

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

TRATAMENTO HORMONAL NO CANCRO DA MAMA

Sara Isabel Regueiras de Sousa

Orientadora

Dr.ª Susana Maria Correia Marta Moutinho

Porto, 2017

Resumo

O cancro da mama representa, na população feminina, a nível mundial, a principal causa de morte por cancro.

Sabe-se que a maioria dos tumores expressam recetores hormonais e que, um bloqueio dos mesmos, obtido pelo tratamento hormonal, reduz quer a taxa de recorrência, quer a taxa de mortalidade, mesmo que o esquema de tratamento não inclua quimioterapia.

Desde há décadas, o tamoxifeno tem sido o tratamento hormonal de eleição para todas as mulheres com tumores positivos para recetores hormonais.

No entanto, atualmente compreende-se que este tipo de terapêutica deve ser individualizada e que, na sua escolha, devem ser considerados inúmeros fatores, como o estadio da doença ou estado pré ou pós-menopausa da mulher, na altura do diagnóstico. Mediante estes fatores, decide-se, quanto ao fármaco a utilizar como primeira linha de tratamento, bem como, quanto à existência de benefício clínico numa associação.

Inúmeros estudos têm vindo a comparar a terapêutica com tamoxifeno e com inibidores da aromatase de terceira geração, sendo que estes fármacos constituem as principais formas de tratamento hormonal. Apesar de existirem outros fármacos disponíveis, como o fulvestrant, que se tem demonstrado eficaz em situações particulares.

Relativamente à associação de tratamento hormonal com outros fármacos, em doentes em pré-menopausa, poderá ser adicionada a supressão ovárica, na maioria dos casos com análogos da hormona libertadora de gonadotrofina. Também a associação com agentes dirigidos, como o palbociclib, o everolimus ou outros, tem demonstrado benéfico, sobretudo em fases mais avançadas da doença, uma vez que neste estadio é frequente, surgirem resistências à monoterapia.

Palavras-Chave

“Tratamento Hormonal”; “Tamoxifeno”; “Inibidores da aromatase”; “Supressão ovárica”; “Estadio inicial”; “Estadio avançado”.

Abstract

Breast cancer represents, in the female population, the leading cause of death by cancer in the world.

It is known that most tumors express hormone receptors and that blocking them through hormone treatment reduces the rate of recurrence and mortality, whether or not the treatment includes chemotherapy.

For decades, tamoxifen has been the hormonal treatment of choice, for women with positive hormone receptors disease.

However, it is now understood that this type of therapy should be individualized and that, in its choice, countless factors, such as the stage of the disease, or the pre or postmenopausal stage, should be considered at the time of diagnosis. Through these factors, it is decided, as to the drug to be used as the first line of treatment, but also, if there is clinical benefit in an association.

Numerous studies have compared tamoxifen therapy and third generation aromatase inhibitors, and these drugs are the main forms of hormone treatment. Although there are other drugs available, such as fulvestrant, which has shown to be effective in particular situations.

In regard to the combination of hormone treatment with other drugs, in pre-menopausal patients, ovarian suppression may be added, in most cases with gonadotrophin releasing hormone analogues. Also, the association with targeted agents, such as palbociclib, everolimus or others, has demonstrated benefit, especially in later stages of the disease, since in this stage, resistance to monotherapy is common.

Key words

"Hormone therapy"; "Tamoxifen"; "Aromatase Inhibitors"; "Ovarian suppression"; "Initial stage"; "Advanced stage".

Agradecimentos

A realização desta revisão bibliográfica contou com importantes apoios e incentivos.

Agradeço sobretudo à minha orientadora, Dr.^a Susana Marta, pelo apoio, paciência e disponibilidade, que sempre demonstrou. Devo-lhe ainda agradecer pela inspiração em que se tornou desde a primeira aula, da unidade curricular de Ginecologia.

Agradeço também à minha família, aos meus pais e irmã em particular, pelo carinho, incentivo e apoio incondicional.

Índice

1. Introdução	6
2. Objetivos	6
3. Materiais e Métodos	7
4. Tratamento Hormonal.....	8
4.1. Epidemiologia.....	8
4.2. Generalidades	8
4.3. Efeitos adversos	9
5. Cancro da mama estadio inicial	
5.1. Pré-menopausa	9
5.2. Pós-menopausa	11
6. Cancro da mama estadio avançado.....	13
6.1. Pré-menopausa	13
6.2. Pós-menopausa	15
7. Tratamento hormonal em contexto neoadjuvante	18
8. Conclusão	20
9. Referências bibliográficas	21

1. Introdução

O cancro da mama corresponde à principal causa de morte por cancro, nas mulheres, em todo o mundo. O seu prognóstico tem melhorado com a combinação de terapia local, nomeadamente cirurgia e radioterapia, com tratamento sistémico, quimioterapia e/ou hormonoterapia, adjuvante (após a cirurgia) ou neoadjuvante (antes da cirurgia). O principal objetivo da terapia sistémica adjuvante é controlar o risco de recorrência local e à distancia, assim, melhorando a sobrevida. Uma vez que, a doença metastática é a principal forma de recorrência, esta associa-se a maior risco de morte e compreende-se, portanto, a importância deste objetivo terapêutico. (1)

O cancro da mama é descrito como uma doença heterogénea, sendo possível dividi-la em quatro subtipos, de acordo com a expressão de RH (recetores hormonais), HER2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*), grau histológico e marcadores de proliferação celular. Estes subtipos denominam-se Basal-like, Luminal A, Luminal B e HER2-enriched. O subtipo basal-like corresponde a tumores “triplo negativos”, ou seja, negativos para RE (recetores de estrogénio) e RP (recetores de progesterona), bem como para HER2 e apresenta alto grau histológico (pouco diferenciados), com elevada proliferação (elevada expressão de ki-67) e consequentemente mau prognóstico. O Luminal-A compreende tumores que expressam RE e RP, histologicamente apresentam baixo grau (bem diferenciados), com baixa expressão de Ki-67, HER-2 negativo e por isso com bom prognóstico. Os tumores classificados de Luminal-B são também positivos para RE, e geralmente para RP, podem, no entanto, apresentar alto grau histológico, com elevada expressão de Ki-67, sendo o HER-2 maioritariamente negativo. Assim, este subtipo apresenta um prognóstico menos positivo do que o subtipo Luminal A. Por fim, existem ainda os tumores HER2-enriched, que podem ser negativos ou positivos para os recetores hormonais, com HER2 positivo, geralmente apresentam alto grau histológico e elevada proliferação, condicionando, portanto, um mau prognóstico. (2;3;4;5;6)

A importância desta divisão por subtipos prende-se com a positividade dos recetores hormonais, sendo que este tipo de tumores são o alvo da terapia hormonal. Assim, na presente revisão bibliográfica será abordado o cancro da mama com recetores hormonais positivos.

2. Objetivo

Com este artigo de revisão bibliográfica pretende-se identificar as indicações terapêuticas e benefícios do tratamento hormonal no cancro da mama e concluir relativamente à eficácia dos vários fármacos e esquemas de tratamento, disponíveis atualmente.

3. Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica que serviu de base a esta revisão foi realizada através do motor de busca PubMed. Os termos segundo os quais se conduziu a pesquisa foram “hormonoterapia”, “tratamento hormonal”, “tratamento endócrino” conjugados com “estadio inicial”, “estadio avançado”, “tratamento adjuvante”, “tratamento paliativo”, “tratamento neoadjuvante”, “pré-menopausa”, “pós-menopausa” e “efeitos adversos”, em diferentes combinações.

A seleção de artigos decorreu entre dezembro de 2016 e abril de 2017 e foram usados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos dez anos, com idioma de publicação em inglês, que se concluiu terem informação pertinente ao tema, - tratamento hormonal no cancro da mama - após a leitura do *abstract* e conclusões.

Numa fase posterior, incluíram-se também referências cruzadas, dos artigos inicialmente selecionados, que cumpriam os critérios de inclusão e outros anteriores a 2007, cuja informação era essencial ao tema.

4. Tratamento Hormonal

4.1. Epidemiologia

A epidemiologia do cancro da mama, por subtipo, é essencial para guiar o tratamento e prever a sobrevivência das doentes. De acordo com *Kohler et al*, o subtipo menos agressivo, Luminal A, apresenta maior prevalência em relação aos restantes e é mais frequente em mulheres caucasianas não hispânicas. Ainda neste estudo, foi em mulheres negras, não hispânicas que se observou a maior prevalência do subtipo triplo negativo, maior taxa de metastização e maior taxa de tumores pouco diferenciados, compreendendo-se, desta forma, a maior taxa de mortalidade por cancro da mama, neste grupo. (3)

4.2. Generalidades

Como referido previamente, a maioria das doentes com cancro da mama tem recetores hormonais positivos. Neste grupo, a hormonoterapia reduz a taxa de recorrência e mortalidade, quer o tratamento inclua também quimioterapia ou não. Importa referir, que os RP são positivos em mais de 70% dos cancros de mama RE positivos. No entanto, existe um subgrupo de doentes, RE negativo com RP positivo, no qual não se determinou benefício como tratamento com Tamoxifeno durante cinco anos, comparativamente com as doentes não tratadas. Apesar disso, pensa-se que na maioria dos casos, este padrão de expressão de recetores hormonais seja, ou um falso positivo relativamente aos RP, ou um falso negativo dos RE, pelo que algumas destas doentes poderão responder à terapia hormonal. (7;8;9)

O tratamento hormonal priva os tumores da estimulação por estrogénio endógeno. Este bloqueio pode ser conseguido pela ligação competitiva ao recetor da proteína, nomeadamente por moduladores seletivos dos RE, como é o caso do Tamoxifeno. Este fármaco é um agonista parcial dos RE, já que além de funcionar como antagonista no tecido mamário, tem também atividade estrogénio-*like*, nomeadamente a nível do metabolismo ósseo e a nível do endométrio. Um outro medicamento com atividade semelhante aos moduladores seletivos dos RE é o fulvestrant, no entanto, este não possui a atividade agonista de estrogénio, funcionando apenas como antagonista. (10;11;12)

Uma outra forma de conseguir este efeito é diminuir a concentração de estrogénio. Esta diminuição pode ser obtida por meio de inibidores da aromatase (IA), uma enzima que catalisa a conversão de androgénios em estrogénios. A aromatase está presente, de forma abundante,

nos ovários da mulher em pré-menopausa, pelo que estes fármacos não são eficazes em monoterapia, neste grupo, por não se conseguir uma diminuição adequada da concentração de estrogénio. Por outro lado, nas mulheres em pós-menopausa, a enzima existe apenas residualmente em tecidos periféricos, como o tecido celular subcutâneo. Os IA de terceira geração, letrozole, anastrozole e exemestano, são por isso uma alternativa ao Tamoxifeno, em monoterapia nas mulheres em pós-menopausa ou combinados com supressão ovárica, na pré-menopausa. Importa referir, que o exemestano é um IA esteroide que se liga irreversivelmente à aromatase, causando uma inativação permanente, enquanto que o anastrozole e letrozole se ligam reversivelmente, competindo com os ligandos endógenos, androstenediona e testosterona. As doses diárias de anastrozole, letrozole e exemestano, por via oral são, respetivamente, 1mg, 2,5mg e 25mg. O anastrozole e exemestano demoram cerca de 7 dias para atingir a estabilidade basal e tem uma semivida de 41h e 27h respetivamente, enquanto que o letrozole leva cerca de 60 dias até atingir a estabilidade basal e tem uma semivida superior aos restantes, podendo chegar às 96h. A eficácia da redução dos níveis plasmáticos de estrogénio é de 81-94% com anastrozole, 88-98% com letrozole e 52-72% com exemestano. (10;13)

Mais ainda, nas mulheres pré-menopausa a concentração de ligando, pode ser obtida através de supressão ovárica, sendo que esta pode ser permanente por ooforectomia, radioterapia ou mesmo quimioterapia, ou temporária, por análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (aGnRH). Como previamente referido, esta opção de tratamento pode ser associada ao tratamento com IA, mas também em tratamento combinado com tamoxifeno.(10)

4.3. Efeitos adversos

Como previamente referido, o tamoxifeno é um agonista parcial dos RE e o seu efeito estimulante no útero pode levar à proliferação endometrial, hiperplasia e posteriormente cancro do endométrio. Este é, no entanto, um efeito adverso pouco comum, ainda menos frequente, nas mulheres em pré-menopausa. Em contraste, sintomas vasomotores e atrofia vaginal, bem como corrimento vaginal, amenorreia, alterações no ciclo menstrual, fadiga e dor músculo-esquelética têm maior incidência, sendo que se correlacionam com o efeito antiestrogénio no sistema nervoso central.

Mais ainda, está provado que o tamoxifeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos. Apesar disso, estudos recentes demonstram que este fármaco condiciona

alterações favoráveis no perfil lipídico, e parece não aumentar os eventos cardíacos por isquemia, contrariamente ao que está descrito. (14)

Relativamente aos IA, o anastrozole e letrozole não possuem efeitos androgénico, progestrogénico ou estrogénico como o ganho de peso, acne ou hipertricose, no entanto, em doentes a fazer doses supra-terapêuticas de exemestano, estas complicações podem surgir.

O efeito dos IA de terceira geração no perfil lipídico e consequente efeito no risco cardiovascular das doentes varia consoante o fármaco utilizado. O anastrozole parece não alterar o perfil lipídico, enquanto que, o letrozole aumenta a concentração de colesterol total, LDL (lipoproteína de baixa densidade) e apolipoproteína B. Por outro lado, o Exemestano parece diminuir a concentração do colesterol total e triglicéridos, mas também da HDL (lipoproteína de alta densidade), com aumento da razão LDL/HDL. (13;15)

O anastrozole é o IA não esteroide mais seletivo. Este fármaco, não parece alterar a função adrenal, não se tendo observado alteração na concentração de cortisol basal, ou estimulado pela ACTH (hormona adrenocorticotrófica), nem na concentração de aldosterona. Contudo, o tratamento com letrozole reduz o cortisol basal e o induzido pela ACTH, apesar de não se verificar alteração na concentração basal de aldosterona. O exemestano parece alterar a concentração destes parâmetros. (13)

Além dos efeitos adversos acima descritos, observou-se que o tratamento com IA, pelo decréscimo na concentração de estrogénio, leva a um aumento do turnover ósseo, com consequente perda de densidade mineral óssea, osteoporose e risco de fraturas. Este risco é superior nas doentes que fizeram tratamento prévio com tamoxifeno, apesar de, comparativamente, quando em monoterapia, se verificar maior risco no grupo tratado com IA, do que no grupo tratado com tamoxifeno. Por sua vez, entre IA, não parece existir diferença, quanto ao risco de fratura ou osteoporose e nas doentes tratadas com estes fármacos, a ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), recomenda avaliações periódicas da densidade mineral óssea e se necessário, tratamento com bifosfonatos. (13;15;16)

5. Cancro da mama em estadio inicial

5.1. Mulheres pré-menopausa

O Tamoxifeno é usado como tratamento *standart* do cancro da mama em mulheres com RH positivos, há mais de vinte anos. Atualmente, as *guidelines* da ASCO, de 2014,

recomendam este fármaco como tratamento endócrino adjuvante, em mulheres em pré ou perimenopausa, durante um período de cinco anos. Após este período, se a mulher se mantiver em pré ou perimenopausa deverá manter o tratamento por um total de dez anos, por outro lado, se se encontrar na menopausa, deverá manter o Tamoxifeno por um total de dez anos, ou parar este tratamento e iniciar um inibidor da aromatase por mais cinco anos.(17)

Uma meta-análise de vinte ensaios clínicos, realizada pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), em que se comparava o tratamento com Tamoxifeno durante cinco anos, com o tratamento sem hormonoterapia adjuvante, demonstrou uma redução substancial da taxa de recorrência da doença, nos primeiros dez anos e uma redução da mortalidade por cancro da mama em um terço, nos primeiros quinze anos. Ainda neste estudo, verificou-se que na doença com RE positivos, a taxa de recorrência era aproximadamente independente da expressão de expressão dos RP, da idade, do atingimento ganglionar e do uso de quimioterapia. Por outro lado, observou-se que em tumores RE negativos, a terapia com Tamoxifeno tinha pouco ou nenhum efeito sobre as taxas de recorrência e mortalidade. (18)

Desta forma, pensou-se que, se mesmo após os cinco anos de tratamento com Tamoxifeno o benefício persiste, aumentar o tempo de tratamento seria vantajoso para a doente. Assim, foram estudados pelo grupo *Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*(ATLAS), os efeitos de prolongar a toma de Tamoxifeno para um total de dez anos ou parar o tratamento aos cinco anos. Os resultados obtidos demonstram que prolongar o tratamento cinco anos, para um total de dez anos, além de garantir maior proteção contra a recorrência da doença, diminui também a mortalidade por cancro da mama. No entanto, os autores referem que será necessário prolongar o tempo de *follow-up*, uma vez que como previamente referido o tratamento com Tamoxifeno durante cinco anos, mantém benefício, mesmo após o fim do tratamento. (14)

Importa também perceber o papel da supressão ovárica no tratamento do cancro da mama. Numa meta-análise realizada pelo *LHRHa in Early Breast Cancer Overview Group*, constatou-se que o uso de aGnRH em monoterapia, em doentes na pré-menopausa não demonstrou uma redução significativa da taxa de recorrência da doença. Assim sendo, é pertinente compreender se existe benefício na associação da supressão ovárica a um outro tratamento, como o Tamoxifeno ou um IA. As *guidelines* da ASCO não recomendam esta associação em mulheres pré-menopausa, no entanto está provado que a supressão ovárica induzida pela quimioterapia se correlaciona com uma diminuição do risco de recorrência da doença. (17;19)

Mais ainda, recentemente, foi realizada uma análise conjunta de dois ensaios clínicos, TEXT (*Tamoxifen and Exemestane Trial*), que comparava Tamoxifeno e supressão ovárica durante cinco anos com exemestano e supressão ovárica também por um período de cinco anos e SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*), que comparava ambas as abordagens do TEXT com Tamoxifeno em monoterapia. Relativamente aos resultados de ambos, demonstrou-se uma superioridade no grupo com IA, sendo que em mulheres pré-menopausa, o tratamento com Exemestano e supressão ovárica supera o uso de Tamoxifeno e supressão ovárica, reduzindo significativamente a recorrência. Concluindo-se que o Exemestano associado a supressão ovárica é um tratamento a considerar nestas doentes. (20)

No entanto, em que situações deverá a supressão ovárica ser adicionada ao tratamento adjuvante? Comparando os grupos Tamoxifeno com supressão ovárica e Tamoxifeno em monoterapia, do ensaio clínico SOFT, verificou-se que a adição de supressão ovárica ao Tamoxifeno, não melhorava significativamente a sobrevida livre de doença. Apesar disso, esta investigação foi efetuada em dois grupos distintos. No primeiro grupo, estavam inseridas mulheres em pré-menopausa cujo tratamento adjuvante inclui Tamoxifeno, mas não quimioterapia, na sua maioria acima dos quarenta anos, sem atingimento ganglionar e com tumores de baixo grau ou intermédio. No segundo grupo, inseriam-se mulheres que se mantinham em pré-menopausa após tratamento com quimioterapia, com uma média de idades de quarenta anos. Uma vez que a função ovárica residual após a quimioterapia, se associa a uma idade mais jovem das doentes, este fator bem como o tratamento prévio com quimioterapia, são características clínico-patológicas, que contribuem para um maior risco de recorrência. A análise por subgrupos demonstrou benefício na adição de supressão ovárica ao tratamento adjuvante, nas mulheres previamente tratadas com quimioterapia, nas mulheres com tumores positivos para HER-2 e nas mulheres com idade inferior a trinta e cinco anos de idade na altura do diagnóstico. Desta forma, a adição de supressão ovárica ao tratamento adjuvante com Tamoxifeno não proporcionou um benefício significativo na população total do estudo. Apesar disso, no grupo de mulheres com elevado risco de recorrência, a adição deste tratamento melhorou a sobrevida livre de doença. (21)

Concluindo, nas doentes em pré-menopausa o Tamoxifeno durante cinco anos como tratamento adjuvante é apenas um dos tratamentos possíveis e a escolha dos fármacos e a associação ou não de supressão ovárica, assim como a duração da terapêutica deve ser individualizada, de acordo com as características clínicas e patológicas da doença.

5.2. Mulheres pós-menopausa

Segundo as *guidelines* da ASCO, de 2014, nas mulheres em que o diagnóstico é feito após a menopausa, as opções propostas são: tratamento com Tamoxifeno durante dez anos; um IA durante cinco anos; Tamoxifeno durante cinco anos, ao fim dos quais se altera a terapêutica para um IA, prolongando-se a hormonoterapia por mais cinco anos ou ainda, Tamoxifeno durante dois a três anos, alterando posteriormente para um IA, durante cinco anos.(17)

Contudo, apesar destas recomendações, inúmeros estudos concluíram já a superioridade dos IA neste grupo de doentes.

Numa meta-análise por *Dowsett et al*, demonstrou-se que, quer com o tratamento com IA, durante cinco anos, quer com o tratamento com dois a três anos de IA, após dois a três anos de Tamoxifeno, existe uma diminuição da taxa de recorrência em relação ao tratamento com Tamoxifeno em monoterapia, durante cinco anos. (9)

Em 2005, o *BIG 1-98 Collaborative Group*, demonstrou que o tratamento com letrozole era vantajoso em relação ao tratamento com tamoxifeno. Posteriormente, *Regan et al*, apresentaram os resultados desse mesmo estudo, aos 8,1 anos de média de *follow-up*. Este ensaio clínico, possui quatro braços, comparando 5 anos de monoterapia com tamoxifeno; 5 anos de monoterapia com letrozole; 2 anos de letrozole, seguidos de 3 anos de tamoxifeno e 2 anos de tamoxifeno, seguidos de 3 anos de letrozole. A análise atualizada demonstrou, de forma semelhante à análise inicial, a superioridade do tratamento com letrozole em monoterapia. Mais ainda, verificou-se que era benéfico quer os doentes apresentassem doença ganglionar ou não. Relativamente ao tratamento sequencial, nem grupo letrozole seguido de tamoxifeno, nem o grupo tamoxifeno seguido de letrozole demonstraram benefício sobre a monoterapia com letrozole, embora os resultados do tratamento com letrozole seguido de tamoxifeno, nomeadamente no que respeita a sobrevida livre de doença e a sobrevida geral, pareçam ser semelhantes ao tratamento em monoterapia com tamoxifeno. (22;23)

De forma semelhante, uma outra meta-análise do EBCTCG, comprovou também a superioridade dos IA, nas mulheres em pós-menopausa. Este estudo, comparou o tratamento de cinco anos com Tamoxifeno com cinco anos de IA; cinco anos de IA com dois-três anos de Tamoxifeno seguido de IA durante cinco anos e por fim, cinco anos de Tamoxifeno com dois-três anos de Tamoxifeno seguido de AI durante cinco anos. Na primeira comparação demonstrou-se que o tratamento com IA, diminuía significativamente a taxa de recorrência, bem como a taxa de mortalidade. Na comparação seguinte, a taxa de recorrência diminuiu significativamente nos anos zero e um de *follow-up* com o IA, mas não nos anos seguintes quando ambos os grupos recebiam o mesmo tratamento. Finalmente, na última comparação e

maisuma vez, verificou-se que a taxa de recorrência era menor no grupo tratado com IA, neste caso, nos anos dois a quatro de tratamento, quando o tratamento entre grupos diferia. Também neste grupo era inferior a taxa de mortalidade por cancro da mama, aos dez anos.(24)

O ensaio clínico ATAC (*The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*), comparou a eficácia e perfil de segurança do tratamento com anastrozole, 1 mg em monoterapia; do tratamento com tamoxifeno, 20 mg também em monoterapia e do tratamento combinado de ambos os fármacos. Este estudo demonstrou um aumento da sobrevida livre de doença, taxas de recorrência inferiores e redução na incidência de cancro de mama contralateral, no grupo tratado com anastrozole em monoterapia, em comparação com o grupo tratado com tamoxifeno em monoterapia. Demonstrou ainda uma menor incidência de efeitos adversos graves, como cancro do endométrio e eventos tromboembólicos, no grupo tratado com anastrozole em monoterapia, embora neste grupo se observe um maior número de fraturas ósseas e de artralguas. Os resultados do grupo a receber tratamento combinado foram semelhantes aos do grupo a receber tamoxifeno, significativamente piores comparativamente com os do grupo a receber anastrozole em monoterapia. Os autores descrevem uma possível alteração farmacocinética como explicação para estes resultados, uma vez que, no grupo tratado com ambos os fármacos, se observou uma concentração de anastrozole inferior, em relação à concentração do mesmo fármaco no grupo em monoterapia. Posteriormente, numa análise deste ensaio efetuada aos 10 anos, verificou-se que as diferenças absolutas em termos de tempo de recorrência entre os grupos em monoterapia aumentavam progressivamente e as taxas de recorrência permaneceram significativamente mais baixas no grupo tratado com anastrozole em monoterapia, embora o benefício fosse menor ao fim de oito anos. (25;26)

Assim, conclui-se que os IA são a melhor opção de tratamento endócrino adjuvante para as mulheres em pós-menopausa com cancro da mama em estadio inicial, com recetores hormonais positivos. O tratamento sequencial com tamoxifeno poderá ser considerado dependendo do risco de recorrência, preferências da doente e tolerabilidade da terapêutica.

6. Ca da mama em estadio avançado

O cancro da mama em estadio IV está presente em cerca de 5 a 10% das mulheres, na altura do diagnóstico. Atualmente, nestas doentes, a doença não tem cura e o tratamento é paliativo, melhorando os sintomas e prolongando a sobrevida sem piorar a qualidade de vida.

6.1. Pré-menopausa

Nas doentes com cancro da mama em estadio avançado, na pré-menopausa, o tratamento *standard* baseia-se no tamoxifeno. Em 1994, *Boccardo et al*, demonstraram que a supressão ovárica com aGnRH tinha eficácia comparável à ooforectomia ou irradiação ovárica. Neste estudo, embora os autores referissem um benefício, não ficou provada a superioridade do esquema de tamoxifeno com goserelina sobre a supressão ovárica em monoterapia. (27)

No entanto, nestas doentes, sendo a concentração circulante de estrogénio superior, à das doentes em pós-menopausa, ao combinar o tamoxifeno ou um IA com supressão ovárica, induz-se um bloqueio máximo de estrogénio. Em 2001, *Klijn et al*, realizaram uma meta-análise de 4 estudos, avaliando a combinação de tamoxifeno e aGnRH, nomeadamente buserelina e goserelina, com um esquema de aGnRH em monoterapia. Concluiu-se que o tratamento combinado reduz o risco de morte e de progressão da doença em comparação com os doentes tratados apenas com um aGnRH. Importa referir que a incidência de efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos. (28)

A esta evidencia, juntam-se as conclusões da meta-análise supramencionada, relativa ao estudo SOFT, que embora referente a doentes com cancro da mama em estadio inicial, demonstrou que a associação de supressão ovárica ao tratamento é sobretudo eficaz nas doentes com maior risco de recorrência. (21)

Tal como acima referido, os IA em monoterapia, em doentes pré-menopausa não são eficazes na supressão da concentração de estrogénio. *Carlson et al*, realizaram um estudo prospetivo, observando os efeitos do tratamento de anastrozole em combinação com goserelina. Determinou-se que a combinação dos fármacos demonstrou atividade anti tumoral significativa e os autores referem ainda, que a taxa de benefício clínico nesta população é semelhante à observada nas mulheres em pós-menopausa tratadas com AI. Neste estudo foi também monitorizada a concentração de estrogénio ao longo de 6 meses, que diminuiu rápido e consistentemente. Os principais efeitos secundários referidos foram artralguas, sintomas vasomotores e fadiga. (29)

Num estudo que comparava a eficácia do tratamento combinado de letrozole e goserelina em doentes na pré-menopausa; com o tratamento em monoterapia, com letrozole, em doentes em pós-menopausa, observou-se uma resposta clínica ao tratamento semelhante em ambos os grupos, bem como um tempo esperado de progressão da doença similar. No grupo pré-menopausa, os efeitos secundários mais prevalentes foram sintomas vasomotores e atrofia vaginal. Como se tratam de estádios avançados de cancro da mama, a avaliação de

efeitos ósseos pelos AI, foi dificultada por fatores como a presença de metástases. Apesar disso, constatou-se que o grupo pré-menopausa apresentou ligeiro aumento na reabsorção óssea. Mais ainda, o tratamento com bifosfonatos melhorou significativamente a saúde óssea em ambos os grupos. (30)

Embora nas doentes em pós-menopausa se tenha concluído que os AI são superiores ao tamoxifeno, são necessários mais estudos, de forma a concluir sobre os seus benefícios em mulheres em pré-menopausa. No entanto, conclui-se que no cancro da mama em estadio avançado, a adição de supressão ovárica é um importante acréscimo à terapêutica, de forma a atingir uma redução máxima na concentração de estrogénio, para níveis semelhantes aos observados em mulher na pós-menopausa.

6.2. Pós-menopausa

Segundo as guidelines do segundo consenso internacional para o cancro da mama em estadio avançado, o tamoxifeno ou os IA de terceira geração constituem a primeira linha de tratamento em mulheres em pós-menopausa com cancro da mama em estadio avançado. No entanto, existem muitos fatores a considerar aquando da escolha da terapêutica, além de que tem surgido novos fármacos que podem substituir ou ser associados às principais formas de tratamento, em situações particulares.

Recentemente, concluiu-se que o fulvestrant poderá ser superior aos IA em determinados contextos. Este fármaco pode ser considerado a terceira linha no tratamento de cancro da mama, em doentes em pós-menopausa, com cancro da mama em estadio avançado. A sua importância deriva da possibilidade de surgirem resistências ao tamoxifeno e da elevada prevalência de resistência ao tratamento com IA. A sua eficácia foi demonstrada em ensaios clínicos que comparavam o tratamento mensal com 250 mg de fulvestrant; com o tratamento diário de anastrozole, 1 mg em mulheres com progressão da doença, previamente tratadas com terapia hormonal. A análise combinada destes ensaios clínicos demonstrou que o tratamento com fulvestrant era, pelo menos, tão eficaz quanto o tratamento com anastrozole, como segunda linha de tratamento. Apesar disso, quando posteriormente, num ensaio clínico, foi comparado com o tratamento com tamoxifeno, em mulheres sem tratamento hormonal prévio, o tamoxifeno demonstrou-se superior. (31;32)

Subsequentemente, surgiram mais estudos relativos ao fulvestrant, nomeadamente o CONFIRM (*Comparison of Faslodex in Recurrent or Metastatic Breast Cancer*), o FIRST (*The*

Fulvestrant First-Line Study Comparing Endocrine Treatments) e o FALCON(*Fulvestrant and Anastrozole Compared in Hormonal Therapy Naïve Advanced Breast Cancer*).

O primeiro ensaio clínico comparava dois grupos tratados com fulvestrant em doses diferentes, 250 mg e 500mg. Assim no CONFIRM observou-se que o tratamento com 500 mg se associava a uma redução do risco de morte em 19% e a uma melhoria da sobrevida geral quando comparado com a dose inferior, sem diferenças na ocorrência de efeitos adversos severos. (33)

Por outro lado, o FIRST comparava a eficácia e perfil de segurança do tratamento com 500 mg de fulvestrant com 1 mg diário de anastrozole. Numa primeira análise o tratamento com fulvestrant demonstrou-se superior ao aumentar o tempo de progressão da doença, com perfil de segurança semelhante ao anastrozole. Mais tarde, ao avaliar a sobrevida geral, constatou-se que também neste parâmetro o fulvestrant é superior. Finalmente, em 2016, foi publicado o FALCON, que veio confirmar que a sobrevida no grupo tratado com fulvestrant era significativamente mais longa. Constatou-se ainda que os principais efeitos adversos eram artralguas e sintomas vasomotores, com prevalência superior também neste mesmo grupo. (34;35;36)

Assim, estes estudos revelam uma superioridade em termos de eficácia do tratamento com fulvestrant sobre o tratamento com os IA de terceira geração em mulheres em pós-menopausa, com cancro da mama em estadio avançado e sem tratamento hormonal prévio.

Contudo, no estudo EFACT (*Evaluation of Faslodex versus Exemestane Clinical Trial*), que, em doentes previamente tratados com IA não esteroides, compara o tratamento com fulvestrant e exemestano em monoterapia, observou-se uma resposta clínica semelhante entre ambos os grupos. Ambos os fármacos foram bem tolerados, com incidência semelhante de efeitos adversos.(37)

Mais ainda, *Johnston et al* realizaram um ensaio clínico – SoFEA (*The Study of Faslodex with or without concomitant Arimidex vs Exemestane following progression on non-steroidal Aromatase inhibitors*) – que compara o tratamento com fulvestrant em associação com anastrozole; fulvestrant em monoterapia e exemestano em monoterapia, em doentes com resistência adquirida aos IA. Não foi demonstrado benefício no tratamento combinado de fulvestrant com anastrozole comparativamente com o fulvestrant em monoterapia em doentes com resistência endócrina adquirida. Da mesma forma, não se observaram diferenças entre os tratamentos em monoterapia com fulvestrant e com exemestano. Os autores referem ainda, que o facto de o fulvestrant não se ter demonstrado superior ao exemestano, poderá estar

relacionado com a dose subóptima do primeiro, já que quando se iniciou o estudo, o CONFIRM não tinha ainda sido publicado. Importa referir, que este estudo não era também conhecido à data de publicação do EFECT. (38)

A combinação de tratamento hormonal com terapias dirigidas está a evoluir e admite-se que intervir ao nível dos mecanismos de resistência à hormonoterapia, como a via de sinalização intracelular PI3K/AKT/mTOR(Phosphatidylinositol 3-kinase/ Protein kinase B/ Mammalian target of rapamycin) e outras vias intervenientes no ciclo celular, poderá restaurar a sensibilidade à hormonoterapia. Como previamente referido, a resistência ao tratamento hormonal é comum e é também essencialmente inevitável em estadios avançados da doença. Sendo que, um tumor comRH positivos, pode ter uma resistência intrínseca ou adquirida, quando não responde ao tratamento inicial ou responde e posteriormente deixa de responder, respetivamente. (39;40)

Num estudo de fase 2 desenvolvido por *Richard Finn et al*, denominado PALOMA-1, em que participaram mulheres em pós-menopausa com cancro da mama, sem tratamento prévio, em estadio avançado, com expressão de RH e HER2 negativo, observou-se a eficácia e perfil de segurança do palbociclib (125 mg diárias durante três semanas com pausa de uma semana aos 28 dias) em associação com o letrozole (2,5 mg diariamente) comparado com o letrozole em monoterapia. Importa referir, que o palbociclib é uma molécula inibidora das CDK4 e 6 (*cyclin dependent kinases 4 and 6*), que por sua vez são quinases que regulam o ciclo celular e quando ativadas levam à progressão do mesmo, sendo uma das vias associada à resistência à hormonoterapia. Observou-se uma melhoria significativa no grupo tratado com a associação de fármacos relativamente ao aumento da sobrevida com ausência de progressão da doença quando comparado com o grupo em tratamento com letrozole em monoterapia. Relativamente ao perfil de segurança, realça-se a neutropenia como efeito adverso mais frequente e alguns casos de linfopenia e astenia. No estudo de fase 3, PALOMA -2, confirmaram-se os achados do estudo anterior, concluindo-se que a associação entre letrazole e palbociclib deve ser primeira opção de tratamento nestas doentes. Mais uma vez, os efeitos adversos observados relacionavam-se com mielotoxicidade, sendo que embora numa percentagem muito reduzida (1,8%), neste estudo mais recente foram reportados casos de neutropenia febril, o que não se verificou no estudo de fase 2.(41;42)

Finalmente, o PALOMA-3, veio demonstrar que, também nas mulheres previamente tratadas com hormonoterapia, a associação de palbociclib com fulvestrant demonstrou benefício significativo em relação ao grupo tratado com fulvestrant em monoterapia. Importa ainda referir que neste estudo foram incluídas mulheres em pré ou peri-menopausa tratadas

com goserelina. A sobrevida com ausência de progressão da doença demonstrou-se muito superior no grupo tratado com a associação de fármacos. Os efeitos adversos foram semelhantes aos reportados nos restantes estudos. (43)

Ainda no que respeita à combinação de hormonoterapia com agentes dirigidos, *Yardley et al* realizaram um ensaio clínico, BOLERO-2, que englobava mulheres em condições semelhantes às do PALOMA, mas com progressão da doença ou recorrência, durante ou após tratamento com IA. Este estudo de fase 3, compara o tratamento com everolimus (10 mg diariamente), um inibidor da via mTOR, associado ao exemestano (25 mg diárias) com o tratamento em monoterapia com exemestano. Verificou-se que a sobrevida com ausência de progressão da doença, aumentou além do dobro no grupo tratado com a associação de fármacos. Apesar disso, a incidência de efeitos adversos foi também superior neste grupo, levando a alteração da dose de everolimus, sendo os mais comuns, estomatite, pneumonite não infecciosa e trombocitopenia. Posteriormente, *Piccart et al*, não constataram uma melhoria significativa na sobrevida geral, no entanto, demonstrou-se benefício clínico e confirmou-se o aumento da sobrevida com ausência de progressão da doença. A incidência de efeitos adversos foi também superior ao grupo em monoterapia.(44;45)

Existem estudos com outros fármacos associados ao everolimus, como é o caso do TAMRAD. Trata-se de um estudo em fase 2 que comparava o tratamento em associação de tamoxifeno com everolimus, com o tratamento com tamoxifeno em monoterapia, em doentes também previamente tratados com IA. Tendo sido demonstrado um aumento da sobrevida com ausência de progressão da doença no grupo tratado com a combinação de fármacos, bem como uma diminuição do risco de morte. (46)

Também nos tumores que expressão de HER2, foi demonstrado benefício na associação com agentes dirigidos. A adição de agentes anti-HER2, como o trastuzumab e o lapatinib, ao tratamento hormonal, aumenta da taxa de benefício clínico e sobrevida com ausência de progressão da doença. (47;48)

Assim, são várias as opções disponíveis para o tratamento hormonal do cancro da mama em doença localmente avançada ou metastizada, em doentes na pós-menopausa. É essencial individualizar a terapêutica e alterar o fármaco ou acrescentar agentes dirigidos, nos casos em que se observa progressão ou recidiva da doença, quando a doente já se encontra a fazer tratamento hormonal.

7. Tratamento Hormonal em contexto neoadjuvante

Como previamente descrito o tratamento hormonal pode ser usado em contexto adjuvante, quando após a cirurgia com intuito curativo. O contexto paliativo, por outro lado, não possui intuito curativo, mas o de prolongar o tempo de vida e melhorar a sua qualidade. Por fim, o contexto neoadjuvante é usado antes da cirurgia, de forma a controlar localmente a doença.

A quimioterapia neoadjuvante é geralmente recomendada quando o tumor se encontra localmente avançado de forma a melhorar os *outcomes* cirúrgicos. No entanto, nas mulheres em pós-menopausa, com cancro da mama RH positivo, a hormonoterapia é uma escolha lógica pela sua eficácia neste grupo de doentes. Mais ainda, verificou-se que em doentes com RH positivos sem expressão de HER2, a quimioterapia neoadjuvante não é tão eficaz. (49)

Se inicialmente se considerava este tipo de tratamento em mulheres mais velhas com mais comorbilidades, atualmente pondera-se a terapia com IA como forma de redução da massa tumoral antes da cirurgia, também em mulheres mais jovens. Apesar de não existir, ainda, nenhuma forma de tratamento hormonal aprovado como neoadjuvante, existem inúmeros estudos que comprovam a eficácia dos IA neste contexto. O ensaio clínico IMPACT (*The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen*), comparou em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama invasivo, o tratamento neoadjuvante com tamoxifeno, anastrozole ou tratamento combinado de ambos, durante três meses, sendo que, se constatou que o anastrozol em terapia neoadjuvante é tão eficaz e bem tolerado quanto o tamoxifeno. Além disso, um outro ensaio clínico, o PROACT (*The Preoperative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen*) comparou tratamento com anastrozole ou tamoxifeno com ou sem quimioterapia durante doze semanas antes da cirurgia, tendo sido observado que este IA é no mínimo tão eficaz quanto o Tamoxifeno e que apesar de não ter sido demonstrada significância, o seu benefício é aparentemente superior num subgrupo de doentes com intuito curativo. Assim, o anastrozole no pré-operatório é um fármaco eficaz e bem tolerado, com efeito na redução do volume tumoral, possibilitando intervenções cirúrgicas mínimas em pacientes com tumores previamente inoperáveis. (50;51)

Nas doentes em pré-menopausa, tal como no tratamento adjuvante e paliativo o uso de IA demonstrou benefício clínico quando em associação com um aGnRH. (52)

8. Conclusão

O tratamento hormonal evoluiu muito desde que inicialmente se constataram os benefícios do tamoxifeno, em doentes com tumores RH positivos. Atualmente, compreende-se a importância de uma abordagem individualizada às características do tumor, da doente e das suas preferências.

Os IA de terceira geração tem sido descritos como mais eficazes do que o tamoxifeno nas doentes em pós-menopausa e, recentemente, concluiu-se que nas mulheres em pré-menopausa a associação de supressão ovárica a estes fármacos é também mais eficaz do que o tamoxifeno, sobretudo quando existe maior risco de recorrência da doença.

Relativamente ao cancro da mama em estadio avançado, demonstrou-se que, em mulheres na pós-menopausa, o fulvestrant pode ser usado como tratamento de primeira linha, ou em caso de resistência aos IA. Importa ainda referir, que têm sido publicados estudos, que demonstram um benefício na associação de tratamento hormonal com agentes dirigidos, sendo que se pensa que estes fármacos possam restaurar a sensibilidade aos IA.

Apesar desta evolução ter decorrido em anos recentes, estão ainda em curso muitos estudos, cujos resultados irão certamente alterar e complementar os esquemas de tratamento atuais.

9. Referências bibliográficas

1 - Michael Untch, Christoph Thomssen (2010) Clinical Practice Decisions in Endocrine Therapy. *Cancer Investigation*, 28:4–13.

2 - Sotiriou C, Pusztai L (2009) Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360:790–800.

3 - Azim HA, Partridge AH (2014) Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 16(4):427.

4 - Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al (2015) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *Journal of the National Cancer Institute* 107(6):djv048.

5 - Reis-Filho JS, Pusztai L (2011) Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 378(9805):1812-23.

6 - Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10869-74.

7 - Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME (2014) How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst* 106(8):dju165.

8 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771–84.

9 - Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors vs tamoxifen. *J Clin Oncol* 28: 509–18.

10 - Dowsett M, Howell A (2002) Breast cancer: Aromatase inhibitors take on tamoxifen. *Nat Med* 8:1341-1344.

11 - Wakeling AE (2000) Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer* 7:17–28.

12 - Howell A, Pippen J, Elledge RM, et al (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104(2):236–239.

- 13 - Buzdar, A., Robertson, J., Eiermann, W. and Nabholz, J-M. (2002) An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 95: 2006–2016.
- 14 - Christina Davies et al (2013) para o Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381: 805–16.
- 15 - McCloskey E, Hannon R, Lakner G et al (2007) Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 43:2523–2531.
- 16 - Fiona M. McCaig et al (2010) A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119:643–651.
- 17 - Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology. *J Clin Oncol*. 32(21):2255–69.
- 18 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687–717.
- 19- LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group (2007) Use of luteinising hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369(9574):1711–23.
- 20 - Pagani O, Regan MM, Walley B, et al (2014) Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*.
- 21 - Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al (2015) Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372(5):436–46.
- 22 - BIG 1-98 Collaborative Group (2005) A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353:2747–57.
- 23 – Regan et al (2011) Evaluating Letrozole and Tamoxifen Alone and in Sequence for Postmenopausal Women with Steroid Hormone Receptor Positive Breast Cancer: the BIG 1-98 Randomized Clinical Trial at 8.1 years Median Follow-Up. *Lancet Oncol* 12(12): 1101–1108.
- 24 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2015) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386: 1341–52.

- 25 - ATAC Trialists' Group (2002) 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* 359: 2131-2139.
- 26 - Jack Cuzick, Ivana Sestak, Michael Baum et al (2010) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial . *Lancet Oncol* 11: 1135–41.
- 27 - Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al (1994) Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: Results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 5:337-342.
- 28 - Klijn, J., Blamey, R., Boccardo, F., Tominaga, T., Duchateau, L. and Sylvester, R. (2001) Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19: 343–353.
- 29 - Carlson, R., Theriault, R., Schurman, C., Rivera, E., Chung, C., Phan, S. et al. (2010) Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 28: 3917–3921.
- 30 - Park, I., Ro, J., Lee, K., Kim, E., Kwon, Y., Nam, B. et al. (2010) Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol* 28: 2705–2711.
- 31 - Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, et al (2003) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 98:229-238.
- 32 - Howell A, Robertson JFR, Abram P, et al (2004) Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 22:1605-1613.
- 33 - Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al (2014) Final overall survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 106:djt337.
- 34 – Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al (2009) Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: Results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 27:4530-4535.
- 35 - Robertson, J., Llombart-Cussac, A., Feltl, D., Dewar, J., Jasiówka, M., Hewson, N. et al. (2014) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: overall survival from the phase II 'FIRST' study. San Antonio Breast Cancer Symposium, abstract S6-04

- 36 - John F R Robertson et al (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial . Lancet
- 37 - Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al (2008) Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior non-steroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. J Clin Oncol 26: 1664–70.
- 38 - Johnston, S., Kilburn, L., Ellis, P., Dodwell, D., Cameron, D., Hayward, L. et al. (2013) Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormonereceptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 14: 989–998.
- 39 - Tomas Reinert and Carlos H. Barrios (2015) Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol Vol. 7(6) 304 –320.
- 40 – MaCX, Reinert T, Chmielewski, et al (2015) Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. Nat Rev Cancer 15:261-275.
- 41 - Finn, R., Crown, J., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I., Kulyk, S., Ettl, J. et al. (2015) The cyclindependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptorpositive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 Study. Lancet Oncol 16: 25–35.
- 42 - Richard S. Finn, Miguel Martin, Hope S. Rugo et al (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-36
- 43 - Turner, N., Ro, J., André, F., Lois, S., Verma, S., Iwata, H. et al. (2015) Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 373: 209–219.
- 44- Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA III, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebwahl D, Rugo HS (2013) Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis.
- 45 - Piccart, M., Hortobahyi, G., Campone, M., Pritchard, K., Lebrun, F., Ito, Y. et al. (2014) Everolimus plus exemestane for hormone-receptorpositive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol 25: 2357–2362
- 46 - Thomas Bachelot et al (2012) Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study . J Clin Oncol 30:2718-2724.

- 47 – Kaufmann, B., Mackey, J., Clemens, M., Bapsy, P., Vaid, A., Wardley, A. et al. (2009) Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529–5537.
- 48 - Johnston, S., Pippen, J., Pivot, X., Lichinister, M., Sadeghi, S., Dieras, V. et al. (2009) Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 5538–5546.
- 49 - Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, Broadwater G, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Henderson IC, Norton L, Winer EP, Hudis CA, Ellis MJ, Berry DA (2007) HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 357: 1496 – 1506.
- 50 - Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G (2005) Neoadjuvant treatment of Neoadjuvant endocrine in primary breast cancer YH Chia et al 763 & 2010 Cancer Research UK British Journal of Cancer (2010) 103(6), 759 – 764 postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 23: 5108 – 5116.
- 51 - Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, Dube P, de Oliveira CT (2006) Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative ‘Arimidex’ Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 106: 2095 – 2103.
- 55 - Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, Ghisini R, Bottiglieri L, Magni E, Veronesi P, D’Alessandro C, Luini A, Dellapasqua S, Viale G, Goldhirsch A, Colleoni M (2007) Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer* 97: 802 – 808.