w których leczenie tamoksyfenem kojarzono z AI (ATAC/BIG 1-98) wykazała bezwzględną poprawę 8-letniego DFS o 3,9% (SE 1%, $p < 0,001$), przy braku różnicy w przeżyciu całkowitym chorych na raka ER+ ⁶
TAM x 5 lat → AI x 5 lat	NCIC MA.17 ⁷ NSABP B-33 ^{8••} ABCSG6a ^{9•}	W tych trzech badaniach wykazano zmniejszenie ryzyka względnego DFS o 30-40%, bez znamiennej statystycznie poprawy przeżycia po 8 latach
TAM x 2-3 lata → AI x 2-3 lata	IES ¹⁰ ABCSG-8 ¹¹ GABG/ARNO95 ¹¹ ITA ¹² BIG 1-98 ⁴	Metaanaliza badań, w których TAM zmieniono na AI (IES/ABCSG/ARNO95/ITA) wykazała bezwzględną poprawę 6-letniego DFS o 3,5% (SE 1,1%, $p < 0,001$) i poprawę przeżycia po 6 latach o 2,2% (SE 1,0%, $p = 0,004$) ⁶
AI x 2 lata → TAM x 3 lata	BIG 1-98 ⁴	Brak różnicy w DFS (iloraz zagrożeń 0,96, 95% PU od -0,76 do 1,21) i przeżyciu całkowitym (iloraz zagrożeń 0,90, 95% PU 0,65-1,24) dla Let x 2- → TAM x 3 w porównaniu z Let x 5

AI – inhibitor aromatazy; DFS – przeżycie bez objawów nowotworu; EBCTCG – Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group; ER – receptor estrogenowy; Let – letrozol; SE – błąd standardowy; TAM – tamoksyfen.

może być wykładnikiem ich oporności na działanie hormonów. Teoria ta opiera się na spostrzeżeniu, że w liniach komórek nowotworowych z ekspresją receptora estrogenowego hodowanych w obecności estrogeny dochodzi do indukcji ekspresji receptora progesteronowego, co sugeruje, że utrata receptora progesteronowego może być markerem zaburzenia czynności szlaku przekazywania sygnałów receptora dla estrogeny. Kolejne badania przedkliniczne potwierdziły, że utrata receptora progesteronowego następuje w wyniku wymiany sygnałów między szlakami receptora estrogenowego a szlakami receptora czynników wzrostu. Z tego powodu niektórzy autorzy przypuszczają, że nowotwory posiadające receptory estrogenowe i pozbawione ekspresji receptorów progesteronowych mogą być wybiórczo odporne na działanie SERM, lepiej natomiast odpowiadają na leki przeciwdziałające wpływom estrogeny, takie jak inhibitory aromatazy.³⁶ Wstępne dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących inhibitorów aromatazy potwierdzają słuszność tej hipotezy. Według lokalnej oceny patomorfologicznej uczestniczki badania ATAC chore na raka wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i jednocześnie pozbawionego receptorów progesteronowych odniosły większą korzyść z wstępnego leczenia anastrozolem niż z leczenia tamoksyfenem w porównaniu z chorymi na nowotwór z ekspresją obu

rodzajów receptorów (iloraz zagrożeń dla przeżycia bez objawów nowotworu [disease-free survival; DFS] wyniósł 0,43, gdy rak zawierał receptory estrogenowe i był pozbawiony receptorów progesteronowych w porównaniu do 0,84 dla raków z ekspresją obu rodzajów receptorów).³² Wstępna ocena wyników badania ABCSG-8/ARNO-95 wykazała, że w porównaniu z kontynuacją leczenia tamoksyfenem zastosowanie anastrozolu po 2-letnim podawaniu tamoksyfenu w grupie chorych na raka z ekspresją receptorów estrogenowych i pozbawionego receptorów progesteronowych skutkowało wyraźniejszym zmniejszeniem ryzyka nawrotu od obserwowanego w grupie chorych na raka z ekspresją obu rodzajów nowotworów (iloraz zagrożeń dla DFS wyniósł 0,42, gdy rak zawierał receptory estrogenowe i był pozbawiony receptorów progesteronowych, 95% przedział ufności [PU] 0,19-0,92 w porównaniu z 0,66 dla raków z ekspresją obu rodzajów receptorów, 95% PU 0,46-0,93).¹¹ Analiza wyników tego badania wykazała możliwość poprawy 10-letniego DFS dzięki uzupełnieniu 2-letniego leczenia tamoksyfenem podaniem inhibitora aromatazy u chorych na raka posiadających receptory estrogenowe i progesteronowe oraz zastosowaniu monoterapii inhibitorem aromatazy u chorych na raka z ekspresją receptorów estrogenowych i pozbawionego receptorów progesteronowych.³⁷

TABELA 2

Potencjalne markery biologiczne ułatwiające dobór adiuwantowej hormonoterapii u kobiet po menopauzie

Marker biologiczny	Dowody naukowe	Komentarz
Związane z guzem		
Receptor estrogenowy	Tendencja do większego proporcjonalnego ograniczenia nawrotów i umieralności w odpowiedzi na 5-letnie leczenie tamoksyfemem w porównaniu z grupą nieleczoną wśród kobiet z nasiloną ekspresją ER (≥ 100 fmol/mg metodą LBA) w porównaniu do chorych z mniejszą ekspresją (> 100 fmol/mg metodą LBA) ¹⁴	Centralny przegląd dostępnych preparatów tkankowych z badań ATAC i BIG 1-98 nie wykazał korzystniejszego wpływu rozpoczęcia leczenia AI w porównaniu z TAM zgodnie z ilościową ekspresją ER ocenianą metodą IHC ^{15•,16••}
Receptor progesteronowy	Analiza ATAC wykazała większą korzyść z leczenia anastrozolem chorych na raka ER+/PR- w porównaniu z chorymi na raka ER+/PR+ (na podstawie oceny miejscowego zaawansowania nowotworu) ¹⁷	Centralny przegląd dostępnych preparatów tkankowych z badań ATAC i BIG 1-98 nie potwierdził korzystniejszego wpływu rozpoczęcia leczenia od AI u chorych na raka ER+/PR- ^{15•,16••} Najnowszy przegląd EBCTCG ujawnia zbliżone korzyści u leczonych tamoksyfemem i nieleczonych chorych na raka ER+/PR+ i ER+/PR- ¹⁸
HER-2	Badania poświęcone neoadiuwantowej hormonoterapii wykazały częstszą odpowiedź na leczenie AI niż na leczenie tamoksyfemem u chorych na raka HER-2+ (P024, EGFR i/lub HER-2+ i ER+ 88 vs 21%, $p=0,0004$) ¹⁹ (IMPACT, HER-2+ 58 vs 22%, $p=0,18$) ²⁰	Centralny przegląd dostępnych preparatów tkankowych z badań ATAC i BIG 1-98 nie potwierdził korzystniejszego wpływu rozpoczęcia leczenia od AI u chorych na raka ER+/HER-2+ ^{15•,21}
Ki-67	Centralny przegląd Ki-67 w BIG 1-98 wykazał tendencję do korzystniejszego wpływu wstępnego leczenia letrozolem u chorych na raka z dużą ekspresją Ki-67 ($> 11\%$ metodą IHC) niż u chorych na raka z małą ekspresją Ki-67 ($\leq 11\%$) [DFS HR [HighKi-67: Let.TAM] 0,53 vs [LowKi-67: Let.TAM] 0,81; interakcja $p=0,09$] ^{22••}	Nieplanowana analiza podgrup. Poszukiwanie potwierdzenia w innych badaniach oceniających AI
OncotypeDX	W badaniu potwierdzającym wartość OncotypeDX stwierdzono gorsze wyniki leczenia wyłączenie tamoksyfemem chorych na raka z dużą lub średnią wartością RS, ER+ i bez przerzutów w węzłach chłonnych ²³	Analiza OncotypeDX w podgrupie chorych na raka ER+ uczestniczących w badaniu ATAC, które nie otrzymały chemioterapii, potwierdziła gorsze wyniki wstępnego leczenia anastrozolem chorych na raka o dużej lub średniej wartości RS, nie stwierdzono natomiast korzystniejszego wpływu anastrozolu w porównaniu z wpływem tamoksyfenu w zależności od wartości RS ²⁴
Związane z gospodarzem		
CYP2D6	W wielu retrospektywnych badaniach obserwowano, że występowanie SNP CYP2D6 ograniczało metabolizm tamoksyfenu i pogarszało wyniki leczenia w porównaniu z uzyskiwanymi u chorych z prawidłowym genotypem (przegląd w Dezentje i wsp. ^{25••})	Nie przeprowadzono badań prospektywnych
CYP19A1	SNP genu aromatazy (CYP19A1) towarzyszyły częstsze odpowiedzi i wydłużenie TTP wśród chorych na raka z przerzutami leczonych AI, ²⁸ które odpowiedziały na neoadiuwantowe leczenie AI ²⁹	W dwóch retrospektywnych badaniach oceniających leczenie uzupełniające nie stwierdzono zależności między genotypem CYP2D6 a wynikami leczenia tamoksyfemem chorych na raka piersi ^{26,27}
Działania niepożądane wywołane leczeniem	Towarzyszące leczeniu objawy naczynioruchowe lub ze strony stawów po 3 miesiącach leczenia AI lub TAM zmniejszały ryzyko nawrotu raka w badaniu ATAC. ^{30••} Uderzenia gorąca towarzyszące początkowemu leczeniu tamoksyfemem zmniejszały częstość nawrotów raka piersi; ^{31•}	Nie przeprowadzono badań prospektywnych. Niejasny mechanizm działania i zależności od przestrzegania leczenia

AI – inhibitor aromatazy; CYP19A1 – cytochrom P450 19A1; CYP2D6 – cytochrom P450 2D6; ER – receptor estrogenowy; HER-2 – receptor 2 ludzkiego czynnika wzrostu naskórka; IHC – badania immunohistochemiczne; LBA – test wiązania liganda; Let – letrozol; PR – receptor progesteronowy; RS – punktacja w skali nawrotu; TAM – tamoksyfen; TTP – czas do wystąpienia progresji nowotworu.

Przeprowadzona niedawno w ośrodku centralnym analiza dostępnych biopłatów guzów pochodzących od uczestniczek badań ATAC, BIG 1-98 i TEAM nie potwierdziła wyraźnie korzystnego wpływu monoterapii inhibitorem aromatazy w porównaniu do wyłącznego leczenia tamoksyfenem, zależnie od stanu receptorów progesteronowych.^{15••,16••,38} Te dodatkowe badania potwierdziły rokownicze znaczenie ekspresji receptorów progesteronowych, wykrywanej metodą IHC, ponieważ u kobiet na raka cechującego się słabszym barwieniem w kierunku receptora progesteronowego prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu było większe, niezależnie od tego, czy otrzymywały wstępnie inhibitor aromatazy, czy były leczone wyłącznie tamoksyfenem.

RECEPTOR 2 LUDZKIEGO NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

Oznaczanie ekspresji receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (human epidermal growth factor receptor-2; HER-2) jest rutynowo wykorzystywane w praktyce klinicznej podczas doboru chorych do uzupełniającego leczenia trastuzumabem. Nie wiadomo, czy współistnienie ekspresji HER-2 u chorych na raka posiadającego receptory estrogenowe można uznać za marker skuteczności leczenia tamoksyfenem. Podczas randomizowanego badania Gruppo Universitario Napoletano-1 (GUN-1), porównującego skuteczność podawanego adiuwantowo tamoksyfenu z działaniem placebo, retrospektywne poszukiwania HER-2 metodą IHC wykazały, że u chorych na raka cechującego się ekspresją zarówno receptorów estrogenowych, jak i HER-2, uzupełniające leczenie tamoksyfenem może wywierać szkodliwy wpływ,³⁹ choć w innych badaniach nie potwierdzono tego spostrzeżenia.⁴⁰⁻⁴²

Dane pochodzące z badań oceniających neoadiuwantową hormonoterapię przemawiają za tym, że inhibitory aromatazy mogą być szczególnie skuteczne u kobiet po menopauzie chorych na raka z łączną ekspresją receptorów estrogenowych i HER-2. Podczas badania P024 wśród chorych na raka ze współistnieniem ekspresji receptora estrogenowego i receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor; EGFR) i/lub HER-2 uzyskano znaczącą odpowiedź terapeutyczną wynoszącą 88% po leczeniu letrozolem w porównaniu z wynoszącą 21% odpowiedzią na leczenie tamoksyfenem ($p=0,0004$).¹⁹ Również w badaniu IMPACT stwierdzono tendencję do poprawy odsetka odpowiedzi na anastrozol w porównaniu do tamoksyfenu u chorych na raka z nadekspresją HER-2 (58% wśród leczonych anastrozolem w porównaniu do 22% wśród leczonych wyłącznie tamoksyfenem, $p=0,19$). Znaczenie tych spostrzeżeń w praktyce klinicznej budzi wątpliwości, nie wiadomo bowiem, czy uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej na neoadiuwantową hormonoterapię jest wiarygodną namiastką markera długotrwałej skuteczno-

ści leczenia.^{43,44} Przeprowadzony w ośrodku centralnym przegląd wyników badań ATAC i BIG 1-98 ujawnił, że nowotwory z jednoczesną ekspresją receptorów estrogenowych i HER-2 cechuje większe prawdopodobieństwo nawrotu, przy czym nie wykazano wyraźnej korzyści wynikającej z zastosowania inhibitorów aromatazy w porównaniu z obserwowaną po leczeniu tamoksyfenem w zależności od stanu HER-2.^{15••,21}

Ki-67

W posiadających receptory estrogenowe rakach piersi we wczesnym stopniu zaawansowania nasilenie rozplemu jest ważnym markerem pozwalającym przewidzieć wynik leczenia tamoksyfenem.⁴⁵ Za pomocą znakowania przeciwciał przeciw antygenowi Ki-67 można wyróżnić luminalne podtypy raka B i A cechujące się odpowiednio dużym i małym nasileniem rozplemu, jeśli badania są wykonywane łącznie ze standardową oceną ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER-2 podczas badania histopatologicznego.⁴⁶ W badaniu BIG 1-98 analizę Ki-67 przeprowadzono w ośrodku centralnym w podgrupie liczącej ponad 2900 chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej wstępnie letrozolem lub do grupy leczonej tamoksyfenem.^{22••} Wykorzystując w tej podgrupie medianę wartości znakowania Ki-67 (11%) jako wartość graniczną, chorym na nowotwory, w których potwierdzono występowanie receptorów estrogenowych i dużych stężeń Ki-67, leczenie letrozolem przyniosło większą korzyść niż chorym na raka zawierającego receptory estrogenowe i małe stężenia Ki-67 (iloraz zagrożeń DFS dla wysokiej ekspresji Ki-67 0,53 w porównaniu z 0,81 dla małej ekspresji Ki-67). Formalne badanie heterogenego wpływu leczenia ujawniło tendencję do uzyskania znamienności statystycznej ($p=0,09$). Co ciekawe, analiza Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) wykazała nawet większą skuteczność leczenia letrozolem u chorych na raka cechującego się bardzo dużymi stężeniami Ki-67, wykrywanymi metodą znakowania przeciwciałami. Chociaż Ki-67 wydaje się obiecującym markerem ułatwiającym dobór leczenia, jego przydatność wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach z niezależnym zestawem danych. Poważne wątpliwości budzi też wiarygodność oceny Ki-67 w poszczególnych badaniach oraz stabilność wartości odcinającej wykorzystywanej podczas decydowania o strategii uzupełniającej hormonoterapii.⁴⁷

ONCOTYPEDX

OncotypeDX (Genomic Health Inc.) to test oparty na ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (qRT-PCR) z użyciem 21 genów, który można wykorzystywać w celu przewidywania ryzyka nawrotu raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego

i bez przerzutów w węzłach chłonnych po leczeniu tamoksyfenem.²³ Poza ekspresją receptora estrogenowego i HER-2 uwzględnia on także kilka transkryptów mRNA związanych z rozplemem komórek, co również pozwala ocenić prawdopodobieństwo nawrotu. Podobnie jak w odniesieniu do innych dostępnych na rynku metod oceny profilów ekspresji paneli genów u chorych na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, przydatność rokownicza tego testu zależy głównie od ulepszenia ilościowej oceny proliferacji w nowotworach posiadających receptory estrogenowe.⁴⁸ Spodziewano się, że OncotypeDX może być biologicznym markerem różnej skuteczności leczenia, podobnym do Ki-67 w badaniu BIG 1-98. Wstępna ocena preparatów tkankowych, pochodzących od 1238 uczestniczek badania ATAC poddanych chemioterapii, potwierdziła, że OncotypeDX jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym ryzyko pojawienia się przerzutów odległych u kobiet leczonych adiuwantowo zarówno anastrozolem, jak i tamoksyfenem. Nie wydaje się jednak, by skuteczność anastrozolu była uzależniona od przynależności do grupy obciążonej nawrotem nowotworu.²⁴ Trzeba zwrócić uwagę, że kilka chorych włączonych do tej serii należało do populacji obciążonej dużymi prawdopodobieństwem nawrotu, co mogło ograniczyć zdolność wykrywania za pomocą OncotypeDX różnych skutków leczenia w poszczególnych grupach ryzyka.

CYTOCHROM P450 2D6

Tamoksyfen jest prolekiem podlegającym intensywnym przemianom metabolicznym w wątrobie, w wyniku których powstaje szereg aktywnych biologicznie związków pochodnych. Niedawno wykryto 4-hydroksy-N-desmetyltamoksyfen (endoksyfen), silnie działający metabolit utworzony w wyniku hydroksylacji N-desmetyltamoksyfenu przez cytochrom P450 2D6 (*CYP2D6*).⁴⁹ Istnieje wiele dziedzicznych wariantów genu *CYP2D6* wytwarzających enzym mało aktywny lub pozbawiony aktywności. Po odkryciu endoksyfenu w wielu badaniach oceniano związek między genotypem *CYP2D6* a wynikami leczenia tamoksyfenem chorych na raka piersi (ich przegląd przedstawili Dezentje i wsp.²⁵).

Jedną z najczęstszych odmian cechujących się minimalną aktywnością enzymatyczną jest *CYP2D6* *4 (1846 glicyna>alanina), występujący wśród osób rasy kaukaskiej z częstością sięgającą 20%.²⁵ Goetz i wsp.⁵⁰ analizowali genotyp *CYP2D6* w preparatach tkankowych nowotworu lub komórkach błony śluzowej policzka uzyskanych od podgrupy uczestniczek badania NCTG 98-30-02. Podczas tego badania kobiety po menopauzie chore na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego przydzielono losowo do grupy leczonej przez 5 lat tamoksyfenem lub do grupy otrzymującej przez 5 lat tamoksyfen wraz z fluoksymeteronem. Wśród chorych źle metabolizujących

TABELA 3

Powszechnie przepisywane inhibitory *CYP2D6*, których powinny unikać kobiety leczone tamoksyfenem (źródło: COBRA⁵¹)

Inhibitory <i>CYP2D6</i>		Dobrze tolerowane leki przeciwdepresyjne
O silnym działaniu	O umiarkowanym działaniu	
Fluoksetyna	Duloksetyna	Wenlafaksyna
Paroksetyna	Difenhydramina	Cytalopram
Chinidyna	Tioryzadyna	Escyitalopram
Bupropion	Amiodaron	Sertralina
	Cymetydyna	

Oszacowano, że 80% inhibitorów *CYP2D6*, mających znaczenie kliniczne, to leki przeciwdepresyjne. W trzeciej kolumnie przedstawiono wybrane leki przeciwdepresyjne, które nie wpływają na czynność enzymatyczną *CYP2D6* i można je bezpiecznie zapisywać chorym leczonym tamoksyfenem.

cych (homozygot *CYP2D6* *4/*4) prawdopodobieństwo występowania uderzeń gorąca podczas leczenia tamoksyfenem było mniejsze, natomiast prawdopodobieństwo nawrotu większe niż wśród chorych cechujących się umiarkowanym lub dobrym metabolizmem (odpowiednio heterozygoty *CYP2D6* *4/*wt* i homozygoty *CYP2D6* *wt/wt*). Niektóre leki, takie jak paroksetyna i fluoksetyna, hamują aktywność *CYP2D6* (tab. 3).⁵¹

Goetz i wsp.⁵² rozszerzyli analizę, uwzględniając w niej przyjmowane jednocześnie inne leki metabolizowane przez układ *CYP2D6*. Stwierdzili, że u chorych źle metabolizujących tamoksyfen z powodu zarówno dziedzicznego genotypu *CYP2D6*, jak i jednoczesnego leczenia inhibitorami *CYP2D6*, przeżycie bez nawrotu nowotworu jest znacząco krótsze. W innych badaniach, oceniających leczenie uzupełniające,⁵³ przerzuty nowotworu⁵⁴ oraz pierwotne działania zapobiegawcze,⁵⁵ potwierdzono słuszność hipotezy, według której kobiety cechujące się odmianami genotypu *CYP2D6* nie metabolizują tamoksyfenu, a wyniki ich leczenia są gorsze. Badania te prowadzono z udziałem niewielkich grup chorych, nie można było również ustalić zależności między genotypem *CYP2D6* a stężeniami endoksyfenu w surowicy ani odległymi wynikami leczenia tamoksyfenem. Ponadto w innych podobnie zaprojektowanych badaniach nie potwierdzono zależności między genotypem *CYP2D6* a przeżyciem bez objawów nowotworu po uzupełnianym leczeniu tamoksyfenem.^{26,27} Podczas ASCO Annual Meeting w 2009 r. dwa zespoły badawcze przedstawiły sprzeczne wyniki dotyczące wpływu równoległego przyjmowania inhibitora *CYP2D6* na odległe wyniki leczenia tamoksyfenem. Korzystając z danych zgłoszonych do amerykańskiej bazy skarg medycznych i farmaceutycznych, Aubert i wsp.⁵⁶ stwierdzili, że wśród kobiet z pierwotnie rozpoznany rakiem piersi, którym zalecono przyjmowanie tamoksyfenu i jednocześnie inhibitora *CYP2D6*, prawdopodobieństwo zgłoszenia skargi

z powodu nawrotu nowotworu było 1,92 razy większe (95% PU 1,33-2,76, $p < 0,001$) niż wśród kobiet, którym nie przepisano inhibitora CYP2D6 (nawroty w ciągu 2 lat u 14,0 vs 7,5%). Autorzy tego badania nie przedstawili jednak wyjściowej charakterystyki nowotworu, a przyjęta przez nich definicja nawrotu raka może się przyczynić do błędnej interpretacji wyników. Natomiast Dezentje i wsp.⁵⁷ założyli podobny projekt badania, łączący dane Dutch Breast Cancer Registry z informacjami pochodzącymi z narodowych rejestrów patologicznych i farmaceutycznej bazy danych. Wśród 1990 kobiet z pierwotnie rozpoznany rakiem piersi, którym w ciągu 12 lat zalecono przyjmowanie tamoksyfenu, tylko 215 (10,8%) stosowało jednocześnie inhibitor CYP2D6. Nie wpłynęło to na skrócenie czasu przeżycia bez zdarzeń związanych z rakiem piersi (iloraz zagrożeń 0,95, 95% PU 0,60-1,50).

Wykorzystując dane pochodzące z badania Goetza dotyczące ryzyka nawrotu nowotworu w ciągu roku u chorych z genotypem świadczącym o złym metabolizowaniu (CYP2D6 *4/*4) oraz dane z poświęconego leczeniu uzupełniającego badania BIG 1-98, Punglia i wsp.⁵⁸ stworzyli matematyczny model symulujący skuteczność podawanego wstępnie letrozolu w porównaniu ze skutecznością tamoksyfenu, w zależności od genotypu CYP2D6. Wyniki tej analizy wykazały, że 5-letnie DFS kobiet z prawidłowym genotypem CYP2D6 (wt/wt) było zbliżone lub nawet lepsze po leczeniu tamoksyfenem niż po leczeniu letrozolem.⁵⁸ W opublikowanym na łamach *Journal of the National Cancer Institute* komentarzu redakcyjnym do tego doniesienia Hayes i wsp.⁵⁹ z Consortium on Breast Cancer Pharmacogenetics (COBRA) zalecają ostrożność w wykorzystywaniu tych spostrzeżeń w praktyce klinicznej i odradzają rutynowe wykonywanie testów oceniających genotyp CYP2D6 u wszystkich chorych przed planowanym leczeniem tamoksyfenem.

Goetz i wsp. przedstawili niedawno wyniki wewnętrznego badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w ramach badania ABCSG-8.⁶⁰ Stwierdzili, że wśród chorych źle metabolizujących (genotyp CYP2D6 *4/*4), leczonych tamoksyfenem przez 5 lat, prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu było 3,8 razy większe w porównaniu z obserwowanym wśród kobiet dobrze metabolizujących (genotyp CYP2D6 wt/wt) (ryzyko względne [relative risk; RR] 3,8, 95% PU 1,27-11,55, $p=0,017$).⁶⁰ Natomiast kobiety źle metabolizujące tamoksyfen, które były nim leczone przez 2 lata, a przez kolejne 3 lata przyjmowały anastrozol, nie były obciążone zwiększonym ryzykiem nawrotu raka piersi (RR 1,02, 95% PU 0,21-4,83, $p=0,985$). Dane te są ograniczone, ale potwierdzają słuszność założenia, że chore źle metabolizujące tamoksyfen powinny być leczone inhibitorem aromatazy.

W 2006 r. Food and Drug Administration dołączyła do informacji zamieszczonych na opakowaniu tamoksyfenu wiadomość o dostępności testów określających

genotyp CYP2D6 i ostrzeżenie o możliwej zależności między genotypem a skutecznością leczenia. Na podstawie dostępnych obecnie dowodów przeprowadzenie takich badań powinno się rozważać u kobiet po menopauzie, u których planuje się zastosowanie tamoksyfenu. Wydaje się słuszne unikanie podawania tamoksyfenu kobietom z genotypem świadczącym o jego złym metabolizowaniu (CYP2D6 *4/*4) i alternatywne leczenie ich inhibitorem aromatazy. Sytuacja jest bardziej złożona u kobiet przed menopauzą oraz u kobiet po menopauzie z genotypem powodującym umiarkowane metabolizowanie (CYP2D6 *4/wt), ponieważ zależność ze skutecznością leczenia tamoksyfenem jest u nich mniej wyraźna. Ponadto, istnieją też inne dziedziczące się odmiany CYP2D6, występujące częściej w populacjach ras innych niż kaukaska. Wszystkie kobiety otrzymujące tamoksyfen należy przynajmniej powiadomić o konieczności unikania jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP2D6, jeśli można je zastąpić innymi lekami.

CYTOCHROM P450 19A1

Jeszcze mniej wiadomo o wpływie farmakogenetyki na aktywność inhibitorów aromatazy. W genie kodującym aromatazę (CYP19A1) występuje wiele dziedzicznych polimorfizmów zmniejszających wyjściową aktywność enzymu. Colomer i wsp.²⁸ podali, że występowaniu halotypu rs4646, polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism; SNP) w nieulegającym translacji regionie przy 3' końcu genu CYP19A1, towarzyszyło wydłużenie czasu do pojawienia się progresji nowotworu (time to progression; TTP) u kobiet po menopauzie leczonych inhibitorem aromatazy w porównaniu z czasem obserwowanym u kobiet z prawidłowym genotypem (mediana TTP 17,2 vs 6,4 miesiąca, $p=0,02$). Inny zespół hiszpańskich badaczy stworzył model oparty na czterech różnych SNP CYP19A1, pozwalający przewidzieć ultrasonograficzną odpowiedź na 4-miesięczne uzupełniające leczenie letrozolem z dokładnością wynoszącą 76%.²⁹ Obecnie nie zaleca się wykonywania w praktyce klinicznej badań oceniających polimorfizm CYP19A1, brakuje bowiem danych mówiących o wpływie SNP CYP19A1 na przeżycie odległe kobiet leczonych adiuwantowo inhibitorami aromatazy.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE WYWOŁANE LECZENIEM

Podobnie jak pojawienie się wysypki skórnej jest korzystnym czynnikiem przepowiadającym odpowiedź u chorych na raka okrężnicy,⁶¹ nowotwory narządów głowy i szyi⁶² oraz raka płuca,⁶³ leczonych przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi bezpośrednio przeciw EGFR, zgromadzone niedawno dowody świadczą, że wywołane przez leczenie objawy mogą być wyrazem skuteczności adiuwantowej hormonoterapii u chorych

na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania. Cuzick i wsp.^{30••} przeanalizowali retrospektywnie występowanie uderzeń gorąca i bólów stawów, zgłaszane podczas wizyty po 3 miesiącach obserwacji przez uczestniczki badania ATAC. Chore przydzielone losowo do grupy anastrozolu lub grupy tamoksyfenu, które zgłaszały objawy naczynioruchowe (iloraz zagrożeń 0,84, 95% PU 0,71-1,00, $p=0,04$) lub bóle stawów (iloraz zagrożeń 0,60, 95% PU 0,50-0,72; $p < 0,0001$) cechowały się mniejszym prawdopodobieństwem nawrotu raka piersi niż chore, u których te objawy nie występowały. Nasilenie obserwowanego wpływu, wyrażonego zmniejszeniem częstości nawrotów raka piersi, było podobne, niezależnie od włączenia do grupy anastrozolu lub grupy tamoksyfenu. W ocenionej retrospektywnie grupie 854 kobiet otrzymujących adiuwantowo tamoksyfen krócej niż 4 lata po ustaleniu rozpoznania raka piersi po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 7,3 roku, wśród chorych zgłaszających uderzenia gorąca ryzyko nawrotu nowotworu było również mniejsze niż wśród kobiet, które nie obserwowały tego objawu (12,9 vs 21%, $p=0,01$).^{31•}

Jest zbyt wcześnie, by na podstawie przedstawionych danych przyjąć, że pojawiające się wkrótce po rozpoczęciu leczenia jego działania niepożądane można uznać za objaw aktywności przeciwnowotworowej. Chociaż u chorych z genotypem *CYP2D6* wpływającym na gorszy metabolizm prawdopodobieństwo występowania uderzeń gorąca w odpowiedzi na leczenie tamoksyfenem jest mniejsze,^{50,64} istnieją też inne mało dotąd poznane czynniki, wpływające na skuteczność leczenia. Jeszcze mniej wiadomo, dlaczego u kobiet występują objawy ze strony stawów podczas leczenia inhibitorami aromatazy. Kobiety po menopauzie, które nie uczestniczą w badaniach klinicznych, prawdopodobnie znacznie częściej odczuwają dokuczliwe dolegliwości stawowe niż opisywano to we wcześniejszych badaniach klinicznych o kluczowym znaczeniu.⁶⁵ W codziennej praktyce klinicznej częste jest również nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy.^{66,67} Niewykluczone, że uczestniczki tych badań, które nie zgłaszały działań niepożądanych leczenia, mogły nie

przestrzegać w pełni zasad stosowania hormonoterapii, co tłumaczyłoby odmienne wyniki leczenia w zależności od jego toksyczności.

PODSUMOWANIE

Obecnie są dostępne wyniki oceny skuteczności leczenia inhibitorami aromatazy w porównaniu do uzupełniającej hormonoterapii opartej na innych lekach uzyskane u blisko 60 000 kobiet uczestniczących w badaniach klinicznych (tab. 1). Na podstawie tych danych włączenie inhibitora aromatazy wydaje się nieznacznie zmniejszać ryzyko nawrotu nowotworu, jednocześnie minimalnie, jeśli w ogóle, poprawiając przeżycie całkowite, w porównaniu z obserwowanym po 5-letniej monoterapii tamoksyfenem. Uwzględniając czynniki zależne od nowotworu i od chorego (tab. 2), można wyodrębnić chore, którym leczenie inhibitorami aromatazy najprawdopodobniej przyniesie w przyszłości korzyść. Obecnie jednak brakuje wiarygodnych narzędzi klinicznych rzeczywiście przydatnych w doborze leczenia. Wydaje się słuszne rozważenie wykorzystania badań określających genotyp *CYP2D6*, jeśli tylko są one dostępne, u kobiet po menopauzie przed planowaną monoterapią tamoksyfenem, choć nie wiadomo, czy nie powinno się unikać jej stosowania u kobiet z genotypem odpowiadającym za umiarkowany metabolizm (*CYP2D6* *4/*wt*). Mimo usilnych poszukiwań wiarygodnych biologicznych markerów przepowiadających w obecnej praktyce klinicznej wybór i czas leczenia inhibitorem aromatazy bardziej zależy od uwzględnienia ryzyka nawrotu nowotworu w ciągu roku oraz indywidualnych przeciwwskazań do zastosowania tamoksyfenu niż od udowodnionej przewagi skuteczności inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, November 2009; 21 (6): 491-498, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca żadnych produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, et al. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet* 1983; 2:450.

2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. 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 cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.

4 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. *Cancer Res* 2009;69 (2_Meeting Abstracts):13.

5 Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen ex-

mestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res* 2009;69 (2_Meeting Abstracts):15.

6 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. *Cancer Res* 2009;69 (2_Meeting Abstracts):12.

7 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;97:1262–1271.
- 8 Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965–1971.
- Podobnie jak w badaniu Gossa i wsp.⁷ potwierdzono, że ilościowa ocena receptorów estrogenowych i progesteronowych nie ułatwia zrozumienia różnic w przewadze skuteczności leczenia inhibitorem aromatazy nad tamoksyfenem.
- 9 Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845–1853.
- Obszerny przegląd aktualnych markerów biologicznych, wykorzystywanych we wszystkich aspektach doboru leczenia u chorych na raka piersi.
- 10 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 Engl J Med* 2004;350:1081–1092.
- 11 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.
- 12 Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer* 2007;109:1060–1067.
- 13 Seruga B, Tannock IF. Up-front use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer: the emperor has no clothes. *J Clin Oncol* 2009;27:840–842.
- Komentarz do wielu ważnych zagadnień związanych z powszechnym zastosowaniem inhibitorów aromatazy w leczeniu wstępnym.
- 14 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–1467.
- 15 Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059–1065.
- Przeprowadzona w ośrodku centralnym histopatologiczna ocena wyników badania ATAC odrzuca wstępną hipotezę o odmiennym wyniku leczenia chorych na raki z receptorami estrogenowymi i pozbawione receptorów androgenowych.
- 16 Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846–3852.
- Podobnie jak w badaniu Dowsetta i wsp.¹⁵ ilościowa ocena receptorów estrogenowych i progesteronowych nie pozwala wyjaśnić większej skuteczności inhibitorów aromatazy w porównaniu ze skutecznością tamoksyfenu.
- 17 Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: a hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005;23:7512–7517.
- 18 Peto R. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106 (Suppl 1).
- 19 Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808–3816.
- 20 Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108–5116.
- 21 Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:23–28.
- 22 Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569–5575.
- Pierwsze badanie sugerujące możliwość zastosowania Ki-67 do wyłonienia chorych, u których prawdopodobieństwo skuteczności inhibitorów aromatazy jest większe.
- 23 Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–2826.
- 24 Dowsett M, Cuzick J, Wales C, et al. Risk of distant recurrence using oncotype DX in postmenopausal primary breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Cancer Res* 2009;69 (2_Meeting Abstracts):53.
- 25 Dezentje VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:15–21.
- Krytyczna ocena retrospektywnych badań analizujących zależność między genotypem *CYP2D6* a wynikiem leczenia tamoksyfenem.
- 26 Nowell SA, Ahn J, Rae JM, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:249–258.
- 27 Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:R7.
- 28 Colomer R, Monzo M, Tusquets I, et al. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:811–816.
- 29 Lopez-Guerrero JA, Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano AL, et al. Corroboration of polymorphisms in the aromatase (*CYP19A1*) gene with response to neoadjuvant therapy with letrozole in postmenopausal women with stages II-II ER/PgR-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (18_suppl):602.
- 30 Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:1143–1148.
- Analiza danych pochodzących z badania ATAC, na podstawie której założono występowanie związku między wczesnymi działaniami niepożądanymi leczenia a poprawą wyników stosowania inhibitorów aromatazy lub tamoksyfenu.
- 31 Mortimer J, Flatt S, Parker B, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:421–426.
- Nieplanowana analiza wyników badania kohortowego potwierdzająca słuszność założenia, że uderzenia gorąca towarzyszące leczeniu tamoksyfenem mogą przemawiać za uzyskaniem lepszego wyniku terapii.
- 32 Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131–2139.
- 33 Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23 (16 suppl):510.
- 34 Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:8019–8026.
- Wszelchstronny przegląd aktualnych markerów biologicznych wykorzystywanych we wszystkich aspektach doboru metody leczenia u chorych na raka piersi.
- 35 Horowitz KB, McGuire WL. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science* 1975;189:726–727.
- 36 Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7721–7735.
- 37 Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, et al. The impact of tumor progesterone receptor status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a decision analysis. *Cancer* 2006;106:2576–2582.
- 38 Bartlett J, Brookes C, Billingham L, et al. A prospectively planned pathology study within the TEAM trial confirms that progesterone receptor expression is prognostic but is not predictive for differential response to exemestane versus tamoxifen. *Cancer Res* 2009;69 (2_Meeting Abstracts):81.
- 39 De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1039–1046.
- 40 Ryden L, Landberg G, Stal O, et al. HER2 status in hormone receptor positive premenopausal primary breast cancer adds prognostic, but not tamoxifen treatment predictive, information. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:351–357.
- 41 Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3471–3479.
- 42 Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3376–3384.
- 43 Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167–170.
- 44 Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380–1388.

- 45 Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;25:1239–1246.
- 46 Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–750.
- 47 Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol* 2005;16:1723–1739.
- 48 Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14:5158–5165.
- 49 Johnson MD, Zuo H, Lee KH, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:151–159.
- 50 Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23:9312–9318.
- 51 COBRA. Drug interactions with tamoxifen: a guide for breast cancer patients and physicians. 2009 [cited 2009 June 3]; Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/COBRA/TamoxifenGuide.pdf>.
- 52 Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:113–121.
- 53 Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25:5187–5193.
- 54 Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3837–3845.
- 55 Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, et al. Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian Tamoxifen Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3708–3709; author reply 9.
- 56 Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2009;27(18s):abstr CRA508.
- 57 Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Oncol* 2009;27(18s):abstr CRA509.
- 58 Punglia RS, Burstein HJ, Winer EP, Weeks JC. Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:642–648.
- Matematyczna symulacja oparta na danych Goetza i wsp.,⁵² wykazująca jednakową lub mniejszą skuteczność inhibitorów aromatazy w porównaniu ze skutecznością tamoksyfenu u chorych z genotypem *CYP2D6* odpowiedzialnym za lepszy metabolizm.
- 59 Hayes DF, Stearns V, Rae J, Flockhart D. A model citizen? Is tamoxifen more effective than aromatase inhibitors if we pick the right patients? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:610–613.
- 60 Goetz M, Ames M, Gnani M, et al. Pharmacogenetic (CYP2D6) and gene expression profiles (HOXB13/IL17BR and molecular grade index) for prediction of adjuvant endocrine therapy benefit in the ABCSG 8 trial. 2009;69 (2_MeetingAbstracts):57.
- 61 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–345.
- 62 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–1127.
- 63 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–1531.
- 64 Lynn Henry N, Rae JM, Li L, et al. Association between CYP2D6 genotype and tamoxifen-induced hot flashes in a prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2009 [Epub ahead of print].
- 65 Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3877–3883.
- 66 Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:556–562.
- 67 Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:602–606.