

HORMONÁLNÍ LÉČBA ČASNÉHO KARCINOMU PRSU

Jindřich Fínek, Luboš Holubec jr, Lucie Elgrová

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN v Plzni

Hormonální léčba představuje účinnou léčbu karcinomu prsu, a to jak neoadjuvantní, adjuvantní, tak léčbu pokročilého onemocnění.

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální léčba, inhibitory atomatázy.

HORMONAL TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER

Hormonal therapy is a potent breast cancer treatment in both neoadjuvant and adjuvant form as well as in the treatment of advanced disease.

Key words: breast cancer, hormonal treatment, aromatase inhibitors.

V roce 1836 pozoroval Sir Astley Cooper, jak se pokročilý karcinom prsu mění v průběhu menstruačního cyklu ženy. V roce 1890 pak zvažoval T. Beatson, chirurg z Glasgow, možnost ovlivnit nádor prsu odstraněním vaječníků, neboť hledal podobnosti mezi kojícím prsem a prsem s nádorem. Vypozoroval, že kastrace může ovlivnit nejenom laktaci, ale také nádorové onemocnění prsu. Provedl u nemocné oboustrannou ovariectomii a nádor odpověděl, i když tato nemocná zanedlouho zemřela. Onemocnění druhé pacientky na odstranění vaječníků neodpovědělo, a teprve v léčbě dalších nemocných Beatson prokázal, že přibližně 25 % nádorů prsu odpovídá na odstranění obou vaječníků. V polovině minulého století se prokázalo, že oboustranné odstranění vaječníků u mladých žen snižuje hladiny estrogenů na hodnotu žen v menopauze. Zprvu probíhaly všechny studie s hormonální ablativní léčbou u žen s generalizovaným onemocněním, později, zejména po zavedení tamoxifenu do klinické praxe, se přesunul zájem klinických studií k adjuvantnímu podání (2).

Léčbou časného karcinomu prsu se zabývá každoroční konzenzuální sympozium v St. Gallen, jehož výsledky jsou vždy s onkologickou obcí s napětím očekávány. Panel tohoto sympozia ve svém závěru pro letošní rok rozdělil nemocné s časným karcinomem prsu do třech inovovaných prognostických skupin. Stav axilárních uzlin zůstává jednoznačně nejdůležitějším prognostickým znakem, ovšem nikoliv tak dominantním, že by pouhé postižení 1–3 axilárních uzlin znamenalo automatické zařazení nemocné do nejrizikovější kategorie (high – risk). Tam jsou zařazeny pouze nemocné, které kromě 1–3 pozitivních uzlin mají nádorové onemocnění s HER2/neu overexpresí nebo amplifikací. Stav positivity či negativity hormonálních ER a PgR receptorů přestal být prognostickým kritériem u operovaného časného karcinomu prsu (25).

Stejně tak panel rozdělil nemocné do třech skupin dle predikce možné odpovědi na hormonální léčbu, do skupiny odpovídající na endokrinní léčbu, neodpovídající a do skupiny nemocných s nejasnou odpovědí. Tyto skupiny byly dále rozděleny podle vztahu k menopauze. Faktory, řadící nemocné do skupiny s nejasnou odpovědí k hormonální léčbě jsou: nízký počet buněk s pozitivními steroidními receptory pod 10%, nepřítomnost progesteronových receptorů (nezávisle na expresi estrogenních receptorů a skutečnosti, vedoucí k potenciální necitlivosti k hormonální léčbě, jako jsou HER2/neu overexprese a léčba tamoxifenem) (10).

Vliv estrogenů na prsní tkáň

Estrogeny jsou vysoce potentním mitogenem, zvyšují sekreci růstových hormonů a stimuluji růst prsní tkáně, estrogen je pak neúčinný při absenci hormonů přední hypofýzy.

Stav estrogenních receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PgR) hraje významnou roli jako prognostický faktor karcinomu prsu a indikátor odpovědi k hormonální léčbě.

Allegro prokázal, že stav ER receptorů určuje délku bezpříznakového období (DFI) a jejich pozitivita je spojena s prodloužením času do progresu. Tento vztah je nezávislý na věku, menstruačním stavu ženy, velikosti nádoru, či postižení uzlin a stává se tak nezávislým prognostickým faktorem (12).

Role PgR byla obvykle zkoumána v závislosti na pozitivitě ER receptorů. Pozitivita PgR receptorů byla významnější než ER receptorů v předpovídání času do progresu. Čas do progresu nádorů u nádoru ER + PgR + byl výrazně delší než ER+ PgR-, nebo ER- PgR-. Předpokládá se, že většina nádorů prsu je v počátečních svého vývoje alespoň částečně hormonálně závislá, pak ovšem tuto senzitivitu ztrácí spolu se ztrátou diferenciace. Klinické studie jednoznačně potvrdily, že stav hormonálních receptorů je obecně nezávislým prognostickým faktorem, nejvyšší prognostický význam má ve stadiu II. karcinomu prsu a absence či přítomnost ER a PgR má nejvyšší prognostický význam u nemocných s pozitivními uzlinami.

Amplifikace HER-2 onkoproteinu predikuje rezistenci v hormonální léčbě tamoxifenem,

Tabulka 1. Rozdělení operovaných nemocných s karcinomem prsu do rizikových skupin (10)

Riziková skupina	
nízké riziko	negativní uzliny a všechny následující situace: pT < 2 cm a grade 1 a absence peritumorální vaskulární invaze a bez overexprese či amplifikace genu HER2/ neu a věk vyšší 35 let
střední riziko	negativní uzliny a minimálně jedna z následujících situací: pT > 2 cm nebo grade 2–3 nebo přítomnost peritumorální vaskulární invaze nebo overexprese či amplifikace genu HER2/ neu nebo věk nižší 35 let Pozitivní uzliny (1–3 postižené uzliny) a bez overexprese či amplifikace genu HER2/ neu
vysoké riziko	Pozitivní uzliny (1–3 postižené uzliny) a overexprese či amplifikace genu HER2/ neu Pozitivní uzliny (4 a více postižených uzlin)

a to i u nádorů s pozitivními ER receptory (11, 14, 15, 16, 17).

Ablativní hormonální léčba

Chirurgická oboustranná ovariectomie znamená efektivní prvoliniovou i druholiniovou léčbu karcinomu prsu u premenopauzálních pacientek. Haas prokázal, že celková míra nádorových odpovědí u takto léčených nemocných (jako terapeutický pokus, bez znalosti pozitivitu či negativitu ER a PgR) byla 31% (365 nemocných z 1163) a medián trvání této léčebné odpovědi byl 12 měsíců. Pokud byla ovariectomie prováděna u žen s pozitivními ER receptory, počet léčebných odpovědí stoupl na 55%, nebo s pozitivitou obou receptorů na 78% (3).

Ovariectomie a chemoterapie

Klinické studie prokázaly, že kombinace oboustranné ovariectomie u hormonálně senzitivních nemocných s následnou adjuvantní chemoterapií zvyšuje léčebnou odpověď proti těm, které absolvovaly pouze ovariectomii, ale tato celková odpověď nepřevyšuje odpověď samotné chemoterapie.

Radiační kastrace

Do klinické praxe se radiační kastrace dostala ve při boomu rentgenové terapie ve 20. letech minulého století, a to jako bezpečná léčebná metoda, s výsledky srovnatelnými s chirurgickou léčbou. Jedinou její nevýhodou bylo pozdní nastoupení kastračního efektu, a to za 3 až 5 měsíců po provedeném ozáření. V současné době radiační kastrace ustoupila do pozadí, nejenom pro nástup nových léků (LH-RH analogy), ale zvláště pro obecnou snahu snížit expozici obyvatelstva ionizujícímu záření. Při ozáření vaječníků byla ozařována polovina pánve žen se zdravými orgány, většinou dávkou 12 Gy, aplikovanou ve čtyřech dnech.

Amenorea vzniklá na základě podané chemoterapie

Chemoterapie podaná premenopauzální nemocné mnohdy zapříčiní přechodnou či trvalou amenoreu. Otázkou je, jak se podílí tato amenorea na protinádorové léčbě. Bianco zkoumal vliv amenorey u 221 ženy v premenopauze léčených schématem CMF, chemoterapií indukovanou amenoreu definoval jako amenoreu trvající alespoň 3 měsíce. Byla navozena u 75,1%, tj. u 166 žen. Při mediánu sledování 69 měsíců měly ženy s navozenou amenoreou výrazně prodloužený čas do progresu a tento vliv byl nezávislý na věku, počtu postižených uzlin v axile a velikosti nádoru. Amenorea obvykle nastupuje do dvou až čtyřech měsíců od zahájení chemoterapie u žen

starších 40 let, u žen mladších jsou potřebné dávky vyšší a u žen mladších 30 let, obvykle běžně dávkovaná chemoterapie nenavodí závažnou alteraci menstruačního cyklu (16).

Adrenalektomie a hypofyzektomie

Dříve často prováděné výkony v rámci hormonální ablativní léčby při léčbě generalizovaného onemocnění prsu zcela ztratily svůj význam s novými hormonálními protinádorovými léky (LH-RH analogy, inhibitory aromatázy) a patří do historie (16).

Aditivní hormonální léčba

Aditivní hormonální léčba před vynálezem tamoxifenu znamenala aplikaci vysokých dávek estrogenů, progesteronu, androgenů nebo kortikosteroidů. Byla indikována obvykle bez vyšetření pozitivitu ER a PgR receptorů jako terapeutický pokus. Teprve posléze bylo prokázáno, že její efekt nezávisle na podaném preparátu je nejvyšší u ER a PgR pozitivních receptorů, dále u nemocných, které progredovaly po více než dvou letech od primární léčby, a u nemocných, které nemají závažné viscerální postižení.

Tamoxifen

Podání tamoxifenu schválila FDA v USA v prosinci roku 1977, a to pro léčbu metastatického karcinomu prsu postmenopauzálních žen. Tamoxifen se velice rychle stal lékem volby pro svoji účinnost a bezpečnost s malým množstvím vedlejších účinků. Od této doby se indikace tamoxifenu u hormonálně senzitivních nádorů rozšířila i na ženy premenopauzální, na podání adjuvantní, a ve Spojených státech i jako chemopreventivní agens u žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (2, 3).

Tamoxifen je svojí strukturou podobný dietylstilbestrolu. Jeho funkcí je zablokování vazby estrogenu na PgR, zvýšení produkce inhibičního růstového faktoru TGF beta. Buňky nádoru prsu léčené tamoxifenem se kumulují ve fázi G₀/G₁, což následně vede k zastavení nádorového růstu. Bylo zjištěno, že efekt tamoxifenu je reverzibilní a jeho vliv může být překonán podáním vysoké dávky estrogenu (23).

Toxicita tamoxifenu je velice nízká, objevují se bolesti hlavy, návaly. Nejzávažnějším vedlejším účinkem je zvýšené riziko tromboembolické nemoci, způsobené sníženou hladinou antitrombinu III. Dalším závažným vedlejším účinkem je zvýšené riziko endometriálního karcinomu po dlouhodobém podání tamoxifenu, kdy se toto riziko zvyšuje od 2,5 násobku do šestinásobku běžného rizika neléčené populace. Proběhlo několik studií, které se zabývaly přínosem skrínkového ultrasonografického vyšetření výšky endometriální sliznice u nemocných léčených tamoxifenem,

a tedy snahou o včasnou diagnostiku indukovaného endometriálního karcinomu. Vzhledem k biologické aktivitě tohoto nádoru však nepřinesl tento skrínk delší přežívání nemocných, chování indukovaného endometriálního karcinomu je stejné, jako u karcinomu neindukovaného a nádorové bujení je dlouho omezeno na dutinu děložní s dobrou prognózou.

Rezistence k tamoxifenu

Antiestrogenní léčba tamoxifenem je u flordního nádorového onemocnění účinná dva až pět let, pak se objevuje vůči ní rezistence. Její vznik se vysvětluje převahou agonistického vlivu tamoxifenu, hypersenzitivitou nádorové buňky k slabému estrogennímu vlivu tamoxifenu, snad přes zvýšenou expresi regulačních proteinů závislých na receptorech, mutací receptorů a změnám v regulační kaskádě (MAPK, P13K).

Dávkování tamoxifenu

Doporučená dávka tamoxifenu je 20 mg denně, vzhledem k tomu, že biologický poločas tamoxifenu je 7 dní a biologický poločas jeho aktivního metabolitu čtrnáct dní, nezáleží na tom, zda je dávkován jedenkrát denně 20 mg, či dvakrát denně 10 mg. Ačkoliv byly zkoušeny dávky až 120 mg denně, které velice účinně potlačovaly menstruační cyklus u premenopauzálních žen, nádorová odpověď byla stejná jako u dávky 20 mg.

Tamoxifen u premenopauzálních žen

Dominantní role oboustranné ovariectomie u premenopauzálních žen byla narušena podáním tamoxifenu, kdy se ukázalo, že léčebná odpověď po podání tamoxifenu je shodná, jako po provedení kastrace. Z toho vznikl závěr, že tamoxifen je vhodný jako prvoliniová hormonální léčba jak premenopauzálních tak postmenopauzálních pacientek u hormonálně citlivého karcinomu prsu. Důležité je si uvědomit, že u premenopauzálních žen je léčba tamoxifenem spojena s reaktivně zvýšenými hladinami sérového estradiolu a progesteronu, proto nelze považovat tamoxifen za kontraceptivum, a naopak má fertilizační efekt. K potlačení tohoto efektu s výhodou používá kombinace goserelinu a tamoxifenu (2).

Tamoxifen v adjuvantním podání

Řada studií prokázala efekt tamoxifenu v adjuvantním podání, zejména u postmenopauzálních žen, kdy jeho podání vedlo ke snížení mortality prodloužení doby do progresu a snížení rizika vzniku karcinomu kontralaterálního prsu. Dlouhou dobu nebyla jasná optimální délka podávání tamoxifenu, zprvu se doporučovalo podání jeden rok, pak dva, pak pět, pak do progresu. Jasně doporučení při-

nesly až výsledky studie NSABP B-14 (2001), které neprokázaly benefit z adjuvantního podání tamoxifenu delšího než 5 let.

Progestiny

Progestiny jsou užívány jako megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát u postmenopauzálních žen s metastatickým karcinomem prsu. Pro své vedlejší účinky, tj. slabou glukokortikoidní aktivitu a nabírání váhy nemocnými, jsou ve svém používání opouštěny a léčebně se využívá vysokých dávek megestrolacetátu k léčbě nádorové kachexie.

Estrogeny

Před érou tamoxifenu byl léčebně využíván diethylstilbestrol zejména v léčbě metastatického postižení měkkých tkání. Využívalo se efektu vysokých dávek estrogenu, které mají paradoxně antiestrogenní efekt. V současné době se už klinicky nepoužívá, stejně tak jako podávání testosteronu, kterého se využívalo v léčbě kostních metastáz. Androgeny měly anabolický efekt, stimulovaly erytropoezu, ovšem jeho virilizující účinky byly natolik nepřijemné, že jeho podávání bylo opuštěno.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Byla zkoušena řada nesteroidních analog tamoxifenu – antiestrogenů se snížením agonistickým efektem – droloxifen, toremifen, idoxifen, raloxifen (později se uplatňující v léčbě osteoporózy jako Evista), spadající spolu s tamoxifenem do skupiny SERM (selektivní modulátory estrogenních receptorů), které však povětšinou neprokázaly výhodu před tamoxifenem a jejich další vývoj byl zastaven (idoxifen, droloxifen) (25).

„Čisté“ antiestrogeny

Čisté antiestrogeny reprezentuje fulvestrant. Tento poslední preparát podávaný injekčně 1x měsíčně se uplatňuje v léčbě pokročilého karcinomu prsu po selhání inhibitorů aromatázy.

Fulvestrant neprochází hematoencefalickou bariérou, a proto nezpůsobuje návaly ani nezvyšuje četnost již existujících, nezpůsobuje pocit vaginální suchosti a snížení libida, neovlivňuje váhu nemocných a ani lipidový a kostní metabolismus (26).

Inhibitory aromatázy

V postmenopauze, kdy vyhasíná funkce vaječníků, se estrogeny tvoří zejména periferní aromatizací z androstendionu na estron, který je konvertován na estradiol (4). Aromatáza se nachází v tukové tkáni, játrech, svalech a také epiteliálních buňkách prsní žlázy. Prvním klinicky užívaným inhibitorem aromatázy byl amino-

glutetimid, který však vzhledem ke své nespecifitě vyžadoval podání hydrokortizonu k potlačení zvýšené sekrece ACTH (24). V současné době jsou klinicky využívány inhibitory aromatázy třetí generace, nesteroidní anastrozol a letrozol, steroidní exemestan, a to zejména k léčbě pokročilého onemocnění po selhání tamoxifenu (22). Anastrozol je nesteroidní selektivní inhibitor aromatázy, který je indikován k léčbě metastatického karcinomu prsu u žen v menopauze a k adjuvantní léčbě (6). Byl zkoušen v největší dosud prováděné studii s hormonálním preparátem ATAC, kdy bylo 9366 postmenopauzálních nemocných léčeno adjuvantně ve třech ramenech, v prvním tamoxifenem 20 mg denně, ve druhém anastrozolem 1 mg, ve třetím kombinací obou preparátů. Třetí rameno bylo zastaveno, neboť se prokázalo, že oba dva preparáty jsou kompetitory. V délce přežití bez progresu byl jasně účinnější anastrozol proti tamoxifenem, měl také mnohem méně vedlejších účinků. Podání anastrozolu snížilo riziko recidivy na 0,83, rozdíl v průběhu sledování nemocných narůstal. Celkově znamenalo podání anastrozolu snížení rizika rekurence proti tamoxifenem o 26 % ($p = 0,0002$), vzdálené rekurence o 16 % ($p = 0,06$) a kontralaterální rekurence o 53 % ($p = 0,001$). Vedlejší účinky byly rozdílné, u nemocných léčených anastrozolem se častěji objevovaly bolesti kloubů, svalů a kostní bolesti včetně fraktur, gynekologické a cévní vedlejší účinky byly častější u nemocných léčených tamoxifenem (18).

Tamoxifen a letrozol v adjuvantním podání srovnávala studie BIG 1–98, letrozol prokázal ve svém rameni prodloužení přežití bez progresu onemocnění a zejména přežití bez systémové progresu. Kardiální a cerebrovaskulární příhody byly častější u letrozolu, gynekologické a tromboembolické příhody byly častější u tamoxifenu (9, 19).

V ramenech s inhibitory aromatáz je obecně více kostních komplikací pro absenci pozitivního vlivu tamoxifenu na kostní metabolismus.

Dalším novým možným využitím inhibitorů aromatázy je tzv. switch adjuvance. Nemocné jsou v tomto režimu léčeny standardní protinádorovou léčbou dle rozsahu onemocnění – TNM klasifikace (operací, radioterapií a chemoterapií), po jejím ukončení při pozitivitě steroidních receptů jsou léčeny následně adjuvantně 2–3 roky tamoxifenem. Po této době jsou převedeny na inhibitory aromatázy a pokračují v této léčbě do celkové doby adjuvantní hormonální léčby 5 let (1, 7, 20, 21).

Největší studií potvrzující účinnost switch adjuvance je studie IES 031 s exemestanem – steroidním ireverzibilním inhibitorem aromatázy. Coombes a spol. publikoval výsledky v New England Journal of Medicine v roce 2004 (20). Do studie bylo zahrnuto

4 700 postmenopauzálních ER+ žen s časným karcinomem prsu. U pacientek, kterým se léčba tamoxifenem po 2–3 letech změnila na exemestan, se snížilo riziko nádoru o 32 % ve srovnání s pacientkami, které braly 5 let tamoxifen bez přechodu na exemestan (5, 8). Snížilo se riziko jak lokálních, tak vzdálených metastáz i riziko karcinomu kontralaterálního prsu a to konzistentně ve všech podskupinách pacientek (nezávisle na pozitivitě či negativitě progesteronových receptorů, nezávisle na množství pozitivní uzlin i na tom, zda pacientky dostaly před tím chemoterapii či nikoli). Léčba exemestanem nebyla spojena s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků a celkově byla lépe snášena než 5letá léčba tamoxifenem (včetně snížení výskytu tromboembolií). Mimo to exemestan neměl signifikantní vliv ani na zvýšené riziko vzniku patologických fraktur ani na hladiny lipidů (8).

Boccardo prezentoval výsledky studie ITA, kdy byly nemocné postmenopauzální, s pozitivními axilárními uzlinami, po ukončení standardní onkologické léčby adjuvantně léčeny anastrozolem. Změna tamoxifenu na anastrozol přinesla nižší počet závažných vedlejších účinků a snížilo se riziko rekurence. V podobném stylu proběhly studie ABCSG a ARNO, které potvrdily výsledky Boccardovy studie ITA. Anastrozol snížil riziko vzdálené rekurence o 40 % ($p = 0,0067$), rekurence pak obecně o 41 %, snížilo se riziko rekurence v kontralaterálním prsu. Ve stejném designu byl zkoušen steroidní exemestan, který snížil riziko rekurence o 32 %. Ani v jedné studii se však neprodloužilo přežití nemocných.

Zcela novou indikací je tzv. prodloužená adjuvance (extended adjuvant treatment). Po 5 letech adjuvantní léčby tamoxifenem je nasazen nesteroidní inhibitor aromatázy letrozol po dobu 5 let, celkově je tedy doba adjuvantní hormonální léčby 10 let. Letrozol proti placebu ve studii MA 17 snížil riziko recidivy o 42 %, u žen s pozitivními axilárními uzlinami snížil mortalitu o 39 %. Studie byla však předčasně ukončena, pokračování placebové větve se jevílo jako neetické a těmto nemocným byla nabídnuta léčba letrozolem. Tím nám ale již nikdy tato studie neodpoví na otázku optimální doby adjuvantní hormonální léčby.

LH-RH analogy

Goserelin, buserelin, leuproli a decapetyl byly zkoušeny v léčbě premenopauzálních žen s generalizovaným karcinomem prsu. Způsobují snížení hladin gonadotropinů (FSH, LH), snižují koncentraci pohlavních hormonů a jejich vliv na cílové orgány. Samostatný goserelin měl léčebnou odpověď u pokročilého onemocnění 44,9 %, dnes se využívá k navození přechodného kastrálního efektu u pre-

menopauzálních nemocných v adjuvantním podání, zejména v kombinaci s tamoxifenem. Je dávkován 1x měsíčně 3,6 mg (25).

Závěr

Hormonální léčba karcinomu prsu prožívá nyní bouřlivou renesanci, kterou započal v 70. letech minulého století tamoxifen. Je však indikována pouze u nemocných s pozitivními ER, či PgR, u nemocných s negativní expresí hormonálních receptorů je neúčinná a je chybou ji podávat.

Pro senzitivní nemocné znamená však účinnou jak adjuvantní, tak paliativní léčbu nádorů prsu při zachování kvality života. Tamoxifen pro svoji nízkou cenu stále tvoří standard léčby karcinomu prsu v první linii hormonální léčby, již dlouho ne však zlatý. Byl vytlačen inhibitory aromatázy, které jsou nejenom účinné, ale mají nižší počet závažných vedlejších účinků.

Zůstává stále mnoho otázek otevřených, zatím nevíme, jaká je vskutku optimální doba adjuvantní hormonální léčby? Zdá se, že informace získané při adjuvantní léčbě tamoxifenem jsou nepřenositelné na inhibitory aromatázy. Není zatím jasné, zda by opravdu ablativní hormonální léčba nemohla nahradit adjuvantní chemoterapii jak postmenopauzálních, tak premenopauzálních nemocných s pozitivními steroidními receptory, kde kombinace LH-RH analogů a inhibitoru aromatázy se zatím jeví jako optimální adjuvantní léčba budoucnosti.

Závěry ze St. Gallen 2005 doporučují u postmenopauzálních nemocných, u kterých je indikována adjuvantní hormonální léčba, následující postupy bez jakékoli preference:

1. inhibitor aromatázy (anastrozol, letrozol samostatně po dobu 5 let)
2. tamoxifen po 2–3 roky následovaný inhibitorem aromatázy (exemestan, anastrozol) do celkové doby adjuvantní léčby 5 let
3. po 5 letech tamoxifenu změna na inhibitor aromatázy (letrozol)

Podání samotného tamoxifenu připouští účastníci panelu u níže rizikových nemocných s muskulo-skeletálními komorbiditami či rizikem kardiovaskulárních příhod.

Literatura

1. Coombes RCH, Hall E, Gibbon LJ. Exemestane versus tamoxifen after initial tamoxifen therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
3. Fischer B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529–1542.
4. Hamilton A, Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in second line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 377–384.
5. Paridaens R, Dirix L, Lohrich C, et al. Mature results of randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen in first line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1391–1398.
6. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al. Anastrozol 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. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.
7. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003; Suppl 1: 56, abstrakt.
8. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, et al. The effect of exemestane on serum profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, randomised phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen postmenopausal patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 211–217.
9. Bertelli G, et al. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. *ASCO* 2002, Abstract No 238.
10. Goldhirsch A, Glick JH, Gerber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569–1583.
11. Schwarz MD, Kaufman E, Peshkin BN, et al. Bilateral prophylactic oophorectomy and ovarian cancer screening following BRCA 1/BRCA2 mutation testing. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4034–4041.
12. Gerber J, Ocit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 276–292.
13. Minn AJ, Kang Y, Serganova I, et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest* 2005; 115: 44–55.
14. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926–935.
15. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1967–1972.
16. Hayes D. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast* 2005; 14 (Suppl): S6.
17. Baselga J, Gianni L, Geyer C, et al. Future options with trastuzumab for primary systemic and adjuvant therapy. *Semin Oncol* 2004; 31: 51–57.
18. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
19. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1–98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast Cancer 9th International Conference in St Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurlimann BJ, 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 (Abstrakt). *J Clin Oncol* (Annual Meeting Proceedings) 2003; 23: 511.
20. Coombes RC, Hall E, Gibbon LJ, et al. A randomised 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.
21. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 7.
22. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619–629.
23. Colleoni M, Gerber S, Snyder R, et al. Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (Tam) versus no hormonal treatment for premenopausal women with node-positive (N+), early stage breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. *J Clin Oncol* 2004; 22: 532 (Abstr).
24. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4209–4215.
25. Kleiner P. *Klinická onkologie*, ISBN80-7262-151-3, Galén 2002.
26. Howell A, Robertson JFR, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, Watanabe T, Morris C, Webster A, Di-mery I, Osborne CK. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (9): 1605–1613.