

Dopolnilno hormonsko zdravljenje pomenopavznih bolnic s hormonsko odvisnim rakom dojke;

trenutno priporočeni izbor zdravljenja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

S. Borštnar, B. Pajk, E. Matos in T. Čufer

Kaj je hormonsko odvisen rak?

Hormonska terapija je najstarejši način sistemskega zdravljenja raka dojke, ki je uspešen pri vseh bolnicah z hormonsko odvisnim rakom dojke, ne glede na starost in obseg bolezni. Hormonsko odvisni so tisti raki, pri katerih so v tumorju hormonski receptorji. Mehanizem delovanja hormonskega zdravljenja je lahko usmerjen na same hormonske receptorje, ki so v jedru tumorskih celic (npr. tamoksifen, fulvestrant), ali pa na znižanje ravni estrogenov v telesu (npr. ovariektomija, inhibitorji aromataz). Antiestrogen tamoksifen je bil dolga leta priporočen kot dopolnilno hormonsko zdravljenje raka dojke v pred- in pomenopavzi. V veliki metaanalizi, v katero je bilo zajeto več kot 85.000 žensk in jo je opravila EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group), je več kot desetletno opazovanje pokazalo, da dopolnilno zdravljenje s tem zdravilom za okoli 40 % zmanjša verjetnost ponovitve bolezni in za okoli 30 % verjetnost smrti pri vseh bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke, ki so pet let prejemale tamoksifen. Absolutna dobrobit zdravljenja samo s tamoksifenom je različna v različnih starostnih skupinah in se večja s starostjo (1).

Kaj so inhibitorji aromataz (AI)?

Inhibitorji aromataz (AI) so hormonska zdravila, ki zavirajo nastajanje estrogena iz androgenov. Ti so glavni izvor ženskih spolnih hormonov v pomenopavzi, ko jajčniki ne delujejo več. AI so zato učinkoviti samo v pomenopavzi. Sredi devetdesetih let so prišli na trg AI tretje generacije (anastrozol, letrozol in eksemestan) z manj neželenimi učinki kot AI prejšnjih generacij.

Številne klinične raziskave v zadnjem desetletju so preučevale, kakšna je učinkovitost AI tretje generacije v primerjavi s tamoksifenom pri zdravljenju pomenopavznih bolnic s hormonsko odvisnim rakom dojke. Več različnih AI – anastrozol (2), letrozol (3) in eksemestan (4) – je pokazalo boljšo učinkovitost v primerjavi s tamoksifenom pri prvem hormonskem zdravljenju metastatskega, hormonsko odvisnega raka dojke.

Učinkovitost AI v dopolnilnem zdravljenju raka dojke

Cilj raziskav z inhibitorji aromataz v dopolnilnem hormonskem zdravljenju operabilnega raka dojke je bil ugotoviti, koliko to zdravilo dodatno zmanjša verjetnost ponovitve bolezni ali smrti, če ga namesto tamoksifena uvedemo takoj, po 2–3 letih predhodnega zdravljenja s tamoksifenom ali po končanem petletnem zdravljenju s tamoksifenom. V tabeli 1 so prikazani izsledki teh raziskav.

V raziskavah ATAC in BIG 1-98 so pred začetkom dopolnilnega hormonskega zdravljenja randomizirali bolnice za zdravljenje s tamoksifenom ali AI takoj. Obe raziskavi sta pokazali, da se verjetnost ponovitve bolezni pri takojšnjem zdravljenju z AI v primerjavi s tamoksifenom zmanjša. Zmanjšanja tveganja smrti pa v okviru teh raziskav še niso potrdili (5, 6).

V raziskavah ITA, ARNO 95 in IES je bila po 2–3 letih zdravljenja s tamoksifenom narejena randomizacija za nadaljnje zdravljenje s tamoksifenom ali pa zamenjavo za AI, in sicer do pet let skupnega trajanja zdravljenja s hormonsko terapijo (7, 9, 10, 11). V teh raziskavah se je primerjala učinkovitost zamenjave pri bolnicah, ki so 2–3 leta na tamoksifenu preživele brez ponovitve bolezni. V raziskavi ABCSG-8, kjer je bil sicer princip zaporednega zdravljenja enak, je bila narejena randomizacija že pred začetkom zdravljenja (8). V tej raziskavi se je primerjala učinkovitost potencialne zamenjave zdravil pri vseh bolnicah. Tako v prvih treh kot v četrti raziskavi so ugotovili, da se verjetnost ponovitve bolezni v primerjavi s petletnim zdravljenjem s tamoksifenom značilno zmanjša. V raziskavi ARNO 95 so imele bolnice, zdravljene tudi z AI, po 30 mesecih opazovanja že potrjeno značilno boljše celotno preživetje. Boljše preživetje je bilo dokazano tudi v raziskavi IES, ko so iz skupne analize izključili bolnice s hormonsko negativnimi tumorji (11).

Tudi v raziskavah MA 17 in ABCSG-6a, kjer so bile bolnice po prejetem petletnem zdravljenju s tamoksifenom randomizirane za nadaljevanje zdravljenja z AI ali pa s placebom, je nadaljevanje zdravljenja z AI (po že 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom) pokazalo, da se verjetnost ponovitve bolezni še zmanjša (12–14). V raziskavi MA 17 se je v skupini bolnic s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, kjer je bilo tudi največ ponovitev bolezni in smrti, že pokazala tudi značilna dobrobit v celokupnem preživetju (13).

Iz teh raziskav lahko ugotovimo, da AI v primerjavi s tamoksifenom zmanjšajo tveganje ponovitve bolezni tako v začetnem zdravljenju kot tudi pri zamenjavi ali podaljšanem zdravljenju. Relativna tveganja ponovitve bolezni se zmanjšajo za okoli 20–40 %, vendar pa se je treba zavedati, da so absolutne dobrobiti manjše. Gre za bolnice s hormonsko odvisnimi raki, ki so že ob zdravljenju samo s tamoksifenom imele razmeroma dobro preživetje brez ponovitve bolezni in dobro celotno preživetje. Bolezen se je pri teh bolnicah že ob tamoksifenu ponovila le pri okoli tretjini bolnic, tako ima dejansko absolutno dobrobit od takojšnje uporabe ali poznejše zamenjave za AI samo okoli 2–5 % bolnic. Podaljšanje preživetja je bilo do sedaj

Tabela 1. Pregled učinkovitosti posameznih inhibitorjev aromataz (AI).

Raziskava	Vrsta AI	Število bolnikov	Srednji FU (mes)	Razmerje tveganj (95 % IZ)			
				za ponovitev bolezni	p	za smrt	p
Začetno zdravljenje AI vs. tamoksifen 5 let							
ATAC (5)	anastrozol	6186	68	0,87* (0,87–0,97)	0,01	0,88 (0,74–1,05)	0,7
BIG-1-98 (6)	letrozol	8010	26	0,81* (0,70–0,93)	0,003	0,86 (0,68–1,1)	0,15
Zamenjava tamoksifena za AI po 2–3 letih tamoksifena							
ITA (7)	anastrozol	448	52	0,35* (0,20–0,63)	< 0,001	ni podatka	
ABCSG-8	anastrozol	3224	28	0,60* (0,44–0,81)	< 0,001	0,76 (0,52–1,12)	0,16
ARNO 95 (8)							
ARNO 95 (9)	anastrozol	979	30	0,61* (0,40–0,93)	0,023	0,48 (0,25–0,91)	0,025
IES (10,11)	eksemestan	4742	58	0,76* (0,66–0,88)	0,0001	0,85# (0,71–1,02)	0,08#
						0,83 ## (0,69, 1,00);	0,05##
Podaljšano zdravljenje AI vs. placebo po 5 letih tamoksifena							
MA 17 (12, 13)	letrozol	5187	54	0,64** (0,52–0,79)	< 0,001	1 (0,78–1,28)	0,99
ABCSG-6a (14)	anastrozol	856	60	0,64** (0,41–0,99)	0,047	ni razlik	

*dogodek = lokalni recidiv ali oddaljeni zasevki ali nov rak dojke ali smrt zaradi drugega vzroka

** dogodek = lokalni recidiv ali oddaljeni zasevki ali nov rak dojke

bolnice s pozitivnimi/neznanimi ER-receptorji v tumorju

bolnice s pozitivnimi ER-receptorji v tumorju

dokazano samo v dveh raziskavah pri vseh vključenih bolnicah (9, 11) in v eni raziskavi pri bolnicah z večjim tveganjem ponovitve bolezni, to je pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami (12). Utemeljeno pa je pričakovati, da se bo z daljšim opazovanjem bolnic potrdila enaka dobrobit tudi v celokupnem preživetju drugih bolnic, zdravljenih z AI. Pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke so pogoste pozne ponovitve bolezni, zaradi katerih pa bolnice še mnogo let ne izgubijo življenja (15).

Učinkovitost AI glede na biološke in anatomske značilnosti raka dojke

V podanalizah nekaterih raziskav (tabela 2) so ugotavljali, ali je dobrobit AI v primerjavi s tamoksifenom različna glede na prisotnost obeh ali samo enega od hormonskih receptorjev. Izsledki si nasprotujejo. Medtem ko je raziskava ATAC pokazala večjo korist AI pri bolnicah s sicer pozitivnimi ER, a negativnimi PR, pa je raziskava MA17 pokazala prav obratno, velika raziskava BIG 1-98 in še dve drugi pa razlik nista pokazali. Zato menimo, da je dobrobit AI pomembna ne glede na status progesteronskih receptorjev.

V raziskavah s predoperativno hormonsko terapijo in raziskavi BIG 1-98, kjer so primerjali učinkovitost

Tabela 2. Pregled učinkovitosti posameznih AI glede na status hormonskih receptorjev.

Raziskava	Vrsta AI	Razmerje tveganja za ponovitev bolezni (95 % IZ)	
		ER+/PR+	ER+/PR-
ATAC (16)	anastrozol	0,84 (0,69–1,02)	0,43 (0,31–0,61)
ABCSG-8 ARNO 95 (8)	anastrozol	0,66 (0,46–0,93)	0,42 (0,19–0,92)
BIG-1-98 (6)	letrozol	0,84 (0,69–1,03)	0,83 (0,62–1,1)
IES (10)	eksemestan	0,66 (0,51–0,87)	0,58 (0,38–0,90)
MA 17 (17)	letrozol	0,50 (0,36–0,68)	1,19 (0,62–2,29)

tamoksifena in AI glede na prekomerno izraženost receptorja za rastni faktor HER-2 (tabela 3), za zdaj niso dokazali, da bi bila dobrobit AI različna glede na HER-2 status.

V podanalizah, kjer so primerjali učinkovitost obeh zdravil glede na še eno biološko značilko tumorjev, gradus tumorja, niso ugotovili razlik v dobrobiti AI glede na gradus. Po pričakovanjih pa se je glede na kratko opazovalno dobo bolnic za sedaj pokazala značilnejša dobrobit AI pri bolnicah z anatomsko obsežnejšo boleznijo, to je pri tistih, ki imajo pozitivne pazdušne bezgavke in večje tumorje (tabela 4).

Neželeni učinki hormonskega zdravljenja

Cilj zgoraj navedenih raziskav ni bil le ugotoviti učinkovitost AI v primerjavi s tamoksifenom, ampak tudi primerjava neželenih učinkov obeh zdravil. Pregled najpogostejših neželenih učinkov je prikazan v tabeli 5. Bolnice, zdravljene s tamoksifenom, imajo več vročinskih

Tabela 3. Pregled učinkovitosti posameznih AI glede na HER-2 status.

Raziskava	AI	Delež kliničnih odgovorov		p
		tamoksifen		
Ellis et al. (18)	HER-2 poz	15/17 (88 %)	4/19 (21 %)*	0,0004
letrozol vs. tam	HER-2 neg	55/101 (54 %)	42/100 (42 %)	NS
IMPACT (19)	HER-2 poz	7/12 (58 %)	2/9 (22 %)	NS
anastrozol vs. tam	ne glede na HER-2	38/113 (34 %)	36/108 (33 %)	NS
Razmerje tveganja za ponovitev bolezni (95 % IZ)				
		AI (letrozol)	tamoksifen	p
BIG 1-98 (20)	HER-2 neg vs. poz	0,56 (0,31–0,98)	0,52 (0,31–0,88)	NS

*statistično značilna razlika v odgovoru na tamoksifen
IZ = interval zaupanja

oblivov, ginekoloških težav, vključno z rakom endometrija, trombebolničnih dogodkov in možganskih kapi. Bolnice, zdravljene z inhibitorji aromataz, pa imajo več mišično-sklepnih bolečin, osteoporoze in zlomov, hiperholesterolemije in verjetno posledično tudi več boleznih srca in ožilja.

Trenutna priporočila za dopolnilno hormonsko zdravljenje pomenopavznih bolnic

Izbira dopolnilnega sistemskega zdravljenja operabilnega raka dojke je danes odvisna od bioloških značilnosti tumorja, anatomskega obsega bolezni, starosti bolnice in njenih spremljajočih boleznih. Tveganje ponovitve bolezni je

Tabela 4. Pregled učinkovitosti posameznih AI glede na status pazdušnih bezgavk, velikost in gradus tumorja.

Status pazdušnih bezgavk		Razmerje tveganj za ponovitev bolezni (95 % IZ)	
Raziskava	Vrsta AI	negativne pazdušne bezgavke	pozitivne pazdušne bezgavke
BIG-1-98 (6) ITA (7)	letrozol anastrozol	0,96 (0,76–1,21) -	0,71 (0,59–0,85) 0,43 (0,25–0,73) dobrobit AI pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami
ABCSG-8 ARNO 95 (8) MA.17 (12)	anastrozol letrozol	0,54 (0,35–0,84) 1,52 (0,76–3,06)	0,67 (0,44–1,02) 0,61 (0,38–0,98) tudi dobrobit za preživetje → 0,61 (0,38–0,98); p = 0,04
IES (10)	eksemestan	0,68 (0,48–0,95)	0,71 (0,51–0,98)* 0,58 (0,42–0,81)**
* 1–3 pozitivne bezgavke			
** ≥ 4 pozitivne bezgavke			
Velikost tumorja		Razmerje tveganja za ponovitev bolezni (95 % IZ)	
Raziskava	Vrsta AI	≤ 2 cm	>2 cm
BIG-1-98 (6) ITA (7)	letrozol anastrozol	0,89 (0,72–1,10) ≈ 0,38	0,76 (0,63–0,92) ≈ 0,35
Gradus		Razmerje tveganj za ponovitev bolezni (95 % IZ)	
Raziskava	Vrsta AI	Gradus I ali II	Gradus III
ITA (7) ABCSG-8 ARNO 95 (8)	anastrozol anastrozol	≈ 0,37 0,58 (0,41–0,81)	≈ 0,35 0,93 (0,44–1,96)

Tabela 5. Neželeni učinki dopolnilnega hormonskega zdravljenja.

Hormonsko zdravilo	Neželeni učinek	Raziskave, v katerih je bil spremljani neželeni učinek statistično značilno pogostejši pri določeni vrsti zdravljenja (AI ali tamoksifen)
AI	mišično-sklepne bolečine osteoporoza in zlomi hiperholesterolemija ishemična bolezen srca ali druge bolezni srca	ATAC, BIG-1-98, IES, MA 17* ATAC, BIG-1-98, ABCSG-8 ARNO 95, IES ITA, BIG 1-98 BIG-1-98
tamoksifen	vročinski oblivi ginekološke težave rak endometrija tromboembolični dogodki možganske kapi	ATAC, BIG-1-98 ATAC, BIG-1-98, ITA, IES ATAC, ITA ATAC, BIG-1-98, ABCSG-8 ARNO 95, IES ATAC

* primerjava AI s placebom

po St. Gallenskih merilih razdeljeno na majhno, srednje ali veliko (21). Ta merila iz leta 2005 pri določanju tveganja ponovitve bolezni prvič ne upoštevajo več hormonske odvisnosti bolezni. Prevladalo je spoznanje, da hormonski receptorji tumorja narekujejo predvsem odgovor na hormonsko zdravljenje in s tem izbiro zdravljenja in nanj vezano napoved poteka bolezni (slika 1 levo). Postalo je jasno, da hormonsko odvisni raki vedno potrebujejo hormonsko zdravljenje. Pri izbiri ustreznega dopolnilnega hormonskega zdravljenja je poleg tveganja ponovitve

bolezni pomembno še bolnično menopavzno stanje in stopnja hormonske odvisnosti tumorja. Zelo težko je postaviti enoznačna, za vse metode določanja in za vsa središča enaka merila stopnje hormonske odvisnosti. Danes velja stališče, da so hormonsko odvisni vsi tisti tumorji, v katerih je odstotek celic, ki izražajo estrogenske ali progesteronske receptorje, večji kot 10. Seveda pa je odgovor na hormonsko zdravljenje odvisen od absolutnega deleža celic, ki izražajo tako estrogene kot progesteronske receptorje, in se izboljša z absolutnim deležem obeh receptorjev.

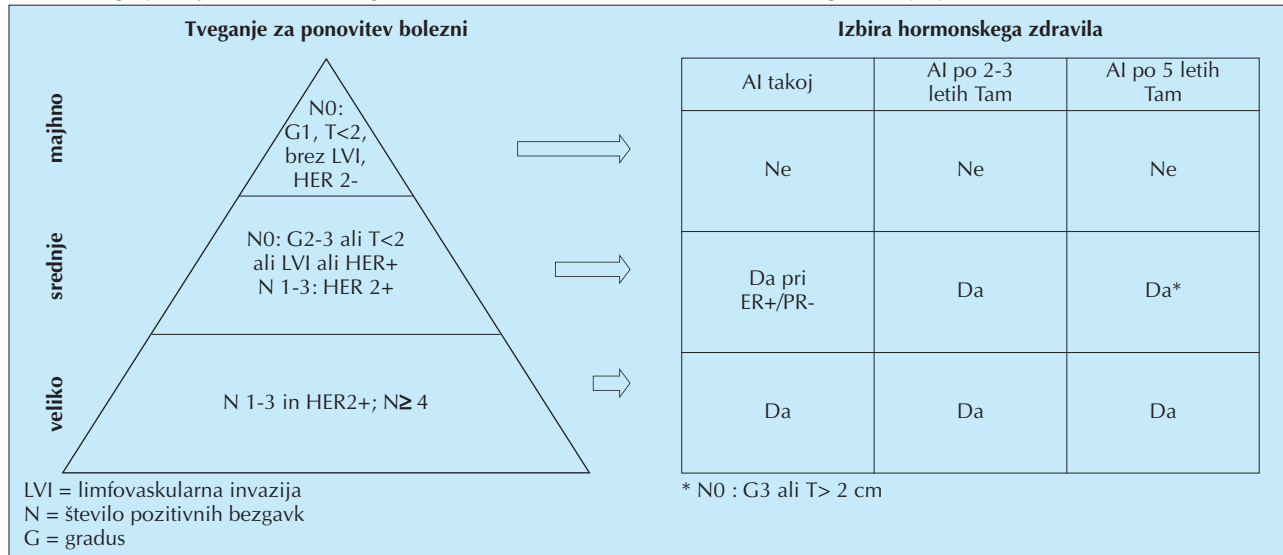
V desnem delu slike 1 je prikazan naš trenutno priporočeni izbor hormonskega zdravljenja pomenopavznih bolnic s hormonsko odvisnim operabilnim rakom dojk, glede na tveganje ponovitve bolezni. Upoštevali smo, da lahko bolnici neko hormonsko zdravljenje priporočimo, ko z njim šele začena ali pa ko določen čas že jemlje hormonska zdravila. Priporočila se nanašajo samo na bolnice, ki so pomenopavzne že pred začetkom zdravljenja raka dojk (popoln izostanek menstruacije vsaj eno leto). Pri izbiri najprimernejšega

hormonskega zdravljenja za posamezno bolnico je treba upoštevati spremljajoče bolezni, neželene učinke, bolnične želje, starost in pričakovano preživetje. Priporočeni čas hormonskega zdravljenja samo s tamoksifenom ali samo z AI je za zdaj 5 let, pri zaporednem zdravljenju pa je čas omejen na 7 let. Zaradi večjega tveganja za osteoporozo je treba pri zdravljenju z AI letno spremljati kostno gostoto. V primeru kontraindikacij za tamoksifen so AI indicirani ne glede na stopnjo tveganja.

Sklep

Aromatazni inhibitorji tretje generacije so se nedvomno izkazali za učinkovita in varna zdravila v dopolnilnem zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojk pomenopavznih bolnic. Izsledki dosedanjih raziskav in opažanj potrjujejo, da so učinkovitejši od zdravljenja samo s tamoksifenom. Vendar pa ostaja še veliko nerešenih vprašanj. Kdaj pričeti z AI, takoj ali po tamoksifenu? Ali je boljše zaporedno zdravljenje ali morda monoterapija z AI? Je boljše, da AI sledi tamoksifenu ali da tamoksifen sledi AI? Kateri so napovedni dejavniki odgovora na tamoksifen oz. AI, s katerimi bi bolje razpoznali bolnice, ki imajo večjo korist od enega ali drugega zdravila? Ali je pet oz. sedem let zdravljenja dovolj? Bi bilo morda treba hormonsko odvisnega raka zdraviti doživljenjsko? Kakšni so pozni neželeni učinki? Ali so vsi AI enako učinkoviti? In nenazadnje, kakšna je vloga AI pri premenopavznih bolnicah?

Slika 1. Tveganje za ponovitev bolezni glede na St. Gallenska merila in izbira hormonskega zdravljenja.



V naslednjih letih bo moč odgovoriti vsaj na nekatera vprašanja, ki so ali pa še bodo cilj kliničnih raziskav. Naj naštejemo nekatera. Na vprašanje zaporednega ali takojšnjega zdravljenja z AI bosta odgovorili raziskavi TEAM in BIG1-98, ki hkrati želita ugotoviti tudi, kakšno zaporedje hormonskih zdravil je učinkovitejše. Raziskavi FACE in MA 27 bosta odkrili, ali je kateri od AI učinkovitejši (primerjava letrozola z anastrozolum in anastrozola z eksemestanom). Raziskave SOFT, TEXT, PERCHE bodo preučile vlogo AI pri premenopavznih bolnicah po predhodni zavori delovanja jajčnikov.

Skupaj z najdenimi odgovori se bodo v prihodnosti spreminjala tudi naša priporočila.

Viri

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
2. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol* 2000; (22): 3758-67.
3. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2596-606.
4. Paridaens R, Therasse P, Dirix Let al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Sclin Oncol* 2004; 23.
5. ATAC Trialists Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365 (9453): 60-2.
6. BIG 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (26): 2747-57.
7. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni Met al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005 Aug 1; 23 (22): 5138-47.
8. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. 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 (9484): 455-62.
9. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J et all on behalf of the German Adjuvant Breast Cancer Group. Survival benefit of switching to anastrozole after 2 years treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy; The ARNO 95 study. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 547.*
10. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ and al. Intergroup Exemestane Study. 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 (11): 1081-92.
11. Coombes RC. Paridaens R, Jassem J et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA 527.*
12. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (17): 1262-71.
13. Ingle J, Tu D, Shepherd L, Palmer M, Pater J, Goss P. NCIC CTG MA.17: Intent to treat analysis (ITT) of randomized patients after a median follow-up of 54 months. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 549.*
14. Jakesz R. Samonigg H, Greil R et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *Journal of Clinical Oncology* 2005, ASCO Annual Meeting Proceedings (23), abstract 527.
15. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2738-46.

16. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7512-7.
17. Goss PE, Ingle JN, Tu D. NCIC CTG MA17: disease free survival according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005.
18. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L. 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 (18): 3808-16.
19. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. 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 (22): 5108-16.
20. Viale G, Regan M, Dell'Orto P et al. Central review of ER, PgR and HER-2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 (A 44).
21. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights. International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583.