

Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante

Aromatase inhibitors in breast cancer: from metastatic disease to adjuvant treatment

Everardo D Saad,¹ Sylvio Bromberg,¹ Artur Katz^{1,2} e Sergio D Simon^{1,2}

Resumo

Os tratamentos hormonais continuam a ter papel importante no manejo clínico das pacientes com câncer de mama. Entre os avanços mais recentes, os inibidores da aromatase de terceira geração vêm ocupando lugar de destaque no contexto da doença metastática. A aromatase, presente em diversos tecidos, é responsável pela conversão de andrógenos em estradiol e estrona. Antes da menopausa, a maior parte dos estrógenos femininos se origina nos ovários. Com a insuficiência ovariana, as glândulas supra-renais passam a ser a principal fonte de andrógenos, que são convertidos pela aromatase em estrógenos; esta conversão ocorre em tecidos periféricos como gordura, músculos, fígado e o próprio tumor de mama. A inibição da aromatase é uma estratégia com base racional sólida, e comprovadamente eficaz no sentido de reduzir os níveis séricos de estrógenos em mulheres pós-menopausa. Os inibidores de aromatase de primeira e segunda geração caracterizaram-se por alta toxicidade ou baixa eficácia, quando comparados ao tamoxifeno. No entanto, o tamoxifeno apresenta, além de sua ação antiestrogênica, um efeito pró-estrogênico, responsável por efeitos colaterais, tais quais proliferação do endométrio e fenômenos tromboembólicos. Estudos recentes, discutidos neste artigo, demonstraram a superioridade dos inibidores da aromatase de terceira geração, com relação ao megestrol, no tratamento hormonal de segunda linha do câncer de mama metastático em mulheres pós-menopausa. Além disto, estas drogas têm conquistado papel de destaque no tratamento de primeira linha da doença metastática, no tratamento neo-adjuvante, e no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; aromatase; quimioterapia adjuvante; metástase neoplásica; antagonistas & inibidores; hormônios.

¹Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein Av. Albert Einstein 627/701, 2o subsolo; 05651-901 São Paulo, SP - Brasil. *Enviar correspondência para E.D.S.*

²Centro Paulista de Oncologia, São Paulo, SP - Brasil.

Recebido em novembro de 2001.

Abstract

Hormone management plays an important role in the treatment of women with breast cancer. In recent years, aromatase inhibitors have represented a step forward in the treatment of postmenopausal patients with advanced disease. Aromatase converts androgens in estradiol and estrone. In premenopausal woman, most of the produced estrogens come from the ovaries. After ovarian failure, the adrenal glands become the chief source of androgens, which are converted to estrogens by aromatase, in peripheral tissues like fat, skeletal muscle, liver, and the breast tumor itself. Thus, the inhibition of aromatase is a rationally designed strategy of proven efficacy, for decreasing circulating levels of estrogen in postmenopausal women. First- and second-generation aromatase inhibitors compared unfavorably with tamoxifen, either because of inferior efficacy, or due to increased toxicity. In addition to its antiestrogenic actions, tamoxifen has estrogenic properties that lead to side effects such as thromboembolic events and endometrial proliferation. In this paper, we discuss recent studies of the third-generation aromatase inhibitors, which have been shown to be superior to megestrol acetate as the second-line treatment of advanced breast cancer. Further more, these drugs have been promising as first-line therapy, as well as in the neoadjuvant and adjuvant treatment.

Key words: breast neoplasms; aromatase; adjuvant chemotherapy; neoplasm metastasis; antagonists & inhibitors; hormones.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama, freqüente nos países industrializados e em determinadas áreas dos países em desenvolvimento, é a primeira causa de morte por câncer em mulheres brasileiras, e a segunda em mulheres norte-americanas.^{1,2} Embora a grande maioria das pacientes se apresente com doença localizada, em até metade dos casos a doença evolui com metástases. Para estas pacientes, o tratamento é paliativo, embora vise também a um aumento na sobrevida.³ Em virtude da presença de receptores hormonais em mais da metade dos tumores, tratamentos que interferem com a ação do estrógeno e da progesterona sobre as células tumorais são relativamente eficazes e pouco tóxicos no manejo clínico do câncer de mama. No contexto da doença metastática, o tratamento hormonal é indicado para pacientes com tumores positivos para estrógeno ou progesterona, e que apresentem doença indolente, sem risco de vida iminente.⁴ Entre as diversas formas de tratamento hormonal, destacam-se os antiestrógenos (p.ex. o tamoxifeno) e os progestágenos (p.ex. o megestrol), que podem ser usados antes ou após a menopausa. Para mulheres pré-menopausa, existe ainda a opção da castração, seja ela farmacológica (através de análogos do

hormônio liberador de gonadotrofinas, como a goserelina), cirúrgica ou radioterápica. Para mulheres pós-menopausa, os inibidores da aromatase são uma alternativa para tratamento hormonal.

O tamoxifeno ainda é considerado a droga padrão no tratamento hormonal do câncer de mama metastático.⁵ Além disso, o uso adjuvante (pós-operatório) do tamoxifeno está associado a um ganho significativo, tanto em sobrevida livre de doença, quanto em sobrevida global, para as mulheres com tumores que apresentam receptores hormonais positivos ou desconhecidos.⁶ No entanto, o tamoxifeno apresenta efeitos adversos decorrentes de sua ação parcialmente estrogênica. Entre estes efeitos estão a proliferação do endométrio, com risco aumentado de adenocarcinoma, e os fenômenos tromboembólicos.⁷ Assim, tratamentos hormonais menos tóxicos e com eficácia igual ou superior vêm sendo buscados. Os inibidores da aromatase de terceira geração se constituem num exemplo de tal estratégia. Nesta revisão, nosso objetivo é fazer um apanhado da literatura recente nesta área, com maior ênfase na doença metastática. Excelentes revisões foram publicadas, recentemente, sobre os inibidores da aromatase em geral,^{8,9} e sobre drogas específicas em particular.¹⁰⁻¹²

AROMATASE E SEUS INIBIDORES

Antes da menopausa, os estrógenos são sintetizados, em grande parte, nos ovários (Figura 1). Assim como outros esteróides sexuais, os estrógenos têm origem na molécula do colesterol, que sofre ação de diversas enzimas presentes em tecidos como gônadas, adipócitos e córtex supra-renal. Após a menopausa, caracterizada por insuficiência ovariana, o córtex supra-renal passa a ser a principal fonte de esteróides sexuais, produzidos na forma de andrógenos. Estes andrógenos são metabolizados, em tecidos periféricos, pela aromatase, também conhecida como estrógeno sintetase. Esta é, na verdade, um complexo enzimático da família do citocromo P-450, presente em tecidos como gordura, músculo esquelético, fígado e o próprio tumor mamário. A aromatase converte a androstenediona e a testosterona em estrona e estradiol, respectivamente.¹³ Pelo exposto até aqui, torna-se claro que as glândulas supra-renais e a aromatase são peças fundamentais na manutenção de um ambiente estrogênico na mulher pós-menopausa. Por este motivo, a inibição da aromatase e conseqüentemente da síntese de estrógenos, se constitui em estratégia com base racional sólida no tratamento do câncer de mama hormônio-dependente. O local de ação das diversas manipulações hormonais também é mostrado na Figura 1. Essencialmente, os três locais de ação das diferentes manipulações hormonais são o receptor do estrógeno (p.ex. no caso do tamoxifeno e outras drogas antiestrogênicas), os ovários (p.ex. nas ablações cirúrgicas, radioterápicas e farmacológicas) e a aromatase.

Os inibidores da aromatase podem ser classificados de várias formas (Tabela 1).⁹ Quanto à sua estrutura química e tipo de inibição enzimática, as drogas são classificadas em *inibidores* propriamente ditos, com estrutura não-esteróide, e *inativadores*, com estrutura esteróide. Para efeito desta revisão, utilizamos o termo *inibidores* de forma genérica, não apenas para as drogas não-

esteróides. Outra classificação possível é quanto à geração. Assim, a aminoglutetimida é considerada o inibidor da aromatase de primeira geração, e o fadrozol e o formestano, os inibidores de segunda geração. As outras drogas, objeto principal desta revisão, são de terceira geração, e incluem o anastrozol, o letrozol e o vorozol, entre os inibidores, e o exemestano, entre os inativadores. A diferença principal, do ponto de vista químico e farmacológico entre os inibidores e os inativadores é que estes últimos se ligam de forma definitiva à enzima, enquanto que aqueles funcionam principalmente como antagonistas competitivos, ligando-se à enzima apenas temporariamente. Diversos estudos clínicos demonstraram a potente inibição da aromatase, avaliada através de ensaios *in vivo*, e a acentuada diminuição nos níveis séricos de estrógenos, em mulheres pós-menopausa tratadas com o anastrozol, o letrozol e o exemestano.¹⁴⁻¹⁶ A Tabela 2 mostra as doses diárias dos principais inibidores da aromatase disponíveis no Brasil.

Figura 1. Local de ação dos diversos tratamentos hormonais

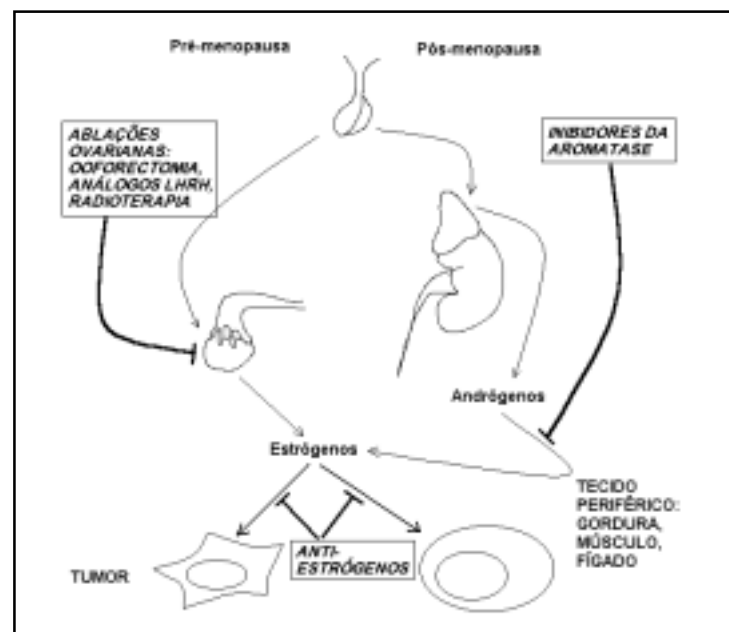


Tabela 1. Classificação dos inibidores da aromatase.

| | Inibidores (não-esteróides) | Inativadores (esteróides) |
|------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Primeira geração | Aminoglutetimida | |
| Segunda geração | Fadrozol | Formestano |
| Terceira geração | Anastrozol, Letrozol, Vorozol | Exemestano |

Tabela 2. Principais inibidores da aromatase disponíveis no Brasil.

| Droga | Dose diária (uma tomada) |
|------------|--------------------------|
| Anastrozol | 1 mg |
| Letrozol | 2,5 mg |
| Exemestano | 25 mg |

De maneira geral, os inibidores da aromatase são drogas bem toleradas. Os efeitos pró-estrogênicos, característicos do tamoxifeno, são menos freqüentes com os inibidores da aromatase. Assim, sangramento vaginal e fenômenos tromboembólicos foram menos comuns com o anastrozol do que com o tamoxifeno.¹⁷ O anastrozol, o letrozol e o exemestano apresentam vantagens, com relação ao megestrol, no que diz respeito à menor incidência de ganho de peso.¹⁸⁻²⁰ Por outro lado, efeitos adversos gastrointestinais, tais como náusea, vômitos e diarreia, são considerados classe-específicos, e em alguns estudos foram mais freqüentes com os inibidores da aromatase do que com o megestrol.^{18, 20} Ondas de calor, provavelmente secundárias à supressão estrogênica, foram mais freqüentes com o anastrozol do que com o tamoxifeno num dos estudos de fase III.²¹

TRATAMENTO DE RESGATE NA DOENÇA METASTÁTICA

Para pacientes com câncer de mama positivo para receptores de estrógeno e progesterona, o tamoxifeno representou, nas últimas décadas, o tratamento hormonal de escolha. Por muitos anos, drogas consideradas como de segunda linha foram o megestrol e a aminoglutetimida, esta última mais popular na Europa. No entanto, ambas estão associadas a efeitos colaterais relativamente freqüentes. O megestrol leva a ganho de peso, devido principalmente a seu efeito sobre o apetite.²² Além disso, a droga está associada a fenômenos tromboembólicos em até 5% das pacientes.²³ A aminoglutetimida é um inibidor não-seletivo da aromatase, inibindo também outras enzimas do metabolismo de esteróides. Desta forma, seu uso está associado à insuficiência adrenal, devendo ser administrada juntamente com corticosteróides. Outros efeitos adversos freqüentes são erupção cutânea, náusea e letargia. As taxas de resposta observadas com

o tamoxifeno, o megestrol e a aminoglutetimida são semelhantes, e estudos randomizados mostraram resultados semelhantes para todas estas drogas, em termos de duração de resposta ou sobrevida.²⁴⁻²⁶ Em virtude da maior toxicidade do megestrol e da aminoglutetimida, quando comparados ao tamoxifeno, estas duas drogas foram relegadas ao tratamento de segunda linha.

Diversos estudos clínicos dos inibidores da aromatase tiveram como um de seus parâmetros de eficácia o conceito de benefício clínico. Este conceito se baseia no fato de que pacientes com câncer de mama metastático submetidas a tratamento hormonal, e que têm doença estável por período prolongado (5 a 6 meses), apresentam prognóstico semelhante ao das pacientes que atingem respostas objetivas após o tratamento.²⁷ Assim, nos estudos resumidos a seguir, benefício clínico foi definido como a proporção de pacientes tratadas que tiveram doença estável, resposta parcial, ou resposta completa, por um período superior a 6 meses (24 semanas).²⁸

Relativamente poucos estudos de fase II dos inibidores da aromatase de terceira geração em pacientes pós-menopausa com câncer de mama metastático foram publicados. No tratamento de segunda linha, após falha do tamoxifeno, o exemestano produziu respostas objetivas em cerca de 25% das pacientes, e benefício clínico em 50% a 60% dos casos.^{29,30} No tratamento de terceira linha, após falha do tamoxifeno e de alguma outra manipulação hormonal, o letrozol produziu respostas em cerca de 20% das pacientes,³¹ e o exemestano em 7% a 26% das pacientes.³²⁻³⁵ Um achado interessante foi o fato de que pacientes que já haviam tomado aminoglutetimida também responderam ao exemestano, em taxas de 12% para aquelas resistentes e 33% para aquelas com resposta prévia à aminoglutetimida.³²

Estudos de fase III recentes, resumidos a seguir, compararam os inibidores da aromatase de terceira geração ao megestrol e à aminoglutetimida, no tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausa (Tabela 3). O anastrozol foi comparado ao megestrol em dois estudos de delineamento semelhante.^{18,}

36 Em ambos os estudos, duas doses de anastrozol, 1 mg e 10 mg, foram comparadas à dose padrão de megestrol, 160 mg/dia. No estudo europeu (N=378), taxas de resposta e benefício clínico semelhantes (cerca de 12% e 33%, respectivamente) e resultados semelhantes em termos de tempo até a progressão e mortalidade foram observados nos três braços.³⁶ O estudo norte-americano (N=386) chegou às mesmas conclusões, embora as porcentagens tenham sido ligeiramente inferiores às do estudo europeu.¹⁸ Nos dois estudos, ambas as drogas foram bem toleradas, sendo o ganho de peso mais comum com o megestrol, e os efeitos adversos gastrointestinais mais comuns com o anastrozol. A dose de 1 mg foi considerada adequada, não havendo benefício para a dose de 10 mg.

Numa análise combinada dos dois estudos de anastrozol *versus* megestrol, em que o tempo de seguimento mediano foi estendido de 6 meses para 31 meses, tornou-se evidente o benefício do anastrozol 1 mg em termos de mortalidade, quando comparado ao megestrol. A sobrevida mediana foi de 26,7 meses para as pacientes que receberam anastrozol 1 mg, e 22,5 meses para as pacientes que receberam megestrol, com 22% de redução no risco relativo de mortalidade ($P < 0,025$).³⁷ O resultado dessa análise levou à aprovação do anastrozol, nos EUA, como droga de escolha para tratamento hormonal de segunda linha de pacientes com câncer de mama metastático.

O letrozol foi inicialmente comparado, em estudos de fase III, às duas outras drogas previamente utilizadas após falha do tamoxifeno, o megestrol¹⁹ e a aminoglutetimida.³⁸ Nesses estudos, que incluíram respectivamente 551 e 555 mulheres pós-menopausa, doses de letrozol de 0,5 e 2,5 mg foram comparadas ao megestrol, 160 mg/dia, e à aminoglutetimida, 250 mg duas vezes ao dia (associada a esteróide). Em ambos os estudos, a dose de letrozol de 2,5 mg foi superior à de 0,5 mg em vários aspectos, e em ambos o letrozol foi menos tóxico que a droga no grupo controle. No primeiro estudo, o letrozol produziu resultados semelhantes ao megestrol, em termos de benefício clínico (35% *versus* 32%) e medianas de tempo até a progressão (5,6 *versus* 5,5 meses) e sobrevida (25 *versus* 22 meses). Apenas a taxa de resposta foi

estatisticamente superior para o letrozol (24% *versus* 16%).¹⁹ No outro estudo, o letrozol produziu taxas de resposta objetiva e benefício clínico que não foram estatisticamente diferentes daquelas produzidas pela aminoglutetimida (20% *versus* 12% e 36% *versus* 29%, respectivamente). No entanto, o letrozol foi superior, em termos de tempo até a progressão (pela análise de Cox, embora as medianas de 3,4 *versus* 3,2 meses tenham sido semelhantes) e de sobrevida global mediana (28 *versus* 20 meses).³⁸ Mais recentemente, um terceiro estudo que comparou o letrozol ao megestrol³⁹ chegou a conclusões um pouco diferentes, do ponto de vista qualitativo, das do estudo anterior.¹⁹ Neste estudo, 602 pacientes obtiveram taxas de resposta que não foram diferentes, estatisticamente, quando tratadas com letrozol (0,5 mg/dia ou 2,5 mg/dia) ou megestrol (160 mg/dia). No entanto, a dose de 0,5 mg de letrozol produziu um discreto aumento no tempo até a progressão. A comparação entre os perfis de toxicidade confirmou os resultados esperados, com maior incidência de diarreia e cefaléia para o letrozol, e maior incidência de ganho de peso para o megestrol. Apesar dos achados do estudo, os próprios autores recomendam o letrozol na dose de 2,5 mg por dia como alternativa ao tratamento hormonal de segunda linha.³⁹

O vorozol também foi comparado ao megestrol num estudo de fase III envolvendo 452 pacientes pós-menopausa.⁴⁰ Naquele estudo, ambas as drogas apresentaram igual eficácia, tanto em termos de resposta objetiva quanto em variáveis de tempo (Tabela 3). Da mesma forma, a qualidade de vida foi considerada semelhante nos dois braços do estudo, embora os efeitos colaterais tenham sido qualitativamente diferentes. O exemestano foi comparado ao megestrol num estudo envolvendo 769 pacientes com câncer de mama avançado, cerca de dois terços das quais tinham tumores com receptor hormonal positivo.²⁰ Embora as taxas de resposta (15% *versus* 12,4%) e benefício clínico (37% *versus* 35%) tenham sido semelhantes nos dois braços do estudo, o exemestano foi estatisticamente superior ao megestrol em termos de tempo até a progressão (4,7 *versus* 3,8 meses) e sobrevida global (mediana não atingida *versus* 28,4 meses). Além disso, o

exemestano foi menos tóxico que o megestrol.

Os resultados dos estudos descritos acima, sumarizados na Tabela 3, apontam os inibidores da aromatase de terceira geração como as drogas de escolha no tratamento hormonal de segunda linha, após falha do tamoxifeno. Se, por um lado, em alguns dos estudos a droga experimental não foi mais eficaz que aquela do grupo controle, por outro lado os inibidores da aromatase mostraram-se menos tóxicos que o megestrol e a aminoglutetimida. Uma questão ainda a ser considerada é o custo dessas medicações, ainda elevado quando comparados a outras formas de manipulação hormonal. Numa análise de custo-efetividade, estimou-se que o benefício de sobrevida do exemestano sobre o megestrol (estimado em 53 dias) seria acompanhado de um aumento nos gastos, tendo este aumento sido estimado em aproximadamente 1.600 dólares por paciente, e 10.600 dólares por ano de vida ganha.⁴¹

Tabela 3. Resumo dos principais estudos de fase III dos inibidores da aromatase no câncer de mama avançado.

| IA | Anastrozol ¹ | Anastrozol | Anastrozol | Letrozol ² | Letrozol ³ | Letrozol ⁴ | Letrozol ⁵ | Letrozol | Vorozol | Exemestano |
|------------------------------------|-------------------------|---------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-------------|--------------|
| Droga Controle | Megestrol | Tamoxifeno | Tamoxifeno | Aminoglutetimida | Megestrol | Megestrol | Megestrol | Tamoxifeno | Megestrol | Megestrol |
| Pacientes | 516 | 353 | 668 | 363 | 363 | 202 | 199 | 907 | 452 | 769 |
| Linha de tratamento | Segunda | Primeira | Primeira | Segunda | Segunda | Segunda | Segunda | Primeira | Segunda | Segunda |
| Resposta, % (A vs. Controle) | 12,6 vs. 12,2 | 21 vs. 17 | 33 vs. 33 | 20 vs. 12 | 24 vs. 16* | 21 vs. 15 | 16 vs. 15 | 30 vs. 20* | 9,7 vs. 6,8 | 15 vs. 12 |
| TP mediano, meses (A vs. Controle) | 4,8 vs. 4,6 | 11,1 vs. 5,6* | 8,2 vs. 8,3 | 3,4 vs. 3,2* | 5,6 vs. 5,5 | 5,6 vs. 3,4* | 3,2 vs. 3,4 | 9,4 vs. 6* | 2,6 vs. 3,3 | 4,7 vs. 3,8* |
| SG mediano, meses (A vs. Controle) | 27 vs. 23* | NR | NR | 28 vs. 20* | 25 vs. 22 | 33 vs. 26 | 28 vs. 26 | NR | 26 vs. 29 | NA vs. 28* |
| Referência | 37 | 21 | 45 | 38 | 19 | 39 | 39 | 49 | 40 | 20 |

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA NA DOENÇA METASTÁTICA

Estudos iniciais comparando o tamoxifeno à aminoglutetimida,^{24,26} ao fadrozol,^{42, 43} e ao formestano,⁴⁴ mostraram resultados equivalentes ou superiores para o tamoxifeno, quando comparado aos inibidores da aromatase de primeira e segunda geração. Em virtude do perfil de toxicidade favorável e da eficácia dos inibidores de terceira geração nos estudos em segunda ou terceira linha, estas drogas vêm sendo estudadas para o tratamento hormonal de primeira linha. Os resultados, até agora bastante promissores, são apresentados resumidamente (Tabela 3).

Dois estudos de delineamento semelhante, conduzidos simultaneamente, compararam a eficácia do anastrozol e do tamoxifeno. Um dos estudos, conduzido nos EUA e Canadá,

incluiu 353 mulheres com câncer de mama metastático, 89% das quais tinham tumores positivos para receptores hormonais.²¹ Após um seguimento mediano de apenas 18 meses, resultados estatisticamente superiores foram observados para o anastrozol, tanto em termos de benefício clínico (59 *versus* 46%), como em tempo até a progressão (11 *versus* 5,6 meses). No outro estudo, conduzido na Europa, América do Sul (incluindo Brasil), Austrália, Nova Zelândia e África do Sul, 668 mulheres foram incluídas.⁴⁵ Neste estudo, apenas 45% das pacientes tinham tumores positivos para receptores hormonais, tendo o restante status hormonal desconhecido. Com seguimento mediano de 19 meses, não foram encontradas diferenças entre o anastrozol e o tamoxifeno. O benefício clínico foi registrado em cerca de 55% das pacientes nos dois braços do estudo, e o tempo mediano até a progressão foi pouco superior a 8 meses para as duas drogas. Uma análise de subgrupo, incluindo apenas as pacientes com tumores positivos para receptores hormonais, mostrou discreto aumento, de apenas um mês, no tempo mediano até a progressão (8,9 *versus* 7,8 meses).⁴⁵ Uma análise combinada dos dois estudos, planejada quando de sua concepção, foi publicada recentemente.¹⁷ Taxas de resposta (29% *versus* 27%, respectivamente) e de benefício clínico (57% *versus* 52%, respectivamente) semelhantes foram observadas para o anastrozol e o tamoxifeno. O anastrozol apresentou perfil de toxicidade mais favorável, com menor incidência de sangramento vaginal (4,5 *versus* 7,6%) e fenômenos tromboembólicos (1,2 *versus* 2,9%). Após seguimento mediano de 18 meses, o tempo mediano até a progressão sugeriu a superioridade do anastrozol (8,5 *versus* 7 meses), muito embora a diferença tenha sido clinicamente modesta (13%), e estatisticamente limítrofe, com intervalo de confiança de 95% para o coeficiente de risco (*hazard ratio*) incluindo a unidade (limite inferior=1,00). Uma análise de subgrupo, incluindo apenas as pacientes com receptor hormonal positivo (60% do total), mostrou o benefício do anastrozol, em termos de tempo até a progressão da doença (10,7 *versus* 6,4 meses, P=0,022).¹⁷

Outros estudos de inibidores da aromatase

em primeira linha foram publicados recentemente, na forma de resumo. Num estudo de fase II randomizado, conduzido na Espanha, o anastrozol foi superior ao tamoxifeno (40 mg/dia) em termos de resposta objetiva, tempo até a progressão, e sobrevida global. Entretanto, a natureza do estudo e os tempos de sobrevida mediana relativamente curtos nos dois grupos (14 e 9 meses) fazem com que conclusões definitivas ainda não possam ser tiradas com relação à eficácia comparativa do anastrozol e do tamoxifeno.⁴⁶ Um dado interessante derivou da análise das pacientes que cruzaram para o outro braço terapêutico nos estudos de fase III de anastrozol versus tamoxifeno, após falha do tratamento alocado inicialmente. Tanto as pacientes que receberam tamoxifeno após falha do anastrozol (N=85), quanto as pacientes que receberam anastrozol após falha do tamoxifeno (N=74), obtiveram taxas de resposta objetiva (9% e 8%, respectivamente) e de benefício clínico semelhantes (41% e 52%, respectivamente).⁴⁷ Um estudo de fase II randomizado, conduzido pela *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC), comparou o exemestano ao tamoxifeno. Curiosamente, embora o exemestano tenha produzido maior taxa de resposta objetiva (44% versus 14%), a droga foi inferior para estabilização da doença por mais de seis meses (11% versus 25%).⁴⁸

Provavelmente, o achado mais importante em primeira linha vem do estudo de fase III comparando o letrozol ao tamoxifeno, no qual 907 mulheres pós-menopausa (66% com tumores positivos e 34% desconhecidos para receptores hormonais) foram tratadas.⁴⁹ O letrozol demonstrou-se superior ao tamoxifeno, em termos de taxa de resposta objetiva (30% versus 20%) e de tempo mediano até a progressão (9,4 versus 6 meses). Tanto a duração da resposta, quanto a toxicidade, foram semelhantes nos dois braços do estudo. Vale ressaltar que cerca de 20% das pacientes nos dois grupos haviam recebido tamoxifeno para tratamento adjuvante. O resultado deste estudo levou à aprovação do letrozol, nos EUA, para tratamento hormonal de primeira linha de mulheres pós-menopausa com câncer de mama avançado.

Os estudos descritos acima ainda têm

seguimento relativamente curto, e muitos deles ainda não foram publicados na forma de artigos.^{17,21,45-47,49} Apesar destas ressalvas, e com exceção do estudo da Eortec,⁴⁸ os estudos sugerem que os inibidores da aromatase de terceira geração são, pelo menos, menos tóxicos e igualmente eficazes, quando comparados ao tamoxifeno para o tratamento hormonal de primeira linha do câncer de mama metastático. Resta saber se o benefício demonstrado em alguns desses estudos irá se traduzir em ganho estatisticamente significativo e clinicamente importante, na sobrevida global. Com a disponibilidade de diversas estratégias para tratamento de resgate, é possível que esse ganho não exista, ou que seja muito pequeno. Com base neste raciocínio, alguns autores argumentam que o tempo até a progressão é um parâmetro mais realista, caso se queira introduzir melhorias, a curto prazo, no prognóstico e na qualidade de vida das pacientes pós-menopausa com câncer de mama metastático. Em nossa opinião, o veredito final ainda não foi dado no que diz respeito ao tratamento de primeira linha dessas pacientes. Tanto o tamoxifeno quanto os inibidores da aromatase de terceira geração são opções justificáveis, devendo a escolha ser baseada numa discussão com a paciente, e levando-se em conta critérios como eficácia, toxicidade e custo. No caso de falha terapêutica, a droga não utilizada inicialmente pode ser indicada na segunda linha.

TRATAMENTO NEOADJUVANTE E ADJUVANTE

O tratamento de pacientes com tumores de mama localmente avançados, ou cuja relação de tamanho com a mama impossibilita uma cirurgia conservadora, muitas vezes envolve o uso de quimioterapia pré-operatória (ou neo-adjuvante).⁵⁰ Além de possibilitar a preservação da mama em alguns casos, a quimioterapia neo-adjuvante tem o benefício teórico de representar um ensaio de quimiossensibilidade *in vivo*, já que a resposta ao tratamento pode ser prontamente avaliada.⁵¹ Além disso, após a cirurgia, outras drogas podem ser utilizadas, caso não haja resposta clínica ou patológica considerada

satisfatória. O mesmo não ocorre com tratamento pós-operatório (adjuvante), situação em que a doença que porventura ainda exista é microscópica, não sendo, portanto, passível de mensuração. Outro benefício teórico da quimioterapia neo-adjuvante é a vasculatura intacta da mama e da axila, permitindo melhor acesso das drogas às células tumorais. Por esses motivos, a quimioterapia neo-adjuvante vem sendo utilizada com frequência crescente, mesmo no caso de tumores em estádios mais precoces, situação em que a quimioterapia neo-adjuvante leva a resultados semelhantes, em termos de sobrevida, aos do tratamento adjuvante.⁵²

Em mulheres mais idosas ou com comorbidade importante e com tumores positivos para receptores hormonais (em exame realizado em material de biópsia), o tratamento neo-adjuvante hormonal surgiu, então, como uma alternativa à quimioterapia. O tamoxifeno foi utilizado nesta situação, produzindo 47% de respostas objetivas em 47 pacientes tratadas por 3 a 6 meses. Oitenta por cento das pacientes tinham tumores positivos para receptor de estrógeno e em 79% dos casos os tumores eram maiores que 5 cm. A toxicidade foi leve e a sobrevida mediana global estimada aos 5 anos foi de 59%.⁵³

Os inibidores da aromatase foram avaliados, no contexto neo-adjuvante, em pacientes com tumores localmente avançados e positivos para receptores hormonais. Num estudo de fase II randomizado, 24 pacientes com tumores maiores que 3 cm receberam doses de 1 ou 10 mg de anastrozol.⁵⁴ Após 12 semanas de tratamento, houve uma redução mediana, determinada por ultra-som, de 75,5% no volume tumoral, nos dois braços do estudo combinados. Respostas objetivas (redução maior que 50% no volume tumoral) foram observadas em 18 das 23 pacientes avaliáveis. Das 17 pacientes inicialmente consideradas candidatas à mastectomia, 15 foram submetidas a cirurgias que preservaram a mama. Resultados muito semelhantes foram observados com o letrozol que produziu respostas radiológicas em 75%, e doença estável como melhor resposta em 25% de 24 mulheres com tumores positivos para

receptores de estrógeno.⁵⁵ Num outro estudo, o exemestano foi dado a 13 pacientes com tumores maiores que 3 cm e positivos para receptores de estrógeno. Após cerca de três meses de tratamento, 10 pacientes tiveram resposta parcial, e duas tiveram doença estável (uma paciente morreu por causa não relacionada ao tratamento). Apenas duas das 10 pacientes inicialmente consideradas candidatas à mastectomia sofreram o procedimento, tendo sido as outras submetidas a cirurgias conservadoras.⁵⁶

Num estudo de fase III publicado recentemente, o letrozol foi comparado ao tamoxifeno, em 337 pacientes pós-menopausa consideradas candidatas à mastectomia.⁵⁷ Neste grupo de mulheres, cujos tumores eram positivos para receptor de estrógeno ou progesterona, 4 meses de tratamento com letrozol ou tamoxifeno produziram taxas de resposta clínica de 55 e 36%, respectivamente ($P < 0,001$). Respostas ultra-sonográficas também foram mais frequentes com o letrozol (35% *versus* 25%). Esta superioridade do letrozol se refletiu na maior porcentagem de pacientes submetidas a cirurgias conservadoras (45 *versus* 35%, $P = 0,022$). Um achado interessante deste estudo foi a sugestão de uma interação entre a resposta ao tratamento hormonal e a expressão tumoral de receptores da família do fator de crescimento epidérmico (ErbB-1 ou ErbB-2). Assim, a expressão de um ou dois destes receptores, avaliada por imuno-histoquímica, parece estar associada a taxas de resposta ao letrozol ainda maiores do que aquelas observadas com o tamoxifeno,⁵⁸ corroborando o achado de outros estudos que sugerem baixa eficácia do tamoxifeno em mulheres com tumores que apresentam hiperexpressão de ErbB-2.

Pode-se concluir, com base nos estudos disponíveis, que o tratamento neo-adjuvante hormonal é uma alternativa viável para mulheres mais idosas ou com comorbidade importante, com tumores localmente avançados e positivos para receptores hormonais. A melhor droga ainda não foi definida, mas os inibidores da aromatase de terceira geração representam, certamente, uma das opções.

Em virtude do benefício obtido com o uso

do tamoxifeno, tanto em termos de sobrevida livre de doença quanto em termos de sobrevida global nas pacientes com câncer de mama precoce e receptores hormonais positivos ou desconhecidos,⁶ o uso adjuvante dos inibidores da aromatase é uma etapa lógica no sentido de se aprimorar o tratamento de pacientes pós-menopausa. Um estudo randomizado da década de 80 comparou a aminoglutetimida (associada à hidrocortisona) ao placebo no tratamento adjuvante de 354 mulheres pós-menopausa.⁵⁹ As pacientes tinham axila histologicamente positiva, receptores para estrógeno positivos em cerca de um terço dos casos, e foram tratadas por dois anos com aminoglutetimida ou placebo. Após seguimento mediano de oito anos, não houve benefício, em termos de sobrevida livre de eventos, ou global, em nenhum dos braços do estudo. Uma análise de subgrupo, incluindo apenas as pacientes com receptor de estrógeno positivo, sugeriu benefício, em termos de sobrevida livre de eventos, para as pacientes tratadas com aminoglutetimida.

Recentemente, foram publicados resultados preliminares do estudo ATAC, o maior ensaio clínico já conduzido em pacientes com câncer.⁶⁰ Neste estudo, cerca de 9000 pacientes pós-menopausa com câncer de mama precoce foram randomizadas para receber um dos três tratamentos adjuvantes por 5 anos: anastrozol, tamoxifeno, ou a combinação de ambos. Cerca de 35% das pacientes apresentavam comprometimento axilar, e os tumores eram positivos para receptor hormonal em cerca de 85% dos casos. Após seguimento mediano de 33 meses, houve um discreto, porém estatisticamente significativo, aumento na sobrevida livre de doença (o objetivo primário do estudo), no grupo de pacientes tratadas com anastrozol isolado, em comparação com os outros dois braços do estudo. Após 3 anos, verificou-se um benefício absoluto, em termos de sobrevida livre de recidivas, de 2% para o anastrozol (89,4% versus 87,4% com o tamoxifeno e 87,2% para a combinação). Um achado interessante foi a redução mais pronunciada de câncer de mama contralateral nas mulheres tratadas com anastrozol, que teve eficácia duas vezes superior, neste parâmetro, que o tamoxifeno e a combinação. Em comparação com o tamoxifeno, o anastrozol

esteve associado a menor incidência de ondas de calor, sangramento ou corrimento vaginal, câncer de endométrio, e eventos tromboembólicos ou isquêmicos cerebrais. Por outro lado, o anastrozol causou mais distúrbios músculo-esqueléticos e fraturas de coluna.

Diversos outros estudos, recentemente sumarizados,⁶¹ encontram-se em andamento. Diferentes estratégias vêm sendo avaliadas, incluindo a combinação de inibidores da aromatase ao tamoxifeno e o uso seqüencial destas duas classes de drogas. Um estudo italiano comparou, de forma randomizada, a adição de 2 anos de aminoglutetimida (250 mg/dia) à manutenção de mais 2 anos de tamoxifeno, em mulheres pós-menopausa que já haviam recebido tamoxifeno adjuvante por 3 anos.⁶² Embora planejado para a inclusão de 685 pacientes, a disponibilidade do anastrozol ao longo do estudo e os efeitos colaterais observados com a aminoglutetimida levaram à interrupção da inclusão. A análise das 380 pacientes randomizadas não revelou diferenças na sobrevida livre de doença entre os dois grupos. Curiosamente, a sobrevida global foi maior no grupo que recebeu a aminoglutetimida ($P=0,005$), apesar de maior taxa de interrupção do tratamento, devido a maior toxicidade, no grupo tratado com o inibidor da aromatase. Embora o número de eventos tenha sido relativamente pequeno, houve maior número de mortes por outras causas (que não o câncer de mama) no grupo tratado com tamoxifeno.

O resultado de outros estudos de tratamento adjuvante deverá estar disponível ao longo dos próximos anos. No presente momento, consideramos o anastrozol uma alternativa para o tratamento adjuvante de mulheres pós-menopausa, com tumores positivos para receptor de estrógeno ou progesterona. Para discussão de tal tratamento com as pacientes, é importante que se tenha em mente o pequeno benefício esperado, em termos de redução no risco de recidiva. Utilizando-se como indicador de eficácia do tratamento o NNT (número necessário para tratar),⁶³ conclui-se que cerca de 50 mulheres devem ser tratadas com anastrozol, em oposição ao tamoxifeno, para que se previna uma recidiva após 3 anos.

PERSPECTIVAS PARA O FUTURO E CONCLUSÕES

Os inibidores da aromatase de terceira geração consitem valiosas opções para o tratamento hormonal de pacientes pós-menopausa com câncer de mama avançado. Estudos recentes em segunda linha demonstraram a superioridade de vários membros desta classe quando comparados ao megestrol e à aminoglutetimida, tanto em termos de eficácia quanto em termos de toxicidade. No tratamento de primeira linha, o letrozol e o anastrozol parecem ser superiores ao tamoxifeno, pelo menos em termos de tempo até a progressão. Neste contexto, um ganho de sobrevida será provavelmente pequeno ou difícil de ser demonstrado. Com a disponibilidade crescente de opções terapêuticas de resgate, torna-se cada vez mais difícil de se avaliar o impacto de intervenções iniciais (p.ex. o tratamento de primeira linha). Com relação ao tratamento hormonal, diversas questões permanecem para o futuro. Entre elas, a importância da ordem das intervenções e a combinação de drogas diferentes, são questões que deverão ser estudadas. Da mesma forma, o papel definitivo dos inibidores da aromatase no tratamento neoadjuvante e no tratamento adjuvante aguarda uma análise com seguimento mais prolongado do estudo ATAC⁶⁰ e de outros que se encontram em andamento.⁶¹ Outra etapa lógica no desenvolvimento dos inibidores da aromatase provavelmente será sua comparação aos antiestrogênicos (tamoxifeno e raloxifeno) na prevenção do câncer de mama em mulheres com risco aumentado, conforme demonstrado para estes dois antiestrogênicos em estudos comparativos envolvendo placebo.^{64, 65}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kligerman J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2001. *Rev Bras Cancerol* 2001;47:111-14.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
- Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant tumors of the breast. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84.
- Fornier M, Munster P, Seidman AD. Update on the management of advanced breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:647-58.
- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
- Hamilton A, Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:377-84.
- Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881-94.
- Wiseman LR, Adkins JC. Anastrozole: a review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs Aging* 1998;13:321-32.
- Lamb HM, Adkins JC. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 1998;56:1125-40.
- Clemett D, Lamb HM. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 2000;59:1279-96.
- Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.
- Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996;4:1286-91.
- Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1:1511-5.
- Geisler J, King N, Anker G, Ornati G, Di Salle E, Lonning PE, et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998;4:2089-93.
- Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.

18. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer* 1997;79:730-9.
19. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-61.
20. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-411.
21. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north american multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
22. Haller DG, Glick JH. Progestational agents in advanced breast cancer: an overview. *Semin Oncol* 1986;13:2-8.
23. Buzdar AU, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:527-34.
24. Smith IE, Harris AL, Morgan M, Gazet JC, McKinna JA. Tamoxifen versus aminoglutethimide versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer Res* 1982;42:3430s-3s.
25. Muss HB, Wells HB, Paschold EH, Black WR, Cooper MR, Capizzi RL, et al. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5 year analysis a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1988;6:1098-106.
26. Gale KE, Andersen JW, Tormey DC, Mansour EG, Davis TE, Horton J, et al. Hormonal treatment for metastatic breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen. *Cancer* 1994;73:354-61.
27. Howell A, Mackintosh J, Jones M, Redford J, Wagstaff J, Sellwood RA. The definition of the "no change" category in patients treated with endocrine therapy and chemotherapy for advanced carcinoma of the breast. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1567-72.
28. Robertson JF, Howell A, Buzdar A, von Euler M, Lee D. Static disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:157-62.
29. Jones S, Belt R, Cooper B. A phase II study of antitumor efficacy and safety of exemestane (EXE) as second-line hormonal treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer (MBC) refractory to tamoxifen (Tam) [abstract 436]. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:304.
30. Kvinnsland S, Anker G, Dirix LY, Bonnetterre J, Prove AM, Wilking N, et al. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. *Eur J Cancer* 2000;36:976-82.
31. Ingle JN, Johnson PA, Suman VJ, Gerstner JB, Mailliard JA, Camoriano JK, et al. A randomized phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:218-24.
32. Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonnetterre J, Roche H, Murray R, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. *Eur J Cancer* 1997;33:1767-73.
33. Lonning PE, Bajetta E, Murray R. A phase II study of exemestane (EXE) in metastatic breast cancer (MBC) patients failing non steroidal aromatase inhibitors (ns-AIs) [abstract 435]. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:304.
34. Jones S, Chang A, Lusch C. A phase II confirmatory study of antitumor efficacy and safety of exemestane (EXE) as third-line hormonal treatment of postmenopausal patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) refractory to tamoxifen (Tam) and Megace™. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:305 [abstract 437].
35. Jones S, Vogel C, Arkhipov A, Fehrenbacher L, Eisenberg P, Cooper B, et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3418-25.
36. Jonat W, Howell A, Blomqvist C, Eiermann W, Winblad G, Tyrrell C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:404-12.
37. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE,

- Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142-52.
38. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998;9:639-45.
 39. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-66.
 40. Goss PE, Winer EP, Tannock IF, Schwartz LH. Randomized phase III trial comparing the new potent and selective third-generation aromatase inhibitor vorozole with megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients. North American Vorozole Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:52-63.
 41. Hillner BE, Radice D. Cost-effectiveness analysis of exemestane compared with megestrol in patients with advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:484-9.
 42. Falkson CI, Falkson HC. A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996;7:465-9.
 43. Thurlimann B, Beretta K, Bacchi M, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Jungi WF, et al. First-line fadrozole HCl (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomised trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88. *Ann Oncol* 1996;7:471-9.
 44. Perez Carrion R, Alberola Candel V, Calabresi F, Michel RT, Santos R, Delozier T, et al. Comparison of the selective aromatase inhibitor formestane with tamoxifen as first-line hormonal therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1994;5:S19-24.
 45. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
 46. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solana V. Anastrozole vs. tamoxifen in hormone dependent advanced breast cancer: a phase II randomized trial [abstract 173]. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:54.
 47. Thurlimann B, Robertson JFR, Bonnetterre J, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole (arimidex) as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women [abstract 162]. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:51.
 48. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, et al. Activity and safety of exemestane (E) as first-line hormonal therapy (HT) in metastatic breast cancer (MBC) patients (PTS): final results of an EORTC randomized phase II trial [abstract 167]. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64:52.
 49. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line treatment for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
 50. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:457-72.
 51. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1558-69.
 52. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
 53. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser D, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 2000;88:2054-60.
 54. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hochtin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000;6:2229-35.
 55. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, Cameron DA, Leonard RC, Smith H, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:191-9.
 56. Dixon JM, Anderson T, Miller WR. Phase IIb study of neoadjuvant exemestane (exe) in locally advanced breast cancer [abstract 1908]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:40b.
 57. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal

- breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
58. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac M, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Breast cancer 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;19:3808-16.
 59. Jones AL, Powles TJ, Law M, Tidy A, Easton D, Coombes RC, et al. Adjuvant aminoglutethimide for postmenopausal patients with primary breast cancer: analysis at 8 years. *J Clin Oncol* 1992;10:1547-52.
 60. Lohrisch C, Piccart M. Breast cancer: new aspects of adjuvant hormonal therapy. *Ann Oncol* 2000;11:13-25.
 61. 61. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. 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;359:2131-9.
 62. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Caroti C, 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;19:4209-15.
 63. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.
 64. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
 65. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.