

## بازده کلینیکی و توانایی داروهای مهارکننده آروماتاز در درمان امروزی سرطان پستان

\*صفا نجفی: استادیار خون و سرطان شناسی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** از آنجا که امروزه استفاده از داروهای مهارکننده آروماتاز در درمان سرطان پستان به سرعت رواج یافته است و بسیاری از مبتلایان به این بیماری از این دارو بهره‌مند می‌گردند.

**روش بررسی:** در یک مطالعه مروری ابتدا به بررسی تاریخچه و چگونگی ساخت این داروها، دوم به فارماکولوژی و فارماکولیتیک آن‌ها، سوم به بررسی شواهد موجود برای تجویز این دارو در گروه‌های حذف و چهارم عوارض جانبی آن‌ها پرداختیم. به این منظور الفاظ مهارکننده‌های آروماتاز، سرطان پستان، فارماکولوژی، فارماکولیتیک، هورمون‌درمانی در Database‌های PubMed، Cochrane، EBMT، OVID MEDLINE، WEB OF Science جستجو شد و در حدود ۳۱ مقاله از سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۱ به‌دست آمد که ۱۵ عدد به‌صورت مقاله پژوهشی کامل و ۱۶ عدد به‌صورت چکیده مطالعه گردید.

**یافته‌ها:** یافته‌ها و نتایج به شرح زیر آورده شده است. برای همکاران پزشک ۳ جزء اول برای بهتر کردن حمایت درمانی بیمارانشان و مورد سوم خصوصاً برای بیماران مصرف‌کننده مفید است. مهارکننده‌های آروماتاز از سال ۱۹۵۰ شناخته شده‌اند و سردسته آن‌ها داروی ضد تشنج آمینوگلوتماید است اما، اولین مطالعه‌ای را که باعث ظهور مجدد این داروها در عرصه درمان بیماران شده است، بایستی مطالعه ATAC دانست.

**نتیجه‌گیری:** امروز شواهد زیادی مبنی بر بهبود DFS و شواهدی نیز مبنی بر افزایش OS در مصرف‌کنندگان این دارو نسبت به داروهای قدیمی‌تر وجود دارد اما، مانند تمام داروها عوارضی دارند که مهم‌ترین عوارض ذکر شده به ترتیب ۱- استئوپورز ۲- اختلالات در لیبیدهای پلاسما و ۳- دردهای مفصلی می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** مهارکننده آروماتاز، سرطان پستان، بقاء کلی، بقاء بدون بیماری

## مقدمه

لتروزول<sup>۵</sup> و اگزمستان<sup>۶</sup> را نسل سوم بنامیم. امروزه فقط به دلیل عوارض جانبی بسیار کمتر از داروهای نسل سوم استفاده می‌شود و داروهای نسل اول و دوم به کلی فراموش شده‌اند.

در این مقاله مروری سعی کرده‌ایم در مورد فارماکولوژی، کاربردهای بالینی و مطالعات بالینی انجام شده بر روی مهارکننده‌های آروماتاز بررسی کاملی انجام دهیم.

### آنزیم آروماتاز و وضعیت استروژن در خانمها بعد از دوران یائسگی

با وجود آنکه چند دهه است بر روی آنزیم آروماتاز بررسی و تحقیق انجام می‌شود، ساختمان کریستالوگرافی این آنزیم در سال ۲۰۰۹ گزارش شده است [۲۱]. زن این آنزیم ده پروموتور دارد بنابراین می‌توان در بسیاری از موارد با اتصال به آن، تغییرات کاربردی را در این آنزیم ایجاد کرد [۲۶-۲۳].

با یائسگی استروژن تخمدانها قطع می‌شود و در حقیقت بعد از یائسگی، استروژن از منبع آندروژن‌های در گردش خون خصوصاً آندروستندیون تولید می‌شود که این ماده هم به استرون<sup>۷</sup> تبدیل می‌گردد. تبدیل آندروستندیون به استرادیول<sup>۸</sup> بسیار ناچیز است. به نظر می‌رسد بعد از یائسگی، مختصری هم تستوسترون از تخمدانها ترشح می‌شود که آن هم به مقدار فوق‌العاده کم، به استرادیول تبدیل می‌شود. کلیه این تبدیلها توسط آنزیم آروماتاز انجام می‌گیرد [۳۰ و ۳۱].

از سالها قبل مشخص شده بود که مقدار استرادیول بافتی (پستان- سلول تومورال) خیلی بیشتر از پلازما است پس می‌توان نتیجه گرفت که حتی آنزیم آروماتاز در بافت نیز وجود دارد [۳۹-۳۲] در مطالعات اخیر ثابت شده است که غلظت استرادیول در بافت سرطان پستان بالاتر از استرون است این میزان از بافت پستان نرمال اطراف زیادت است [۴۰] ولی همین مطالعات نشان داده است که این موارد فقط در تومورهای پستان با رسپتور مثبت استروژنی صحیح است پس مقدار استرادیول بافتی با

افزایش بقاء با برداشت تخمدانها در خانمهای مبتلا به سرطان پستان در سنین قبل از یائسگی حدود ۱ قرن است که شناخته شده است [۱]. در حدود سال ۱۹۵۰، برداشت آدرنال و هیپوفیز در زنان بعد از یائسگی همین افزایش بقاء را نشان داده است [۵-۲]. در آن سالها تصور می‌شد که آدرنال، استروژن ترشح می‌کند ولی بعدها مشخص شد که آدرنال، آندروژن تولید می‌کند و این ماده در بافت‌های محیطی (چربی) به استروژن تبدیل می‌شود و واکنش شیمیایی انجام شده برای این عمل آروماتیزاسیون<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. به همین دلیل است که اگر آدرنال با ترکیبات کورتونی سرکوب شود، مقدار استروژن کم نمی‌شود زیرا کورتونها ترشح آندروژن از آدرنال را کم نمی‌کنند [۷۶] در ضمن تجویز داروهای که آنزیم‌های آدرنال را مهار می‌کنند مانند کتوکونازول (Ketoconazole) در مطالعات کلینیکی بهبود بقاء را نشان نمی‌دهد زیرا این داروها هم نمی‌توانند میزان تولید آندروژن از آدرنال را کم نمایند [۹۸].

یک روش موفق، تجویز یک داروی ضد تشنج بسیار قدیمی به نام آمینوگلوتماید (Aminoglutethimide) بود که توانست میزان بقاء مبتلایان به سرطان پستان را افزایش دهد. این دارو موجب مسمومیت آدرنال می‌شد که بیماران را وادار به مصرف همزمان کورتیکواستروئید می‌نمود [۱۱-۱۳] به این معنی که این دارو قادر بود محیطی با کمبود استروژن در بیماران ایجاد کند ولی در مصرف‌کنندگان سطح آندروستندیون (Androstenedion) به شدت بالا می‌رفت [۱۴ و ۱۵] با گذشت زمان مشخص شد که در حقیقت این دارو یک مهارکننده آروماتاز است [۱۹-۱۶] به این شکل صفحه‌ای جدید در کتاب درمان هورمونی سرطان پستان ایجاد شد که شامل شکل گرفتن ایده مهارکننده‌های آروماتاز جدید برای درمان سرطان پستان بود به شکلی که عوارض سمی آمینوگلوتمایدها را نداشته باشد. اگر آمینوگلوتمایدها را نسل اول بنامیم، بایستی داروهای نظیر فرمستان<sup>۲</sup> و فادرازول<sup>۳</sup> را نسل دوم [۲۰] و داروهای آنسترازول<sup>۴</sup>،

<sup>5</sup> Letrozole

<sup>6</sup> Exemestane

<sup>7</sup> Estroone

<sup>8</sup> Estradiol

<sup>1</sup> Aromatization

<sup>2</sup> Fermestan

<sup>3</sup> fadrazole

<sup>4</sup> Anastrozole

## مهارکننده‌های آروماتاز در محیط داخل و کاهش استروژن پلازما و بافت‌ها

امروزه با آمدن رادیو ایمنواسی، سطح پلاسمای استروژن‌ها با دقت ۹۵/۵ درصد برای استرادیول، ۹۸/۶ درصد برای استرون و ۹۹/۹ درصد برای استرون سولفات قابل اندازه‌گیری است [۵۷-۵۹]. حتی اندازه‌گیری سطوح این مواد پس از مصرف لتروزول و آنسترازول امکان‌پذیر است که افت واضح این مقادیر در پلازما را نشان می‌دهد [۵۴]. ولی برای اگزیمستان چون این دارو خود استروئیدی است، بایستی به‌جای رادیوایمنواسی از <sup>۱۳</sup>HPLC استفاده شود [۵۸ و ۵۹].

در جدول ۱ توانایی مهار و دوز تمامی مهارکننده‌های آروماتاز شناخته‌شده در محیط داخل آمده است [۶۷-۵۸]. جالب است بدانید که هرگز توانایی مهارکنندگی متوسط در نسل اول و دوم از ۹۰ درصد بیشتر نبوده است ولی این میزان در نسل سومی‌ها به ۹۸ درصد می‌رسد.

البته با توجه به این مطالعه [۶۷-۶۲] می‌توان فهمید که این توانایی در بین نسل سومی‌ها هم بسیار متفاوت است و بایستی گفت که در تمام مطالعات انسانی انجام شده، لتروزول قوی‌ترین مهار و کمترین سطح استروژن پلاسمایی را ایجاد کرده است [۳۷].

زمانی که در بافت‌ها بررسی استروژن بافتی انجام می‌شود، کاهش استروژن در مورد لتروزول و آنسترازول برابر است [۳۶ و ۳۷]. با جمع‌بندی کلیه موارد ذکر شده، به این نکته می‌رسیم که لتروزول، آنسترازول و اگزیمستان قوی‌ترین مهارکننده‌های آروماتاز فعلی هستند و بایستی اقرار کرد که توانایی ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول از ۱MG آنسترازول روزانه بیشتر است ولی هنوز چنین موردی در خصوص اگزیمستان در مطالعات بالینی ثابت نشده است.

رسپتور استروژن در بافت ارتباط مستقیم دارد [۴۱] و جالب‌تر اینکه همه مطالعات به‌طور همسو نشان می‌دهند که سطح استروژن در گردش با ظهور رسپتور استروژنی داخل تومور و ریسک ایجاد سرطان پستان و احتمال عود تومور و ایجاد تومورهای حساس به استروژن ارتباط دارد [۴۲-۴۴] و این اساس مطالعات بسیار جدیدتری می‌باشد که بر روی دستکاری در استروژن مخصوص به تومور کار می‌کنند.

## مهار آروماتاز و فارماکولوژی آن در محیط خارج از بدن

مهارکننده‌های آروماتاز را بایستی به دو کلاس مجزا تقسیم‌بندی کرد:

۱- استروئیدی ۲- غیر استروئیدی. مهارکننده‌های استروئیدی به طور غیرقابل برگشت به رسپتور آروماتاز می‌چسبند و باعث تخریب ترکیب پروتئین و دارو می‌شوند [۴۵ و ۴۶]. در بین نسل دومها فورمستان<sup>۹</sup> و در بین نسل سومها اگزیمستان<sup>۱۰</sup> از این گروه می‌باشند.

انواع غیر استروئیدی از ناحیه P450 به آروماتاز می‌چسبند پس می‌توانند بدون ایجاد تخریب از آن جدا شوند. خود آمینوگلوتماید و روگلتامید<sup>۱۱</sup> و فدرازول از نسل اول و دوم و آنسترازول و لتروزول از نسل سوم از این گونه هستند [۴۷-۵۰]. برای انجام مطالعات در محیط خارج بر روی مهارکننده‌های آروماتاز، بهترین بافت‌ها شامل جفت، تخمدان، سرطان پستان و فیبروبلاست‌های پستان نرمال هستند [۵۱ و ۵۲] و نتایج حاصل از این مطالعات به شرح زیر است:

۱- توانایی<sup>۱۲</sup> داروهای نسل دوم و سوم مهارکننده آروماتاز خیلی بیشتر از نسل اول است. ۲- توانایی در کلاس غیراستروئیدی خیلی بالاتر است پس به دوزهای کمتری از این دارو نیاز است (حدود ۱۰ برابر کمتر)

۳- و جالب اینکه توانایی لتروزول و آنسترازول در بافت پستان سالم و سرطان پستان، بالاتر از بافت‌های ذکر شده دیگر می‌باشد [۵۲ و ۵۳].

<sup>۹</sup> formestane

<sup>۱۰</sup> Exemestane

<sup>۱۱</sup> Rogletimide

<sup>۱۲</sup> Potency

<sup>۱۳</sup> High pressure Liquid chromatography

جدول ۱: مقایسه مهار آروماتیزاسیون توسط مهارکننده‌های آروماتاز نسل اول، دوم و سوم

		aromatization (mean)
Aminoglutethimide class		
Aminoglutethimide [62]	1000 mg qd	90.56
Rogletimide [62]	200 mg b.i.d.	50.6
Rogletimide [62]	400 mg b.i.d.	63.5
Rogletimide [62]	800 mg b.i.d.	73.8
Second-generation aromatase inhibitors		
Fadrozole (CGS 16949A) [49]	1 mg b.i.d.	82.4
Fadrozole (CGS 16949A) [49]	2 mg b.i.d.	92.6
Formestane (4-hydroxyandrostendione) [63]	250 mg every 14 days	84.8
Formestane (4-hydroxyandrostendione) [63]	500 mg every 14 days	91.9
Formestane (4-hydroxyandrostenedione) [64]	125 mg qd	62.3
Formestane (4-hydroxyandrostenedione) [64]	125 mg b.i.d.	70.0
Formestane (4-hydroxyandrostenedione) [64]	250 mg qd	57.3
Formestane (4-hydroxyandrostenedione) [65]	500 mg weekly	91.3
Formestane (4-hydroxyandrostenedione) + aminoglutethimide [65]	500 mg weekly (4OHA) + 1000 mg qd (AG)	94.2
Third-generation aromatase inhibitors		
Anastrozole [66]	1 mg qd	96.7a
Anastrozole [66]	10 mg qd	98.1a
Anastrozole [58]	1 mg qd	97.3a
Letrozole [58]	2.5 mg qd	>99.1a
Exemestane [67]	25 mg qd	97.9a

کم، باز هم برتری این دارو بر تاموکسیفن در بیماران بعد از یائسگی ثابت شده است و در مطالعه دیگری که آنسترازول و لتروزول با تاموکسیفن در این خانم‌ها مقایسه شده‌اند و مطالعات بسیار بزرگی هم هستند، نتایج کاملاً به نفع مهارکننده‌های آروماتاز است و به طور مشخصی پاسخ به درمان<sup>۱۵</sup> را بهبود بخشیده‌اند [۷۰ و ۷۱].

جدول ۲: مطالعات مقایسه مصرف مهارکننده‌های آروماتاز با تاموکسیفن یا شیمی درمانی قبل از عمل جراحی

Treatment	n	Clinical response (palpation/caliper)	P value Versus tamoxifen
Anastrozole versus tamoxifen versus combination [68]			
Anastrozole	113	37%	0.87
Tamoxifen	108	36%	
Anastrozole + tamoxifen	109	39%	0.61
Anastrozole versus tamoxifen [69]			
Anastrozole	228	50.0	0.37
Tamoxifen	223	46.2	
Letrozole versus tamoxifen [70]			
Letrozole	154	55%	<0.001
Tamoxifen	170	36%	
Exemestane versus tamoxifen [71]			
Exemestane	25	76.3%	0.05
Tamoxifen	75	40.0%	

مطالعات بر روی مهارکننده‌های آروماتاز به ۳ گروه تقسیم می‌شوند:

### ۱- کاربرد کلینیکی این داروها در بیماری‌های متاستاتیک

در این بحث به مسئله متاستاتیک نمی‌پردازیم زیرا این مطالعات بسیار زیاد و تعدادی هم بسیار قدیمی هستند و در این مقاله مروری ما سعی داریم از مطالعات جدیدتر استفاده کنیم.

### ۲- درمان قبل از جراحی در سرطان پستان اولیه

این اصطلاح درمان قبل از عمل جراحی را به جای اصطلاح نئوادجوانت<sup>۱۴</sup> به کار برده‌ایم. بعد از نتایج مناسبی که از این داروها در درمان بیماران متاستاتیک گرفته شد، به فکر استفاده از این داروها قبل از عمل جراحی افتادند. در جدول ۲ سعی شده است اکثر مطالعاتی را که از این داروها قبل از عمل جراحی استفاده کرده‌اند و در بسیاری از آن‌ها این داروها با تاموکسیفن یا شیمی درمانی مقایسه شده‌اند، آورده شود [۶۸-۷۱]. سه مطالعه در این زمینه نتایج درخشانی داشته است که اولین آن مقایسه گزمستان با تاموکسیفن می‌باشد که با وجود تعداد بیماران

<sup>15</sup> Response rate<sup>14</sup> Neoadjuvant

## ۳- مطالعات کمکی (Adjuvant)

مطالعات کمکی<sup>۱۶</sup> بر روی مهارکننده‌های آروماتاز را بایستی به ۴ گروه عمده تقسیم بندی کرد: (شکل ۱) الف) مقایسه سر به سر (Head to Head): که مقایسه ۵ سال درمان مهارکننده‌های آروماتاز جدید با ۵ سال تاموکسیفن است.

ب) درمان ترتیبی یا پشت سر هم (Sequential): که ۲ تا ۳ سال مصرف تاموکسیفن و سپس مصرف مهارکننده‌های آروماتاز را تا ۵ سال با مصرف تاموکسیفن به تنهایی تا ۵ سال مقایسه کرده است.

ج) درمان طولانی شده (Extended): که در اینجا به بیمارانی که ۵ سال تاموکسیفن گرفته اند، ۲ تا ۵ سال دیگر مهارکننده آروماتاز داده شده و با ندادن آن مقایسه شده است.

د) جدیدترین مطالعات که مقایسه مصرف پشت سر هم تاموکسیفن + مهارکننده آروماتاز با مهارکننده آروماتاز به تنهایی در ۵ سال می‌باشد.

البته مطالعه<sup>1-98</sup> BIG (Breast International Group) همه موارد فوق را در یک مطالعه ۴ بازویی (بعد از درمان طولانی شده) بررسی کرده است.

الف) مطالعات مقایسه سر به سر: اولین مطالعه بررسی مهارکننده‌های آروماتاز در Adjuvant مطالعه تاموکسیفن، آرمیدکس (ATAC) به تنهایی یا ترکیبی نبود بلکه مطالعه، مقایسه آمینوگلوتماید تک دارویی در مقایسه با پلاسبو در بیمارستان رویال مارسدن لندن بود که دارو به مدت ۲ سال تجویز شده بود. [۷۲]. فقط ۳۵۹ بیمار وارد مطالعه شدند و هیچ تفاوتی بین بقاء دو بازو وجود نداشت. مطالعه ATAC، تاموکسیفن تک دارو را با آنسترازول تک دارو به مدت ۵ سال مقایسه کرده است، در ضمن یک بازوی سوم وجود داشته است که دو دارو ترکیب شده‌اند [۷۳]. اگرچه آنسترازول به‌طور واضحی DFS را بهبود بخشیده است، جالب اینکه ترکیب دو دارو در مقایسه با تاموکسیفن به‌تنهایی سودی نداشته است.

و این با مطالعه قبلی که در آن ترکیب تاموکسیفن و آمینوگلوتماید باعث بهبود DFS نشده بود، همخوانی دارد [۸۷-۹۱]. (جدول ۳).

نتایج ATAC در یک متوسط پیگیری ۱۰۰ ماهه [۷۵]

در جدول ۳ نشان داده شده است.

آنسترازول به طور واضحی باعث بهبود DFS شده است  $HR=0.9$  و  $P=0.025$  در کل جمعیت ITT و  $HR=0.85$  و  $P=0.003$  در جمعیت ریسپتور استروژن مثبت‌ها). ولی تا به حال هنوز هیچ بهبودی در OS گزارش نشده است ( $HR=1$ ) و  $P=0.99$  در جمعیت ITT و  $HR=0.97$  و  $P=0.7$  در جمعیت HR مثبت‌ها).

دومین مطالعه در این گروه BIG: 1-98 است که مقایسه لتروزول با تاموکسیفن در فتوتراپی و در تجویز پشت سر هم است. اگرچه اولین گزارش که ۲۸ ماه از پیگیری آن گذشته بود، تمام بیمارانی که در ابتدا لتروزول گرفته بودند را با بقیه مقایسه کرده بود. [۷۶]. (شکل ۱). در گزارش دوم دو بازوی A و B که منوتراپی لتروزول و منوتراپی تاموکسیفن دریافت کرده بودند، پس از ۵۱ ماه پیگیری گزارش شدند [۷۷] و همانطور که در جدول ۳ دیده می‌شود، تفاوتی بین DFS نشان نداد. اما در جدیدترین پیگیری که ۷۶ ماه از آن می‌گذرد، لتروزول در مقایسه با تاموکسیفن باعث بهبود DFS شده است. این مسئله در مورد OS هم تا حدودی به نفع لتروزول بوده است ( $HR=0.87$  و  $p=0.008$ ) [۷۸]. مسئله cross over کردن دو بازو در این مطالعه به این معنی است که آن‌هایی که تاموکسیفن گرفته و عود کرده بودند، لتروزول دریافت کرده‌اند و این امر سبب شده است که این تفاوت خیلی واضح نباشد زیرا در انتها تمام بیماران از تجویز لتروزول بهره برده‌اند [۷۸].

سومین مطالعه (Tamoxifen, Exemestane T.EAM Adjuvant Multicenter trial) است که تاموکسیفن را با اگزمستان مقایسه کرده و ۵ سال پیگیری نموده است. ولی مطالعه در بازوی تاموکسیفن به این صورت بوده است که بیماران ۳-۲/۵ سال تاموکسیفن و سپس ۵ سال اگزمستان گرفته‌اند (یعنی به طور پیاپی) (شکل ۱: نتایج پس از ۲/۷۵ سال هنوز تفاوت DFS را نشان نمی‌دهد [۷۹] (جدول ۳).

ب) درمان‌های پیاپی: اولین مطالعه پیاپی یک مطالعه کوچک بوده است که تاموکسیفن و بعد از آن آمینوگلوتماید با تاموکسیفن به‌تنهایی بر روی ۳۸۰ بیمار بررسی شده است [۹۲] ولی هیچ تفاوتی در DFS وجود نداشته است اگرچه OS به نفع گروهی بوده است که آمینو گلوتماید گرفته‌اند.

<sup>16</sup> Adjuvant

(Itnter group و (Arimidex-Nolvadex) Exemestane study)IES همه به‌طور همسو افزایش DFS در گروهی که تاموکسیفن و مهارکننده آروماتاز به صورت پیاپی داده شده‌اند، نسبت به وقتی که تاموکسیفن به تنهایی داده شده است، وجود دارد (جدول ۳). اما، مطالعه ABCCSG هنوز در مورد OS بهبود نشان نداده است. ولی مطالعه ITA کاملاً بهبود OS را در گروه دریافت پیاپی دو دارو نسبت به تک دارو نشان داده است [۹۳ و ۹۴].

مطالعات بعدی که با نسل سوم مهارکننده‌های آروماتاز بوده‌اند، ۵ عدد می‌باشد [۷۸-۸۱] در مطالعه BIG 1-98 گزارش مقایسه منوتراپی با تاموکسیفن در مقایسه با تاموکسیفن و لتروزول پیاپی وجود ندارد [۷۸] اما، نتایج چهار مطالعه دیگر در جدول ۳ خلاصه شده است. در تمامی این مطالعات یعنی ITA (Itolia ITA Tamoxifen... Breast group ABGSG-8) (....Breast group ABGSG-8 و ARN 095 and colorectal cancer study group)

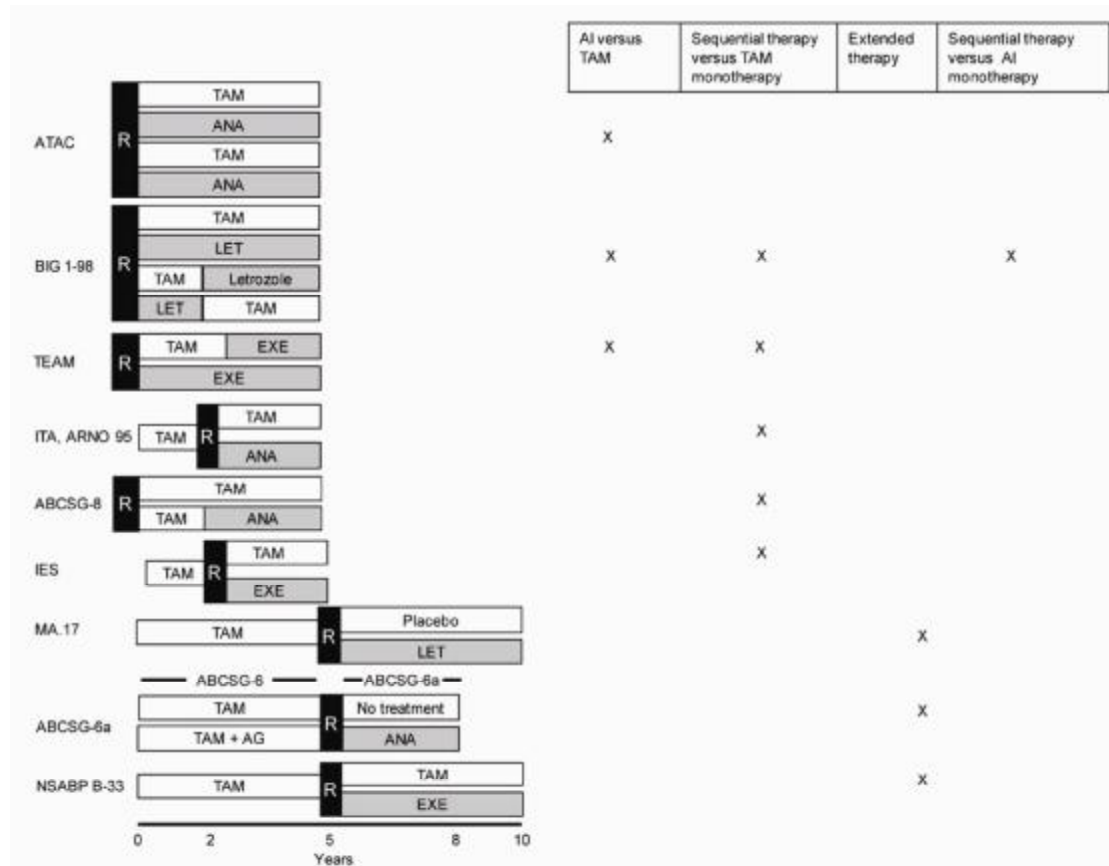
جدول ۳: مطالعات مهارکننده‌های آروماتاز در درمان ادجوانت

Study	Arms	n	Median follow-up (months)	DFS	TTDR/DDFS	OS
ATAC [73]	ANA versus TAM	6241	33.3	HR 0.78a, P = 0.005	Not analyzed	Not analyzed
ATAC [74]	ANA versus TAM	6241	68	HR 0.83a, P = 0.005	HR 0.84a, P = 0.06	HR 0.97a, P = 0.7
ATAC [75]	ANA versus TAM	6241	100	HR 0.85a, P = 0.003	HR 0.84a, P = 0.022	HR 0.97a, P = 0.7
BIG 1-98 [76]	LET versus TAM	8010	25.8	HR 0.81, P = 0.003	HR 0.73, P = 0.001	HR 0.86, P = 0.16
BIG 1-98 [77]	LET versus TAM	4922	51	HR 0.82, P = 0.007	HR 0.81, P = 0.03	HR 0.91, P = 0.35
BIG 1-98 [78]	LET versus TAM	4922	76	ITT: HR 0.88, P = 0.03; IPCW: HR 0.85, 95% CI 0.76-0.96	HR 0.85, P = 0.05	ITT: HR 0.87, P = 0.08; IPCW: HR 0.83, 95% CI 0.71-0.97
TEAM [79]	EXE versus TAM	9766	33	HR 0.89, P = 0.12	HR 0.81, P < 0.03	Not analyzed (88 EXE versus 82 TAM)
ITA [80]	ANA versus TAM	448	36	HR 0.35, P = 0.001	HR 0.49, P = 0.06	Not analyzed
ABCSG-8/ARNO 95 [81]	ANA versus TAM	3224	28	HR 0.60b, P = 0.0009	HR 0.61, P = 0.0067	P = 0.16
IES [82]	EXE versus TAM	4742	30.6	HR 0.68, P < 0.001	Not analyzed	HR 0.88, P = 0.37
IES [83]	EXE versus TAM	4742	55.7	HR 0.76, P = 0.0001	HR 0.83, P = 0.03	HR 0.85, P = 0.08
MA.17 [84]	LET versus PLA	5187	30	HR 0.58, P < 0.001	HR 0.60, P = 0.002	HR 0.82, P = 0.3
ABCSG-6a [85]	ANA versus no treatment	856	62.3	HR 0.62c, P = 0.031	HR 0.53, P = 0.034	HR 0.89, P = 0.570
NSABP [86]	B-33 EXE versus PLA	1598	30	RR 0.68, P = 0.07	RR 0.69, P = 0.31	P = NS (16 EXE versus 13 PLA)

مقایسه پلاسبو است [۸۵] و مطالعه NSABP B-33 که آگزمستان را با پلاسبو مقایسه کرده است، کلیه نتایج در جدول ۳ آمده است. در دو مطالعه اول DFS به طول قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است ولی در مطالعه سوم به این شکل نیست. بهبود OS در مطالعه اول کاملاً ثابت شده است.

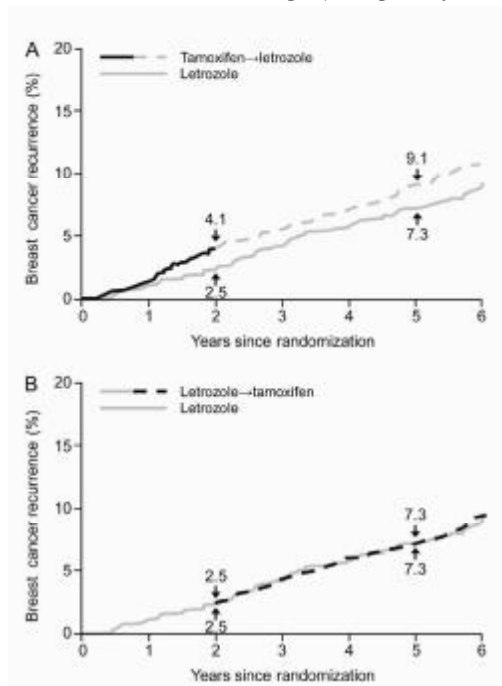
ج) درمان طولانی شده: تا به حال ۳ مطالعه برای درمان طولانی شده (یعنی پس از ۵ سال مصرف تاموکسیفن، به بیمار مهارکننده آروماتاز داده شود) آمده است. شکل ۱، در مطالعه 17 و MA، لتروزول ۵ سال در مقایسه با پلاسبو بوده است [۸۵ و ۸۹] و مطالعه open labeled استرالاییی‌ها ABGCG 6a در مورد آنسترازول ۳ سال در

شکل ۱: طراحی چندین مطالعه بسیار مهم در ادجوانت سرطان پستان با مهارکننده‌های آروماتاز



است ولی هرچه مدت پیگیری بیشتر شود، این تفاوت چشمگیرتر می‌گردد.

شکل ۲: مقایسه عود کلی در مصرف پشت سر هم در مقایسه با مصرف تاموکسیفن به تنهایی



## متاآنالیز بررسی‌های فوق در مورد بازده مهارکننده‌های آروماتاز

با توجه به متاآنالیز اخیر که کلیه مطالعات فوق‌الذکر را مورد بررسی قرار داده است [۹۹-۹۰]، می‌توان دریافت که استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز در اولین قدم باعث کاهش چشمگیر عود در ۵ سال اول مصرف آن‌ها می‌گردد. (ترکیب ATAC و BIG1-98) اما، کاهش مرگ و میر چندان چشمگیر نیست (۱/۱ درصد) بایستی گفته شود که تفاوت آماری معنی‌داری بین آنسترازول و لتروزول دیده شده است ولی پزشکان تمایل بیشتری به استفاده از لتروزول دارند. همچنین هیچ تفاوتی از نظر آماری بین آنسترازول و اگزامستان در درمان پشت سرهم وجود ندارد، یعنی؛ هر دو نسبت به بازوی تاموکسیفن به تنهایی باعث ۳ درصد کاهش در عود در حین ۳ سال مصرف می‌کردند ( $p < 0.00001$ ) پس این متاآنالیز برای مهارکننده‌های آروماتاز نسبت به تاموکسیفن برای درمان سرطان‌های پستان اثر مناسبی قائل است چه به صورت تک دارویی و چه به صورت مصرف پشت سر هم. البته این تفاوت مختصر

## عوارض جانبی

طبیعی است زمانی که انتظار یک زندگی طولانی از بازماندگان یک مطالعه می‌رود، تمام توجهات به عوارض جانبی معطوف گردد. در مورد مهارکننده‌های آروماتاز بیشترین توجه به اختلالات استخوانی (استئوپوروز) و متابولیسم لیپیدها (مشکلات قلبی-عروقی) می‌باشد.

امروزه، در دنیا استئوپوروز به‌عنوان خطر بزرگ سلامت زنان محسوب می‌شود. میزان شکستگی به علت استئوپوروز در طول عمر در آمریکا و اروپا ۲۰-۱۵ درصد و در سوئد ۲۵ درصد است که ایجاد شکستگی شدت مورتالیتیه را افزایش می‌دهد [۱۰۱ و ۱۰۰]. به‌طور مشخصی تقریباً تمامی مهارکننده‌های آروماتاز باعث افزایش متوسط استئوپوروز می‌گردند. و جالب اینکه عمل تاموکسیفن درست برعکس است و دانسیته استخوانی را افزایش می‌دهد [۱۰۲ و ۱۰۳].

مطالعات مختلف در مورد آگزمستان [۱۰۹] و هم در مورد لتروزول [۱۰۵] در مقایسه با پلاسبو، نشان داده‌اند که این دارو باعث استئوپوروز متوسط می‌شوند [۱۰۶] و اکثر مطالعات افزایش میزان شکستگی استخوانی را با این داروها در مقایسه با تاموکسیفن نشان داده‌اند [۷۷، ۸۳ و ۱۰۳]. جالب اینکه اثر جانبی این داروها بر استخوان با قطع مصرف دارو قابل برگشت است. [۱۰۷] و ثابت شده است که زاندرونیک (Zometa) به‌طور کامل از این آسیب استخوانی جلوگیری می‌کند [۱۰۸]. مطالعه بزرگ Z-zometa Femara adjuvant synergy trial) FAST و مطالعه (global)zo-FAST، هر دو این مطلب را نشان داده‌اند [۱۰۹]، یعنی؛ این دارو به‌طور کامل از استئوپوروز ناشی از مهارکننده‌های آروماتاز جلوگیری می‌کند. مسئله قابل توجه دیگر، آثار جانبی این داروها بر متابولیسم لیپیدها و هموسیستین است [۱۱۰].

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سطح پلاسمایی Homecysteine، یک عامل خطر برای بیماری‌های

قلبی-عروقی نیست [۱۱۱]. جالب اینکه در گذشته تصور می‌شد جایگزینی هورمون‌های جنسی زنانه (HRT) باعث کاهش خطر عوارض قلبی-عروقی در خانم‌ها بعد از یائسگی می‌شود اما، امروزه عقیده بر این است که با وجود بهبود ۱۵-۱۰ درصد در HDL، در این افراد ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی در آن‌ها تغییر نمی‌کند [۱۱۶-۱۱۲].

وقوع مشکلات قلبی-عروقی در مطالعاتی که تا به حال با مهارکننده‌های آروماتاز انجام شده است، در جدول ۴ آمده است. در دو تا از این مطالعات که این داروها با پلاسبو مقایسه شده‌اند، آگزمستان و لتروزول آثار بسیار کمی بر لیپیدهای پلاسما داشته‌اند [۱۱۷ و ۱۱۸].

سومین عارضه که به مهارکننده‌های آروماتاز نسبت داده می‌شود، مشکلات مفصلی و اسکلتی-عضلانی و خشکی صبحگاهی ناشی از آن‌ها است که تا ۲۰ درصد از مصرف‌کنندگان این داروها از آن شکایت دارند [۱۲۰]. و این حتی باعث می‌شود که ۵۰ درصد مبتلایان دارو را مصرف نکنند.

در مطالعه پژوهشگران بلغارستانی، Synovial fluid در MRI بیماران که این داروها را مصرف کرده‌اند و درد مفصلی تاندونی دارند، نشان داده شده است [۱۲۱ و ۱۲۲]. جالب اینکه در مطالعه Anastrozole Vs letrozole and Investigation of Qol and tolerability مبتلایان به مدت ۱۲ هفته لتروزول داده شده است و در صورت بروز مشکلات مفصلی دارو تغییر داده شده و به مدت ۱۲ هفته آنسترازول داده شده است. جالب اینکه تغییر یک مهارکننده آروماتاز به یک مهارکننده آروماتاز دیگر، باعث کاهش علائم شده است [۱۲۳]. البته این اطلاعات هنوز کامل نیست و نیاز به گذشت مدت زمان بیشتری دارد.

## References

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896; 2: 104-7.

2. Dao TL, Huggins C. Bilateral Adrenalectomy in the treatment of cancer of the breast. Arch Surg 1955; 71: 645-57.

3. Luft R, Olivecrona H, Sjögren B. Hypophysectomy in man. Nord Med 1952; 14: 351-4.

4. Fracchia AA, Randall HT, Farrow JH. The results of adrenalectomy in advanced breast cancer in 500 consecutive patients. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 747–56.
5. Fracchia AA, Farrow JH, Miller TR. Hypophysectomy as compared with adrenalectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obst* 1971; 133: 241–6.
6. Lemon HM. Prednisone therapy of advanced mammary cancer. *Cancer* 1959; 12: 93–107.
7. Taylor SG, Ayer JP, Morris RS. Cortical steroids in treatment of cancer. *JAMA* 1950; 144: 1058–64.
8. De Coster R, Caers I, Haelterman CO, Debroye M. Effect of a single administration of ketoconazole on total and physiologically free plasma testosterone and 17 beta-oestradiol levels in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29: 489–93.
9. Harris AL, Cantwell BM, Dowsett M. High dose ketoconazole: endocrine and therapeutic effects in postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 493–6.
10. Cash R, Brough AJ, Cohen MNP, Satoh PS. Aminoglutethimide (Elipten-Ciba) is an inhibitor of adrenal steroidogenesis: mechanism of action and therapeutic trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1239–48.
11. Lipton A, Harvey HA, Santen RJ. Randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1982; 42 (8 Suppl): 3434s–6s.
12. Harvey HA, Lipton A, White DS. Cross-over comparison of tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer. *Cancer Res* 1982; 42 (8 Suppl): 3451s–3s.
13. Smith IE, Harris AL, Morgan M. Tamoxifen versus aminoglutethimide in advanced breast carcinoma: a randomized cross-over trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 1432–4.
14. Santen RJ, Worgul TJ, Lipton A. Aminoglutethimide as treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Ann Intern Med* 1982; 96: 94–101.
15. Vermeulen A, Paridaens R, Heuson JC. Effects of aminoglutethimide on adrenal steroid secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 673–82.
16. Samojlik E, Veldhuis JD, Wells SA, Santen RJ. Preservation of androgen secretion during estrogen suppression with aminoglutethimide in the treatment of metastatic breast carcinoma. *J Clin Invest* 1980; 65: 602–12.
17. Santen RJ, Santner S, Davis B. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1257–65.
18. Brodie AMH, Schwarzel WC, Shaikh AA, Brodie HJ. The effect of an aromatase inhibitor, 4-hydroxy-androstene-3,17-dione, on estrogen-dependent processes in reproduction and breast cancer. *Endocrinology* 1977; 100: 1684–95.
19. Brodie AMH, Marsh D, Brodie HJ. Aromatase inhibitors—IV. Regression of hormone-dependent, mammary tumors in the rat with 4-acetoxy-4-androstene-3,17-dione. *J Steroid Biochem* 1979; 10: 423–9.
20. Coombes RC, Goss P, Dowsett M. 4-hydroxyandrostenedione in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Lancet* 1984; ii: 1237–9.
21. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature* 2009; 457: 219–23.
22. Bulun SE, Sebastian S, Takayama K. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 219–24.
23. Agarwal VR, Bulun SE, Leitch M. Use of alternative promoters to express the aromatase cytochrome p450 (CYP19) gene in breast adipose tissues of cancer-free and breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3843–9.
24. Clyne CD, Kovacic A, Speed CJ. Regulation of aromatase expression by the nuclear receptor LRH-1 in adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 39–44.
25. Zhou J, Suzuki T, Kovacic A. Interactions between prostaglandin E-2, liver receptor homologue-1, and aromatase in breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 657–63.
26. Mendelson CR, Jiang B, Shelton JM. Transcriptional regulation of aromatase in placenta and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95(1–5): 25–33.
27. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 207–14.
28. MacDonald PC, Rombaut RP, Siiteri PK. Plasma precursors of estrogen. I. Extent of

- conversion of plasma delta-4-androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1103-11.
29. Cantilo JA, La Roche G, Novitsky M, Lawrence JH. Conversion of testosterone to estrogens in humans. *Acta Isot (Padova)* 1962; 1: 351-76.
30. Sluijmer AV, Heineman MA, Jong FH, Evers JLH. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2163-7.
31. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5060-6.
32. Van Landeghem AJJ, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JHH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant breast tissue. *Cancer Res* 1985; 45: 2900-4.
33. Edery M, Goussard J, Dehennin L. Endogenous oestradiol-17 $\beta$  concentration in breast tumours determined by mass fragmentography and by radioimmunoassay: relationship to receptor content. *Eur J Cancer* 1981; 17: 115-20.
34. Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R. Aromatase, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and intratissular sex hormone concentrations in cancerous and normal glandular breast tissue in postmenopausal women. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 515-25.
35. Miller WR, Telford J, Love C. Effects of letrozole as primary medical therapy on insitu oestrogen synthesis and endogenous oestrogen levels within the breast. *Breast* 1998; 7: 273-6.
36. Geisler J, Detre S, Berntsen H. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1230-6.
37. Geisler J, Helle H, Ekse D. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6330-5.
38. Shibuya R, Suzuki T, Miki Y. Intratumoral concentration of sex steroids and expression of sex steroid-producing enzymes in ductal carcinoma in situ of human breast. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 113-24.
39. Suzuki T, Miki Y, Akahira JI. Aromatase in human breast carcinoma as a key regulator of intratumoral sex steroid concentrations. *Endocr J* 2008; 55: 455-63.
40. Lønning PE, Helle H, Duong NK. Tissue estradiol is selectively elevated in receptor positive breast cancers while tumour estrone is reduced independent of receptor status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 117: 31-41.
41. Haines B, Geisler J, Straume AH. Determinants of oestradiol (E2) concentrations in postmenopausal breast cancer: roles for oestrogen receptor (ER) and 17 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B7). *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1790-801.
42. Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z. Relationship between plasma estradiol levels and estrogen-responsive gene expression in estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1161-7.
43. Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 380-1.
44. Lønning PE, Helle SI, Johannessen DC. Influence of plasma estrogen levels on the length of the disease-free interval in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 39: 335-41.
45. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002; 9 (2 Suppl): 9-15.
46. Hong Y, Yu B, Sherman M. Molecular basis for the aromatization reaction and exemestane-mediated irreversible inhibition of human aromatase. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 401-14.
47. Haynes BP, Jarman M, Dowsett M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the aromatase inhibitor 3-ethyl-3-(4-pyridyl)piperidine-2,6-dione in patients with postmenopausal breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 27: 367-72.
48. Geisler J, Lundgren S, Berntsen H. Influence of dexaminoglutethimide, an optical isomer of aminoglutethimide, on the disposition of estrone sulfate in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2687-93.
49. Lønning PE, Jacobs S, Jones A. The influence of CGS 16949A on peripheral aromatisation in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 63: 789-93.

50. Smith IE, Norton A. Fadrozole and letrozole in advanced breast cancer: clinical and biochemical effects. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49 (Suppl 1): S67–S71.
51. Purba HS, Bhatnagar AS. A comparison of methods measuring aromatase activity in human placenta and rat ovary. *J Enzyme Inhib* 1990; 4: 169–78.
52. Miller WR, Dixon JM. Antiaromatase agents: preclinical data and neoadjuvant therapy. *Clin Breast Cancer* 2000; 1 (Suppl. 1): s9–s14.
53. Bhatnagar AS, Batzl C, Hausler A. Pharmacology of nonsteroidal aromatase inhibitors. In Pasqualini JR, Katzenellenbogen B (eds), *Hormone-Dependent Cancer*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1996; 155–68.
54. Dixon JM, Renshaw L, Young O. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1671–6.
55. Lønning PE, Ekse D. A sensitive assay for measurement of plasma estrone sulphate in patients on treatment with aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55: 409–12.
56. Geisler J, Ekse D, Helle H. An optimised, highly sensitive radioimmunoassay for the simultaneous measurement of estrone, estradiol and estrone sulfate in the ultra-low range in human plasma samples. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2008; 109: 90–5.
57. Santen RJ, Demers L, Ohorodnik S. Superiority of gas chromatography/ tandem mass spectrometry assay (GC/MS/MS) for estradiol for monitoring of aromatase inhibitor therapy. *Steroids* 2007; 72: 666–71.
58. Geisler J, Haynes B, Anker G. Influence of letrozole (Femara) and anastrozole (Arimidex) on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over-designed study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 751–7.
59. Johannessen DC, Engan T, di Salle E. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1101–8.
60. Lønning PE, Skulstad P, Sunde A, Thorsen T. Separation of urinary metabolites of radiolabelled estrogens in man by HPLC. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 91–7.
61. Jacobs S, Lønning PE, Haynes B. Measurement of aromatisation by a urine technique suitable for the evaluation of aromatase inhibitors in vivo. *J Enzyme Inhib* 1991; 4: 315–25.
62. MacNeill FA, Jones AL, Jacobs S. The influence of aminoglutethimide and its analogue rogletimide on peripheral aromatisation in breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 66: 692–7.
63. Jones AL, MacNeill F, Jacobs S. The influence of intramuscular 4-hydroxyandrostenedione on peripheral aromatisation in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1712–6.
64. MacNeill FA, Jacobs S, Dowsett M. The effects of oral 4-hydroxyandrostenedione on peripheral aromatisation in post-menopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36: 249–54.
65. MacNeill FA, Jacobs S, Lønning PE. Combined treatment with 4-hydroxyandrostenedione and aminoglutethimide: effects on aromatase inhibition and oestrogen suppression. *Br J Cancer* 1994; 69: 1171–5.
66. Geisler J, King N, Dowsett M. Influence of anastrozole (Arimidex<sub>®</sub>), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286–91.
67. Geisler J, King N, Anker G. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2089–93.
68. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR. Neoadjuvant treatment of 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* 2005; 23: 5108–16.
69. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer—the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROAC7) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095–103.
70. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a

- randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–32.
71. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): 11s (Abstr 530).
72. Jones AL, Powles TJ, Law M. Adjuvant aminoglutethimide for postmenopausal patients with primary breast cancer: analysis at 8 years. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1547–52.
73. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J. 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.
74. Howell A, Cuzick J, Baum M. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
75. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45–53.
76. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747–57.
77. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–92.
78. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766–76.
79. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburger A. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 2): 67s (Abstr 15).
80. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138–47.
81. Jakesz R, Jonat W, Gnant M. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–62.
82. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–92.
83. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559–70.
84. Goss PE, Ingle JN, Martino S. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCICCTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–71.
85. Jakesz R, Greil R, Gnant M. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845–53.
86. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1965–71.
87. Smith IE, Harris AL, Morgan M. Tamoxifen versus aminoglutethimide versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer Res* 1982; 42 (8 Suppl): 3430s–3s.
88. Corkery J, Leonard RC, Henderson IC. Tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer. *Cancer Res* 1982; 42 (8 Suppl): 3409s–14s.
89. Milsted R, Habeshaw T, Kaye S. A randomised trial of tamoxifen versus tamoxifen with aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 14: 272–3.
90. Ingle JN, Green SJ, Ahmann DL. Randomized trial of tamoxifen alone or combined with aminoglutethimide and hydrocortisone in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 958–64.

91. Alonso-Munoz MC, Ojeda-Gonzalez MB, Beltran-Fabregat M. Randomized trial of tamoxifen versus aminoglutethimide and versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in advanced postmenopausal breast cancer. *Oncology* 1988; 45: 350–3.
92. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D. 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.
93. Jonat W, Gnant M, Boccardo F. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 991–6.
94. Pocock SJ. The simplest statistical test: how to check for a difference between treatments. *BMJ* 2006; 332: 1256–8.
95. Goss PE, Ingle JN, Martino S. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–802.
96. Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (Abstr 11). San Antonio, TX 2009.
97. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006; 94: 460–4.
98. Ellis MJ, Coop A, Singh B. 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.
99. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–18.
100. Kanis JA, Johnell O, De Laet C. International variation in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1237–44.
101. Johnell O, Kanis JA, Oden A. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.
102. Coleman R, Banks L, Girgis S. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density bone biomarkers and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 119–27.
103. Eastell R, Adams JE, Coleman RE. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1051–8.
104. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14: 78–84.
105. Lønning PE, Geisler J, Krag LE. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5126–37.
106. Perez EA, Jesse RG, Pritchard KI. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCICCTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3629–35.
107. Geisler J, Lønning PE, Krag LE. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2968–75.
108. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840–9.
109. Brufsky A, Bundred N, Coleman R. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008; 13: 503–14.
110. Anker G, Lønning PE, Ueland PM. Plasma levels of the atherogenic amino acid homocysteine in post-menopausal women with

- breast cancer treated with tamoxifen. *Int J Cancer* 1995; 60: 365–8.
111. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–88.
112. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated, equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy—the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
113. Manson JE, Hsia J, Johnson KC. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
114. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
115. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–13.
116. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1–7.
117. Helle SI, Holly JM, Tally M. Influence of treatment with tamoxifen and change in tumor burden on the IGF-system in breast cancer patients. *Int J Cancer* 1996; 69: 335–9.
118. Lønning PE, Geisler J. Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 723–39.
119. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005; 16: 707–15.
120. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 556–62.
121. Dent S, Hopkins S, Di Valentin T. Adjuvant aromatase inhibitors in early breast cancer—toxicity and adherence. Important observations in clinical practice. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1): S111 (Abstr 2079).
122. Morales L, Pans S, Verschueren K. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3147–52.
123. Renshaw L, McHugh M, Williams L. Comparison of joint problems as reported by patients in a randomised adjuvant trial of anastrozole and letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1): S108 (Abstr 2072).
124. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 456–62.
125. Masamura S, Santner SJ, Heitjan DF, Santen RJ. Estrogen deprivation causes estradiol hypersensitivity in human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2918–25.
126. Martin LA, Farmer I, Johnston SR. Enhanced estrogen receptor (ER) alpha, ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to long term estrogen deprivation. *J Biol Chem* 2003; 278: 30458–68.
127. Lønning PE, Taylor PD, Anker G. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 111–6.