

Hormonioterapia Adjuvante em Câncer de Mama

Adjuvant Hormonal Treatment in Breast Cancer

Pedro Emanuel Rubini Liedke *

Resumo

O tratamento hormonal adjuvante desta neoplasia baseia-se na expressão de receptores hormonais para estrogênio e progesterona, bem como no estatus menstrual da pacientes. Em mulheres pré-menopáusicas a ablação ovariana (AO) ainda não tem o seu papel bem definido e o tratamento com tamoxifeno consiste na terapêutica padrão. O uso de inibidores da aromatase (IA), por sua vez, está em investigação neste grupo de pacientes. Nas mulheres pós-menopáusicas, o uso do tamoxifeno continua sendo um tratamento aceito, porém os IA têm se apresentado, em diferentes formas de uso em relação ao tamoxifeno, como alternativas de tratamento. Este artigo, revisa as principais evidências de tratamento hormonal adjuvante em câncer de mama.

Palavras-chave

Câncer de Mama, Hormonioterapia, Tamoxifeno, Inibidores da Aromatase

Abstract

The adjuvant hormonal treatment in breast cancer is based on the expression of hormonal receptors for estrogen and progesterone, as well as in status menstrual of the patients. In women daily pre-menopausal the ovarian ablation (OA) not yet has its clear-cut paper and the treatment with tamoxifen consists of the therapeutical standard. The use of the aromatase inhibitors (AI), in turn, is in inquiry in this group of patients. In the menopausal women, the use of the tamoxifeno continues being an accepted treatment, however AI them if they have presented, in different forms of use in relation to the tamoxifen, as alternative of treatment. This article, to review the main evidences of adjuvant hormonal treatment in breast cancer.

Key words

Breast cancer, hormonal treatment, tamoxifen, aromatase inhibitors

O câncer de mama feminino é a neoplasia maligna de maior incidência no Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde e do INCA [1]. A estimativa de novos casos para o ano de 2006 foi de 48930, levando a uma incidência de quase 52 novos casos por 100000 habitantes no país. O câncer de mama também é a neoplasia mais incidente em mulheres em todas as regiões do País e Distrito Federal, com exceção da região norte, onde a neoplasia de colo uterino ainda domina o cenário.

A alta taxa de recorrência e mortalidade nas duas décadas após o diagnóstico e a ressecção do câncer de mama precoce tem levado à constante pesquisa de novas opções terapêuticas que aumentem a sobrevida livre de doença e sobrevida global destas pacientes.

Neste artigo, visamos revisar as principais evidências em relação ao tratamento hormonal adjuvante em pacientes com câncer de mama precoce (estágio clínico I-III) ressecado (Tabela 1).

Tabela 1

Níveis de evidência
1 Estudo randomizado controlado ou meta-análise
2a Estudo controlado, porém sem randomização
2b Estudo de coorte ou caso-controle
2c Séries múltiplas ou experimentos não controlados
3 Opiniões de autoridades, consenso de experts, relatos de caso, estudos descritivos

RESPOSTA AO TRATAMENTO HORMONAL

Conforme o último Consenso Internacional para Tratamento do Câncer de Mama Precoce, realizado em 2005 [2], a resposta do câncer de mama à hormonioterapia foi classificado em três categorias (nível de evidência 3):

1 - *Resposta Endócrina*: quando as células tumorais apresentam expressividade para receptores hormonais esteroidais

* Oncologista Clínico do Grupo Oncore, Porto Alegre, RS. Oncologista Clínico da Oncologia Centenário, São Leopoldo, RS. Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

(estrogênio e progesterona);

2- *Resposta Endócrina Incerta*: quando há alguma expressão de receptores hormonais, porém esta é quantitativamente ou qualitativamente baixa;

3- *Resposta Endócrina Ausente*: quando não há expressão de receptores hormonais pelas células do tumor.

A classificação dos tumores em uma destas categorias possibilita a decisão de utilizar hormonioterapia isolada, combinada com quimioterapia ou apenas quimioterapia no tratamento das pacientes.

A resposta incerta está associada à baixa expressividade de receptores hormonais (< 10%), ausência de receptores de progesterona independentemente dos receptores de estrogênio, fatores que podem aumentar a resistência ao tratamento hormonal (como expressão aumentada de HER2/*neu*), grande número de linfonodos comprometidos, níveis altos de ativador de plasminogênio tipo uroquinase/ativador inibidor de plasminogênio tipo 1 (uPA/PAI-1) ou marcadores de proliferação aumentados.

HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE EM MULHERES PRÉ-MENOPÁUSICAS

Ablação Ovariana

A utilização da terapia com ablação ovariana tem sido realizada há mais de um século para tratamento do câncer de mama [3]. A ablação ovariana (AO) pode ser realizada tanto de forma permanente, através da ooforectomia cirúrgica e da ablação por radioterapia, quanto de forma temporária através do uso de análogos do LHRH por períodos que podem variar de 18 meses até 5 anos [4, 5]. Dados da meta-análise realizada pela *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) de 2000, que avaliou estudos contendo, juntos, mais de 8000 pacientes com menos de 50 anos de idade e com receptores de estrogênio positivos ou desconhecidos, demonstram que a AO apresenta reduções absolutas de 4,3% e 3,2% na recidiva e na mortalidade, respectivamente, após 15 anos de seguimento, quando comparadas à cirurgia da mama apenas [6] (nível de evidência 1).

Diverso estudo tem demonstrado equivalência da AO à quimioterapia com regimes contendo ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil (CMF), tanto em casos de axila positiva [7], quanto em pacientes com axila negativa [4, 8] (nível de evidência 1). A adição de tamoxifeno ao uso de análogo LHRH tem demonstrado resultados variáveis quando comparado com quimioterapia isolada [9-11]. Ainda não há dados publicados de estudos que tenham utilizado AO conjuntamente com inibidores da aromatase, apesar destes já estarem em andamento [12].

Quanto ao uso sequencial de quimioterapia e AO com LHRH, os estudos não têm apresentado resultados estatisticamente significativos, apesar de esta abordagem ser recomendada como uma possibilidade para pacientes com menos de 40 anos, devido a uma tendência a benefício demonstrada pela meta-análise do EBCTCG [2, 4-6] (nível de evidência 3). Os regimes de quimioterapia utilizados nestes estudos foram, em sua maioria, CMF e ciclofosfamida, doxorubicina e fluorouracil (CAF) [4, 5].

Tamoxifeno

O uso adjuvante de tamoxifeno em pacientes com expressão de receptores hormonais claramente reduz a recorrência e a mortalidade independentemente da idade e estadiamento axilar [6, 13]. O uso de tamoxifeno pelo período de 5 anos leva a um ganho absoluto, em 15 anos, de 11,3 % em termos de redução de recorrência e de 9,3 % em redução de mortalidade

[6] (nível de evidência 1). Os benefícios também são independentes do uso de quimioterapia (Tabela 2) [6]. Não há benefício do uso do tamoxifeno por período superior a 5 anos, podendo, inclusive, haver piora na sobrevida livre de doença e na sobrevida global [14].

Nos casos em que houver uso de quimioterapia adjuvante além do tamoxifeno, um estudo, publicado na forma de *abstract*, demonstrou uma piora na sobrevida livre de doença e na sobrevida global quando usados concomitantemente, ao invés de sequencialmente (*Hazard Ratio* de 1,2 e 1,12, respectivamente, para o uso concomitante) [15] (nível de evidência 1). As evidências existentes não demonstram interação do tamoxifeno com tratamento radioterápico adjuvante, independentemente se usados em conjunto ou seqüência [16-18] (nível de evidência 2c).

Tabela 2
Benefícios Absolutos do Tamoxifeno na Redução da Recorrência em 5 anos, Conforme Idade, Uso de Quimioterapia e Presença de Linfonodos Axilares [6]

Idade	< 50 anos (3074 mulheres, 32% com linfonodos positivos) RRA 9,7%	> 50 anos (7312 mulheres, 29% com linfonodos positivos) RRA 12,3%
Quimioterapia	Sem quimioterapia (7056 mulheres, 19% com linfonodos positivos) RRA 11,9%	Com quimioterapia (3330 mulheres, 53% com linfonodos positivos) RRA 10,6%
Estado Linfonodal	Linfonodos Negativos (7244 mulheres) RRA 9,1%	Linfonodos Positivos (3126 pacientes) RRA 16,1%

RRA - Redução do risco absoluto em 5 anos

Inibidores da Aromatase

Devido ao seu mecanismo de ação, os inibidores da aromatase (IA) não possuem efeito em mulheres com produção hormonal ovariana. No caso de mulheres com menopausa induzida por quimioterapia, um relato de 45 casos do Royal Marsden Hospital sugere que os IA possivelmente aumentem a chance destas mulheres retornarem a menstruar, mesmo que elas apresentem confirmação bioquímica de menopausa [19] (nível de evidência 3).

Estudos em mulheres pré-menopáusicas comparando o uso de tamoxifeno com o uso de tamoxifeno associado à LHRH e com o do inibidor da aromatase examestano associado à LHRH, com ou sem quimioterapia, estão em fase de recrutamento de pacientes [12].

HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS

Tamoxifeno

O uso do tamoxifeno como terapêutica hormonal adjuvante ainda é aceito como um tratamento padrão e largamente utilizado em nosso meio, apesar das evidências crescentes dos benefícios dos inibidores da aromatase em mulheres pós-menopáusicas. Isto se deve a questões de custo-efetividade, perfil de toxicidade e grande conhecimento dos benefícios e malefícios em longo prazo [2]. Conforme descrito na Tabela 2, os efeitos do tamoxifeno são independentes da idade, uso de quimioterapia ou estado linfonodal (nível de evidência 1)[6].

Inibidores da Aromatase

Os inibidores da aromatase bloqueiam o processo enzimático adrenal responsável pela síntese de estrógeno, levando a uma supressão de 98% do estrógeno circulante nas mulheres pós-menopáusicas [20]. Esta classe de medicamentos tem sido utilizada de forma isolada, desde o início do tratamento, ou seqüencialmente ao tamoxifeno, com resultados importantes em termos de redução de recidiva e, recentemente, aumento de sobrevida global das pacientes (Tabela 3) [21-31]. Por estas razões, este grupo de medicações foi definitivamente incorporado às recomendações internacionais para tratamento de câncer de mama precoce [2, 32]. Abaixo abordaremos o uso destas medicações conforme a sua forma de uso em relação ao tamoxifeno.

Uso do IA em substituição ao Tamoxifeno

Existem dois grandes estudos randomizados que avaliaram o uso de IA desde o início da terapêutica hormonal adjuvante, em substituição ao tamoxifeno [21, 25]. O primeiro estudo a ser publicado randomizou 9366 pacientes para o uso de anastrozol com placebo, tamoxifeno com placebo ou ambas as medicações [25]. Este último foi precocemente fechado por falta de efetividade em comparação ao braço com tamoxifeno. Na mais recente atualização deste estudo, publicada com 68 meses de seguimento mediano, foi observada uma redução de 26% do risco de recorrência (RRA de 3,7%) após 5 anos de anastrozol em relação ao uso de tamoxifeno [27] (nível de evidência 1). Também foi observada uma redução de câncer de mama contralateral no grupo do anastrozol. Não houve diferença em relação à sobrevida global entre os grupos.

O segundo estudo publicado comparou o uso de letrozol com o de tamoxifeno por 5 anos, versus o início do tratamento com uma destas medicações com a troca para a outra após o período de 2 anos [21]. Na primeira análise de todos os 8028 pacientes (a qual foi realizada antes das trocas de tratamento), feita com um seguimento mediano de 25,8 meses, o grupo do letrozol apresentou um *Hazard Ratio* (HR) de 0,8 para sobrevida livre de doença em relação ao grupo do tamoxifeno (evidência de nível 1). Não houve diferença de sobrevida global entre os grupos. Na publicação mais recente deste estudo, já com seguimento mediano de 51 meses e analisando apenas os grupos de monoterapia (4922 pacientes), o benefício se manteve em termos de sobrevida livre de doença para o grupo do letrozol [22]. Neste estudo, ao contrário do anterior, a incidência de câncer de mama contralateral foi incluída no desfecho de sobrevida livre de doença. Ainda não há dados em relação aos grupos onde houve troca de tratamento após 2 anos.

Em ambos os estudos acima foram incluídas mulheres que realizaram ou não quimioterapia adjuvante (no estudo do letrozol também foi permitida quimioterapia neoadjuvante) e radioterapia. Ambos os estudos incluíram mulheres independentemente do comprometimento axilar.

Uso de IA após 2 a 3 anos de Tamoxifeno

Foram publicados três grandes estudos clínicos utilizando IA de terceira geração (dois com anastrozol e um com examestano) e uma meta-análise abordando a troca de tamoxifeno para IA após 2 a 3 anos do início do tratamento [27-30].

O primeiro dos estudos que utilizou anastrozol foi realizado na Itália e randomizou 448 pacientes após 2 a 3 anos de tamoxifeno para continuar este tratamento ou passar para anastrozol [29]. Este estudo recrutou aproximadamente metade da amostra inicialmente calculada, entretanto os grupos foram bastante similares em suas características basais e a análise foi realizada por intenção de tratar. Após seguimento mediano de 36 meses, o grupo que passou a utilizar anastrozol apresentou um ganho absoluto de 5,8% em termos de sobrevida livre de recorrência ao final de 3 anos. Este estudo não foi planejado para avaliar sobrevida global. O

segundo estudo é, na realidade, uma análise conjunta de dois estudos separados, realizados na Áustria e na Alemanha [27]. Esta análise conjunta foi realizada visando aumentar o poder estatístico da análise, aproveitando a similaridade metodológica e de desfechos entre eles. Nesta análise, dos 3224 pacientes randomizados, 2262 foram randomizados até 6 semanas após o momento da cirurgia e 962 foram randomizados ao longo dos 2 primeiros anos de tamoxifeno. Ao final de 3 anos após a troca de tratamento, o grupo que recebeu anastrozol apresentou um HR de 0,6 para a ocorrência de eventos, com um benefício absoluto de 3,1%.

A avaliação da troca de tamoxifeno para examestano foi estudada em 4742 pacientes em um estudo randomizado que recrutou pacientes que já haviam usado entre 2 e 3 anos de tamoxifeno [28]. Após um seguimento mediano de pouco mais de 30 meses, o grupo que recebeu examestano apresentou um HR de 0,68 para sobrevida livre de doença, com um benefício absoluto de 4,7% em 3 anos. Neste estudo, também não houve diferença na sobrevida global.

A população destes estudos acima relatados incluiu mulheres com linfonodos axilares positivos e negativos (exceto pelo estudo italiano, onde foram incluídas somente mulheres com axila positiva), bem como mulheres que realizaram ou não quimioterapia (no estudo do austriaco/alemão não foi permitida quimioterapia) e radioterapia adjuvantes.

Recentemente, foi publicada uma meta-análise incluindo estes três estudos acima e mais um estudo utilizando o IA aminoglutetimida [30]. O desfecho primário desta análise foi sobrevida livre de eventos, a qual demonstrou um benefício para a troca para IA com um risco relativo (RR) de 0,67. Isto se traduz em um ganho absoluto de 3,8% e em um número necessário tratar para beneficiar 1 paciente (NNT) de 26. A análise de sobrevida global, que neste estudo foi um desfecho secundário, demonstrou um RR de 0,76 para a troca, com um benefício absoluto de 1,2 % e um NNT de 83.

Baseado nestes estudos relatados acima, a troca de tamoxifeno para anastrozol ou examestano após 2 a 3 anos, independentemente do comprometimento linfonodal axilar ou da realização de quimioterapia adjuvante, reduz de forma consistente a recorrência de câncer de mama, apresentando um impacto pequeno, porém significativo, na sobrevida global (evidência de nível 1).

Uso de IA após 5 anos de Tamoxifeno

Existe um estudo que avaliou o uso de letrozol em pacientes que haviam completado entre 4,5 e 6 anos de tamoxifeno adjuvante [23]. Neste estudo, 5187 mulheres foram randomizadas para receber letrozol ou placebo pelo período de 5 anos após completar o tratamento com tamoxifeno. Foram permitidas quimioterapia e radioterapia adjuvantes e 50% das mulheres possuíam linfonodos axilares negativos. Durante a segunda análise intermediária pré-programada e após um seguimento mediano de 2,4 anos, o comitê de monitoramento do estudo recomendou sua interrupção devido a um benefício de sobrevida livre de doença no grupo do letrozol, com um HR de 0,57. Na segunda publicação deste estudo, o ganho absoluto de sobrevida livre de doença em 4 anos foi de 4,6% (nível de evidência 1) [24]. Não foi demonstrado ganho de sobrevida global, porém em uma análise de subgrupo previamente especificada, as pacientes com linfonodos axilares comprometidos (45% no grupo do letrozol e 46% no grupo do tamoxifeno) apresentaram um HR de 0,61 (IC 95% 0,38 - 0,98) para sobrevida. Também houve ganho de sobrevida no subgrupo que utilizou tamoxifeno por mais de 5 anos (HR 0,56; IC 95%, 0,33 - 0,97) em relação aos que utilizaram por período menor.

Outro estudo, publicado na forma de *abstract*, randomizou pacientes para examestano ou placebo após 5 anos de tamoxifeno [31]. Inicialmente este estudo planejava recrutar

3000 pacientes e realizar tratamento por 5 anos, porém com a publicação do estudo do letrozol pós tamoxifeno, a randomização foi precocemente aberta e 344 pacientes do grupo placebo passaram a utilizar examestano. Mesmo assim, na avaliação por intenção de tratamento após 30 meses de seguimento mediano, houve tendência a benefício em termos de sobrevida livre de doença (RR 0,68; $p=0,07$) e significativo aumento estatístico na sobrevida livre de recorrência (RR 0,5; $p=0,03$), com um ganho absoluto de 2% para cada.

Devido à interrupção precoce destes estudos, o tempo ideal de tratamento com IA após 5 anos de tamoxifeno permanece indeterminado.

Tabela 3
Estudos utilizando IA Adjuvante e Benéficos

Estudo	Tratamento	Benefício	Seguimento Mediano
Baum <i>et al</i> ; Howel <i>et al</i> [25, 26]	Anastrozol vs Tamoxifeno	RRA de 3,7% para recorrência	68 meses
Thürlimann <i>et al</i> ; Coates <i>et al</i> [21, 22]	Letrozol vs Tamoxifeno	HR 0,8 para SLD	51 meses
Boccardo <i>et al</i> [29]	Anastrozol após 2-3 anos de Tamoxifeno vs Tamoxifeno	5,8% de aumento na SLD	36 meses
Jakesz <i>et al</i> [27]	Anastrozol após 2 anos de Tamoxifeno vs Tamoxifeno	RRA 3,1% para ocorrência de eventos	36 meses
Coombes <i>et al</i> [28]	Examestano após 2 a 3 anos de Tamoxifeno vs Tamoxifeno	4,7 % ganho de SLD	30 meses
Bria <i>et al</i> [30]	IA após 2 a 3 anos de Tamoxifeno vs Tamoxifeno	3,8% ganho SLE; 1,2% ganho SG	-
Goss <i>et al</i> [23, 24]	Letrozol após 5 anos de Tamoxifeno vs Placebo	4,6 % ganho SLD	2,4 anos
Mamounas <i>et al</i> [31]	Examestano após 5 anos de Tamoxifeno vs Placebo	2% ganho SLD e SLR	30 meses

RRA - Redução do Risco Absoluto; HR - Hazard Ratio; SLD - Sobrevida Livre de Doença; SLE - Sobrevida Livre de Eventos; SG - Sobrevida Global; SLR - Sobrevida Livre de Recorrência

HORMONIOTERAPIA E HER 2

O tratamento hormonal ideal na presença c-erbB-2/HER 2 é um assunto controverso e ainda não definido adequadamente. Uma meta-análise de tratamento hormonal em pacientes

metastáticos sugere que a expressão de HER-2 aumenta o risco de falha de tratamento independentemente do tipo de tratamento hormonal oferecido e da positividade ou desconhecimento dos receptores esteroidais [33]. A análise de pequenos subgrupos de estudos randomizados de neoadjuvância comparando IA com tamoxifeno sugerem aumento de resposta clínica com o uso de IA [34, 35]. Já estudos com tamoxifeno adjuvante tem mostrado resultados contraditórios [36-39]. Desta forma, este questionamento ainda necessita de maior investigação.

CONCLUSÃO

Atualmente a decisão de realizar tratamento hormonal adjuvante, com ou sem quimioterapia, em pacientes com câncer de mama precoce deve ser baseado no estabelecimento da expressão de receptores hormonais esteroidais de estrogênio e progesterona pelas células tumorais da paciente. Em mulheres pré-menopausicas, o tamoxifeno continua sendo o tratamento hormonal padrão. Nestas mulheres, o uso de AO tem benefício equivalente à quimioterapia com CMF. Benefícios da associação de AO com tamoxifeno e IA ainda não estão estabelecidos.

Nas mulheres pós-menopáusicas o tamoxifeno ainda continua sendo uma opção adequada para tratamento hormonal. Nos últimos anos, os IA tem surgido como opções de tratamento para estas mulheres, seja desde o início, em substituição ao tamoxifeno, seja após 2 a 3 ou 5 anos de tamoxifeno. Os estudos têm mostrado consistentemente a redução absoluta de recorrência nestas mulheres, variando entre 2% a cerca de 6%. Benefícios de sobrevida global, entretanto, ainda são tímidos e não estabelecidos na maioria dos estudos.

REFERÊNCIAS

1. INCA, Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil., M.d. Saúde, Editor. 2005, INCA: Rio de Janeiro. p. 94.
2. Goldhirsch A., G.J.H., Gelber R. D., et al., Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Ann Oncol, 2005. Advance Access.
3. Castiglione-Gertsch M., Adjuvant treatment of breast cancer: sequence and duration of hormonal therapy. Ann Oncol, 2006. 17(Supplement 10): p. x51-x53.
4. Castiglione-Gertsch M., O.N.A., Price K.N., et al., Adjuvant Chemotherapy Followed by Goserelin Versus Either Modality Alone for Premenopausal Lymph Node-Negative Breast Cancer: A Randomized Trial. J Natl Cancer Inst, 2003. 95: p. 1833-46.
5. Davidson N.E., O.N.A.M., Vukov A.M., C. Kent Osborne, Silvana Martino, Douglas R. White, and Martin D. Abelloff, Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). J Clin Oncol, 2005. 23: p. 5973-5982.
6. Clarke M., C.R., Darby S., et al (EBCTCG), 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: p. 1687-1717.
7. Kaufmann M., J.W., Blameyc R., et al., Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (Zoladex™) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer, 2003. 39: p. 1711-1717.
8. von Minckwitz G., G.E., Geberth M., et al., CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: A randomised trial (GABG trial IV-A-93). Eur J Cancer, 2006. 42: p. 1780-1788.
9. Boccardo F., R.A., Amoroso D., et al., Cyclophosphamide,

- Methotrexate, and Fluorouracil Versus Tamoxifen Plus Ovarian Suppression as Adjuvant Treatment of Estrogen Receptor-Positive Pre-/Perimenopausal Breast Cancer Patients: Results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 2000. 18: p. 2718-2727.
10. Jakesz R., H.H., Kubista E., et al., Randomized Adjuvant Trial of Tamoxifen and Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Evidence for the Superiority of Treatment With Endocrine Blockade in Premenopausal Patients With Hormone-Responsive Breast Cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol*, 2002. 20: p. 4621-4627.
 11. Baum M., H.A., Houghton J., et al., Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer*, 2006. 42: p. 895-904.
 12. Francis P., F.G., Nasi M.L., et al., Tailored treatment investigations for premenopausal women with endocrine responsive (ER+ and/or PgR+1) breast cancer: The SOFT, TEXT, and PERCHE Trials. *The Breast*, 2003. 12(Suppl. 1): p. S44 [abstr P104]
 13. Clarke M., C.R., Davies C., et al. (EBCTCG), Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998. 351: p. 1451-67.
 14. Fisher B., D.J., Bryant J., et al., Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients With Negative Lymph Nodes and Estrogen Receptor-Positive Tumors. *JNCI*, 1996. 88(21): p. 1529-1542.
 15. Albain K., B.W., O'Malley F., et al., Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). in 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2004; Abstr 37: San Antonio, Texas, USA.
 16. Pierce L.J., H.L.F., Green S.R., et al., Sequencing of Tamoxifen and Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: p. 24-29.
 17. Harris E.R., C.V.J., Hwang W.T., et al., Impact of Concurrent Versus Sequential Tamoxifen With Radiation Therapy in Early-Stage Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conservation Treatment. *J Clin Oncol*, 2005. 23: p. 11-16.
 18. Ahn P.H., V.H.T., Lannin D., et al., Sequence of Radiotherapy With Tamoxifen in Conservatively Managed Breast Cancer Does Not Affect Local Relapse Rates. *J Clin Oncol*, 2005. 23: p. 17-23.
 19. Smith I.E., D.M., Yap Y.S., et al., Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *J Clin Oncol*, 2006. 24: p. 2444-2447.
 20. Strasser-Weippl K., G.P., Advances in Adjuvant Hormonal Therapy for Postmenopausal Women. *J Clin Oncol*, 2005. 23: p. 1751-1759.
 21. Thürlimann B., K.A., Coates A.S., et al., A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353: p. 2747-2757.
 22. Coates A.S., K.A., Thürlimann B., et al., Five Years of Letrozole Compared With Tamoxifen As Initial Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: Update of Study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, 2007. Published Ahead of Print on January 2, 2007 as 10.1200/JCO.2006.08.8617 (<http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2006.08.8617>).
 23. Goss P.E., I.J.N., Martino S. et al, A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(19): p. 1793-1802.
 24. Goss P.E., I.N., 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: p. 1262-1271.
 25. Baum M., B.A.U., 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: p. 2131-2139.
 26. Howell A., C.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: p. 60-62.
 27. Jakesz R., J.W., Gnant M., et al., Switching of postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 2005. 366: p. 455-462.
 28. Coombes R.C., H.E., Gibson I.J., 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: p. 1081-1092.
 29. Boccardo F., R.A., Puntoni M., et al., Switching to Anastrozole Versus Continued Tamoxifen Treatment of Early Breast Cancer: Preliminary Results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol*, 2005. 22: p. 5138-5147.
 30. Bria E., C.M., Giannarelli D., et al., Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: Pooled-analysis of 8794 patients. *Cancer Treat Rev*, 2006. 32(5): p. 325-332.
 31. Mamounas E., J.J.-H., Wickerham L., et al., Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33, in 29th San Antonio Breast Symposium. 2006: San Antonio, Texas; Abstr 49.
 32. Winer E.P., H.C., Burstein H.J., 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: p. 619-629.
 33. De Laurentiis M., A.G., Massarelli E., et al., AMeta-Analysis on the Interaction between HER-2 Expression and Response to Endocrine Treatment in Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(13): p. 4741-4748.
 34. Ellis M.J., C.A., Singh B., et al., Letrozole Inhibits Tumor Proliferation More Effectively than Tamoxifen Independent of HER1/2 Expression Status. *Cancer Res*, 2003. 63: p. 6523-6531.
 35. Smith I., D.M., et al, Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial, in 26th San Antonio Breast Cancer Symposium. 2003: San Antonio, Texas; Abstract 1.
 36. Knoop A.S., B.S.M., Nielsen M.M., 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: p. 3376-3384.
 37. Love R.R., D.N.B., Havighurst T.C., et al., 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: p. 453-457.
 38. Carlomagno C., P.F., Gallo C., et al., c-erbB2 Overexpression Decreases the Benefit of Adjuvant Tamoxifen in Early-Stage Breast Cancer Without Axillary Lymph Node Metastases. *J Clin Oncol*, 1996. 14: p. 2702-2708.
 39. Dowsett M., H.J., Iden C., et al., Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol*, 2006. 17: p. 818-826.