

Rekomendacje • Recommendation

Nowe zalecenia dotyczące leczenia wczesnego raka piersi. Ustalenia IX Międzynarodowej Konferencji w St. Gallen

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz, Jacek Jassem

New guidelines for the treatment of early breast cancer. Recommendations of the 9th International Conference in St. Gallen

Słowa kluczowe: rak piersi, wczesny, leczenie

Key words: breast cancer, early, treatment

Tradycja odbywających się w szwajcarskiej miejscowości St. Gallen konferencji poświęconych uzupełniającemu leczeniu wczesnych postaci raka piersi datuje się od 1978 roku. Spotkania, pierwotnie organizowane co 3 lata, obecnie – ze względu na szybki postęp w onkologii – odbywają się co 2 lata, na zmianę z Europejską Konferencją Raka Piersi. Tegoroczna konferencja w St. Gallen odbyła się w dniach 26-29 stycznia 2005 r. O wielkim zainteresowaniu tym zagadnieniem świadczy stale wzrastająca liczba uczestników konferencji, która w tym roku przekroczyła 4000. Na program tegorocznego spotkania składało się 10 sesji tematycznych, obejmujących wszystkie aspekty związane z zapobieganiem, rozpoznawaniem i leczeniem wczesnego raka piersi, a także sesje plakatowe i satelitarne.

W ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii odnotowano obniżenie o 25% umieralności z powodu raka piersi w porównaniu z rokiem 1970 [1]. Ta tendencja przypisywana jest przede wszystkim rozszerzeniu wskazań do leczenia uzupełniającego a także wprowadzeniu masowych badań przesiewowych z zastosowaniem mammografii. Nadal jednak utrzymuje się wzrost zachorowalności na raka piersi i zjawisko to dotyczy również krajów azjatyckich, w których nowotwór ten dotychczas występował rzadko [2].

Kategorie określające odpowiedź na leczenie hormonalne

Ostatnio podejmowane są badania umożliwiające większą indywidualizację leczenia uzupełniającego. Oczekuje się, że w ten sposób zwiększy się jego skuteczność i zmniejszy ryzyko działań niepożądanych. Najistotniejszym ustale-

niem tegorocznego spotkania jest podkreślenie predykcyjnej roli receptorów steroidowych w doborze chorych do systemowego leczenia uzupełniającego. Wydzielono trzy kategorie chorych w zależności od przewidywanej odpowiedzi na leczenie hormonalne. Kategorię pierwszą stanowią chore z guzem zawierającym receptory steroidowe (HR+), u których można się spodziewać wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie hormonalne. Do kategorii drugiej zaliczono chore bez ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych (HR-), u których nie można oczekiwać odpowiedzi na tę formę leczenia. Ostatnią kategorię stanowią chore, u których odpowiedź na hormonoterapię jest niepewna (HR?). Zaliczono do niej między innymi chore z nadekspresją receptorów HER-2, wysokim potencjałem przerzutowym mierzonym np. liczbą przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, brak receptorów progesteronowych niezależnie od stopnia ekspresji receptorów estrogenowych, wysokie stężenie uPA/PAI, lub wyraźną markerem Ki 67 zwiększoną proliferacją komórek nowotworowych. W tej grupie chorych zaleca się kojarzenie hormonoterapii i chemioterapii. Granica pomiędzy wymienionymi kategoriami chorych jest nieostra i może się zmieniać w zależności od różnych sytuacji klinicznych (np. stanu menopauzalnego).

Czynniki rokownicze i predykcyjne

Po raz pierwszy nadekspresja receptorów HER-2 uznana została nie tylko za czynnik predykcyjny w odniesieniu do leczenia trastuzumabem, ale i za niezależny czynnik pogarszający rokowanie [3]. Równocześnie stwierdzono, że nadal nie ma ostatecznych dowodów na zależność pomiędzy nadekspresją HER-2 a mniejszą korzyścią z leczenia tamoksyfenem [4] lub schematami leczenia nie zawierającymi antracyklin [5]. Uczestnicy panelu podkreślili, że obecnie nie można wskazać optymalnej metody oceniającej ekspresję i amplifikację HER-2. Uznano, że

w celu kwalifikacji do leczenia z udziałem trastuzumabu wystarczająca jest ocena ekspresji metodą immunohistochemiczną, ale dla dokonania wyboru innych metod leczenia systemowego i określenia rokowania konieczne jest zastosowanie metody hybrydyzacji *in situ* (FISH).

Dyskusję wśród członków panelu wzbudziła rokowniczka rola obecności okołoguzowego naciekania naczyń, szczególnie limfatycznych [6-8]. Ostatecznie uznano, że cecha ta jest niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [9], natomiast u chorych z cechą N(+) jej niezależne znaczenie jest niepewne.

Niewątpliwie przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (w tym do węzła wartowniczego) są u chorych na raka piersi najistotniejszym czynnikiem rokowniczym. Z drugiej strony, pomimo kilku badań wskazujących, że także mikroprzerzuty do regionalnych węzłów chłonnych stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy [10, 11], przydatność tej cechy w wyborze leczenia uzupełniającego nie jest jednoznaczna. Ostatecznie uznano, że izolowane komórki nowotworowe lub ich skupiska nieprzekraczające średnicy 0,2 mm nie mają istotnego wpływu na decyzje terapeutyczne.

W odniesieniu do wielkości guza utrzymano ustalenie z poprzedniej konferencji, określające jego średnicę powyżej 2,0 cm w ocenie patomorfologa jako cechę kwalifikującą chorych do grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka. Część uczestników dyskusji proponowała z kolei, aby chore z bardzo małym guzem (<1 cm) i bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, niezależnie od innych czynników rokowniczych, zaliczyć do kategorii o bardzo dobrym rokowaniu [12]. Ustalenie takie odpowiadałoby kryteriom Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego [13]. Ostatecznie decyzję dotyczącą przynależności tej kategorii chorych do odpowiedniej grupy rokowniczej postanowiono uzależnić od spodziewanej odpowiedzi na hormonoterapię [11].

Na podstawie oceny wartości rokowniczej poszczególnych czynników zaproponowano utworzenie trzech kategorii ryzyka, determinujących wybór leczenia uzupełniającego (Tab. I). W kategorii o wysokim prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie hormonalne, do grupy niskiego ryzyka zakwalifikowano chore bez przerzu-

tów do pachowych węzłów chłonnych, z guzem o średnicy nie przekraczającej 2 cm, niskim stopniu zróżnicowania nowotworu (G1), bez cech okołoguzowego naciekania naczyń (przede wszystkim limfatycznych), bez ekspresji receptorów HER-2 i w wieku powyżej 34 lat. Brak przerzutów do węzłów chłonnych, przy obecności co najmniej jednej niekorzystnej cechy rokowniczej, kwalifikuje chorą do grupy pośredniego ryzyka. Do tej grupy zaszeregowano również chore z przerzutami do 1-3 pachowych węzłów chłonnych, ale bez ekspresji receptora HER-2. Ostatnią grupę stanowią chore o wysokim ryzyku, u których, niezależnie od innych cech rokowniczych obecne są przerzuty do co najmniej 4 węzłów chłonnych przy równoczesnej ekspresji HER-2.

Rak śródprzewodowy piersi

W porównaniu z wytycznymi poprzedniej konferencji w St. Gallen niewiele zmieniło się w podejściu do leczenia śródprzewodowego raka piersi (DCIS). W określaniu rokowania nadal brane są pod uwagę wielkość zmiany i margines wycięcia, stopień zróżnicowania, ekspresja receptorów steroidowych oraz wiek chorej. Wyniki najnowszych badań wskazują, że u chorych na DCIS z dodatnimi receptorami steroidowymi zastosowanie tamoksyfenu poprawia wyniki leczenia, natomiast u chorych bez ekspresji receptorów nie ma wskazań do jego stosowania [14]. Wykonywanie biopsji węzła wartowniczego nie jest rutynowo zalecane u chorych z DCIS, ale w niektórych przypadkach jest uzasadnione. Dotyczy to szczególnie sytuacji, w których nie można z całą pewnością wykluczyć inwazyjnego charakteru zmiany, kiedy mikrozwapnienia nie zostały całkowicie usunięte lub przed planowaną amputacją piersi z powodu np. wieloogniskowości zmian [15].

Leczenie miejscowe

Podobnie jak podczas poprzedniej konferencji, niewiele uwagi poświęcono leczeniu miejscowemu. Utrzymuje się nadal tendencja ograniczania zakresu zabiegów operacyjnych przy zagwarantowaniu wysokiego odsetka wyleczeń miejscowych [16]. Dyskutowano także nowe techniki niezwłocznej rekonstrukcji piersi po amputacji z za-

Tab. I. Kategorie ryzyka

Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko
N(0) i równocześnie wszystkie pozostałe cechy: pT≤2 cm, G1, brak naciekania naczyń, HER2 (-), wiek ≥35 lat	N(0) i równocześnie co najmniej jedna z cech: pT> 2 cm lub G2-3, lub naciekanie naczyń, lub HER2 (+), lub wiek<35 lat	1-3 N(+) i równocześnie co najmniej jedna z cech: naciekanie naczyń lub HER2 (+) lub niezależnie od innych cech 4 lub więcej N(+)
	1-3 N(+) i wszystkie pozostałe: brak naciekania naczyń, HER2 (-)	

Objaśnienia: N(0) – brak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych
HER2 (-) – brak ekspresji receptora HER2
HER2 (+) – nadekspresja receptor HER2

chowaniem brodawki, w połączeniu ze śródoperacyjną radioterapią [17].

Podczas konferencji przedstawiono uaktualnione wyniki trzech największych badań dotyczących roli radioterapii w uzupełnieniu amputacji u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu [18, 19]. W połączonej analizie dwóch badań duńskich, po 15 latach, w podgrupie chorych z przerzutami do 1-3 pachowych węzłów chłonnych zastosowanie radioterapii zmniejszało ryzyko wznowy miejscowo-regionalnej w stopniu większym niż w grupie chorych z przerzutami do co najmniej 4 węzłów [18]. W obu podgrupach obserwowano także znamienne wydłużenie czasu przeżycia. Korzystny wpływ radioterapii na czas przeżycia obserwowano także w badaniu kanadyjskim, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 20 lat [19]. Wyniki te nie spowodowały jednak zmiany dotychczasowych zaleceń, według których wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii jest zajęcie przerzutami co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych. W najbliższym czasie rozpoczyna się międzynarodowe badanie kliniczne (SUPREMO), obejmujące chore o pośrednich czynnikach ryzyka (przerzuty do 1-3 pachowych węzłów chłonnych). Jego wyniki mogą jednoznacznie określić wskazania do uzupełniającego napromieniania w tej grupie.

Na podstawie dużego badania EORTC [20] podkreślono konieczność podwyższenia dawki promieniowania na łożę po usuniętym guzie (*boost*) u młodych kobiet leczonych z zachowaniem piersi. Z *boostu* można natomiast zrezygnować u chorych powyżej 65. roku życia, pod warunkiem, że guz usunięto z odpowiednim marginesem [20, 21]. Niestandardowe formy radioterapii, w tym schematy przyspieszonego lub częściowego napromieniania powinny być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych. W przypadku sekwencyjnego stosowania chemio- i radioterapii, zaleca się stosowanie w pierwszej kolejności chemioterapii. Nie potwierdziły się natomiast wcześniejsze przypuszczenia o nasileniu objawów niepożądanych radioterapii w przypadku jednoczesowego stosowania tamoksyfenu [22, 23].

Systemowe leczenie uzupełniające

Zgodnie z przyjętymi zaleceniami, wyłączone uzupełniające leczenie hormonalne może być stosowane jedynie u chorych z silną ekspresją receptorów steroidowych. W nowoutworzonej kategorii chorych o niepewnej odpowiedzi na hormonoterapię zaleca się kojarzenie chemio- i hormonoterapii, przy czym metody powinny być stosowane sekwencyjnie.

Dotychczas hormonoterapia u kobiet przed menopauzą z dodatnimi receptorami steroidowymi obejmowała kastrację (lub supresję farmakologiczną jajników) albo podawanie tamoksyfenu [24-26]. Obecnie wiadomo, że skojarzenie tamoksyfenu z supresją farmakologiczną jajników jest w tej grupie chorych równie skuteczne jak chemioterapia schematem CMF [27, 28]. Nieskuteczne, a nawet niekorzystne jest stosowanie tamoksyfenu w uzupełnieniu chemioterapii u chorych z ujemnymi receptorami steroidowymi [29]. Szczególny problem, z uwagi na nieko-

rzystne rokowanie, stanowią chore bardzo młode (do 34 lat) [30]. Pomimo braku dowodów z badań klinicznych, w grupie tej rozważana jest chemioterapia uzupełniona supresją farmakologiczną jajników (jeśli nie doszło do kastracji w przebiegu chemioterapii) i tamoksyfenem. Wiele zagadnień dotyczących leczenia hormonalnego pozostaje nadal nierozstrzygniętych. Nieznany jest na przykład czas utrzymywania supresji farmakologicznej. Na ogół zaleca się obecnie okres 2-3 lat, przy czym wydaje się, że im wyższe jest ryzyko nawrotu choroby, tym okres ten powinien być dłuższy. Podkreślono, że być może w przyszłości chore te będą kandydatkami do kontynuowania terapii hormonalnej z udziałem inhibitorów aromatazy, przy jednoczesnym utrzymaniu supresji jajników. Wydaje się również, że u chorych z nadekspresją receptorów HER-2 należy utrzymać supresję jajników przez cały okres leczenia tamoksyfenem [31]. Toczące się badania kliniczne (SOFT, TEXT, PERCHE) najprawdopodobniej przyniosą odpowiedzi dotyczące optymalnego leczenia chorych przed menopauzą.

W odniesieniu do kobiet po menopauzie, u których istnieją wskazania do hormonoterapii, największe kontrowersje związane są z rolą i sposobem podawania inhibitorów aromatazy (IA). Opublikowane ostatnio badania, w których preparaty te stosowano przez pięć lat lub po ukończeniu terapii tamoksyfenem, wskazują na ich wyższość nad leczeniem wyłącznie tamoksyfenem przede wszystkim w odniesieniu do czasu do nawrotu [32-37]. W żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań nie stwierdzono natomiast, w odniesieniu do ogółu chorych, wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem inhibitorów aromatazy, co może być związane ze zbyt krótkim czasem obserwacji. W tej sytuacji w wyborze hormonalnego leczenia należy także uwzględnić profil objawów niepożądanych poszczególnych preparatów. W odróżnieniu od tamoksyfenu inhibitory aromatazy nie zwiększają ryzyka chorób zatorowo-zakrzepowych lub raka trzonu macicy, ale ich stosowanie związane jest z nasileniem incydentów sercowo-naczyniowych, złamań kości i bólów stawowo-mięśniowych. Istotnym ograniczeniem jest także wysoki koszt leczenia inhibitorami aromatazy. Zespół redagujący zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego nie podjął ostatecznej decyzji określającej wskazania do stosowania inhibitorów aromatazy, pozostawiając wybór chorej i jej lekarzowi. W przypadku wskazań do chemioterapii i inhibitorów aromatazy wydaje się, że metody te, podobnie jak w przypadku tamoksyfenu, powinny być stosowane sekwencyjnie.

Wyniki najnowszych badań wskazują, że im wyższy jest stopień ekspresji receptorów steroidowych, tym mniejsza jest korzyść z uzupełniającej chemioterapii. Wydaje się jednak, że chore z dodatnimi receptorami steroidowymi i wysokim ryzykiem odnoszą korzyść z dołączenia chemioterapii do leczenia hormonalnego [38], (Tab. II). W takich przypadkach stosowanie zbyt intensywnej chemioterapii, na przykład typu *dose-dense* lub zawierającej taksoidy, nie poprawia wyników leczenia w porównaniu z leczeniem standardowym. W grupie tej podobnie jak u chorych o ujemnych receptorach steroidowych i po-

Tab. II. Propozycje leczenia uzupełniającego w zależności od kategorii ryzyka i przewidywanej odpowiedzi na leczenie hormonalne

	HR (+)	HR (?)	HR (-)
Niskie ryzyko	Ht [bez leczenia]	Ht [bez leczenia]	Bez leczenia
Pośrednie ryzyko	Wyłącznie Ht lub Cht→Ht [Cht + Ht]	Cht→Ht [Cht + Ht]	Cht
Wysokie ryzyko	Cht→Ht [Cht + Ht]	Cht→Ht [Cht + Ht]	Cht

Objaśnienia: HR (+) – guz z dodatnimi receptorami steroidowymi
 HR (?) – o wątpliwych receptorach steroidowych
 HR (-) – o ujemnych receptorach steroidowych
 Ht – hormonoterapia
 Cht – chemioterapia
 Cht→Ht – leczenie sekwencyjne
 [] – alternatywna forma leczenia równoczesnego, dotyczy przede wszystkim chorych ze wskazaniami do podawania chemioterapii i analogów LHRH

średnim ryzyku, proponuje się schematy oparte na antracyklinach (AC, FEC, FAC), natomiast u chorych z cechą N(+) można rozważyć zastosowanie taksoidów. Podkreślano, że chemioterapia nie powinna rozpoczynać się później niż w ciągu 3-4 tygodni od leczenia operacyjnego.

Podsumowanie

Najistotniejszym przesłaniem tegorocznej konferencji w St. Gallen było zwiększenie nacisku na wybór leczenia uzupełniającego na podstawie czynników predykcyjnych, a nie, jak w poprzednich latach, czynników ryzyka. Zdecydowano, że o zakwalifikowaniu chorych do jednej z trzech kategorii leczenia uzupełniającego decyduje przewidywana odpowiedź na leczenie hormonalne.

Drugą istotną zmianą było wyróżnienie trzech grup ryzyka, przy czym obecność przerzutów do pachowych węzłów chłonnych nie oznacza zawsze zaszeregowania chorych do grupy wysokiego ryzyka. Ponadto nadekspresję receptora HER-2 i obecność okołoguzowych nacieków w naczyniach, u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, uznano za niekorzystny czynnik rokowniczy.

Wyniki badań ostatnich lat wskazują na coraz większe znaczenie czynników molekularnych w celowanym leczeniu chorych na nowotwory. Podczas konferencji w St. Gallen nie były jeszcze znane wyniki badań dotyczących skuteczności monoklonalnego przeciwciała, trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu chorych z nadekspresją HER-2, po raz pierwszy zaprezentowano je bowiem podczas konferencji ASCO w maju 2005 roku [39, 40]. Ich wyniki jednoznacznie wskazują, że trastuzumab pozwala znacznie wydłużyć czas do nawrotu choroby. Równocześnie, ze względu na krótki czas obserwacji, wiele pytań dotyczących optymalnego sposobu leczenia uzupełniającego z udziałem trastuzumabu pozostaje nadal bez odpowiedzi. Należy się jednak spodziewać, że w najbliższym czasie lek ten stanie się częścią uzupełniającego leczenia chorych z nadekspresją receptora HER-2.

Pełny tekst zaleceń konferencji w St. Gallen został opublikowany na łamach *Annals of Oncology* [41]. Jubileuszowa, X konferencja odbędzie się w dniach 14-17 marca 2007 r.

Dr med. Marzena Welnicka-Jaśkiewicz
 Klinika Onkologii i Radioterapii AM
 ul. Dębinki 7
 80-211 Gdańsk

Piśmiennictwo

- Peto R. Early Breast Cancer Trialists' Group – updated results from September 2000 worldwide overview. *Eur J Cancer* 2000; 36: supl. 5, 47.
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-8.
- Ross JS, Fletcher JA, Linette GP i wsp. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8: 307-25.
- Shou J, Massarweh S, Osborne CK i wsp. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926-35.
- Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ i wsp. HER-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1141-51.
- Kato T, Kameoka S, Kimura T i wsp. The combination of angiogenesis and blood vessels invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 1900-8.
- Hasebe T, Sasaki S, Imoto S i wsp. Histological characteristics of tumor in vessels and lymph nodes are significant predictors of progression of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol* 2004; 35: 298-308.
- Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K i wsp. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240: 306-12.
- de Mascarel I, Bonichon F, Durand M i wsp. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998; 34: 58-65.
- Cserini G, Gregori D, Merletti F i wsp. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-52.
- Colleoni M, Rotmensz N, Perruzzotti G i wsp. Size of breast metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1379-89.
- Wood WC, Anderson M, Lyles RH i wsp. Can we select which patients with small breast cancers should receive adjuvant chemotherapy? *Ann Surg* 2002; 235: 859-62.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D i wsp. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-78.
- Roka S, Rudas M, Taucher S i wsp. High nuclear grade and negative receptor are significant risk factors for recurrence in DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 243-7.
- Veronesi P, Intra M, Vento AR i wsp. Sentinel lymph nodes for localized DCIS? *Breast* 2005; 14: supl. S7.
- Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. *Breast* 2005; 14: supl. S7-S8.
- Petit JY. Nipple sparing mastectomy in association with intraoperative radiotherapy: a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast* 2005; 14: (supl.) S8.
- Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with 4 or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *ESTRO 2004* (abstr. 33)
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ i wsp. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-26.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P i wsp. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.

21. Harris EE, Solin LJ. Treatment of early-stage breast cancer in elderly women. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 48-52.
22. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT i wsp. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 11-6.
23. Ahn PH, Vu HT, Lannin D i wsp. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23: 17-23.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
26. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 67-71.
27. Pritchard K. Adjuvant endocrine therapies for pre/perimenopausal women. *Breast* 2005; 14: S9.
28. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD i wsp. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 23: 173601750.
29. Colleoni M, Gelber S, Snyder R i wsp. 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 (abst.).
30. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G i wsp. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 44-51.
31. Love RR, Duc NB, Havighurst TC i wsp. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 453-7.
32. Howell A, Cuzick J, Baum M i wsp. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
33. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H i wsp. BIG-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). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 511.
34. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D i wsp. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4209-15.
35. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D i wsp. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 6-7.
36. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M i wsp. On behalf of the ABCSG & the GABG: 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.
37. Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802.
38. Albain K, Barlow W, O'Malley F i wsp. Mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup 0100 (INT-0100, SWOG-8814): Concurrent (CAFT) vs sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) vs T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer. *Proc SABCs* 2004, abstr. 37.
39. Ramond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 353: 1673-84.
40. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Sci M i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
41. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i wsp. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.

Otrzymano i przyjęto do druku: 28 października 2005 r.