Rev Bras Clin Med 2010;8(4):338-43

ARTIGO DE REVISÃO

Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura*

Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature

Jorge Henrique Santos Leal[1], Daniel Cubero[2], Auro Del Giglio[3]

**Recebido da Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP.*

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O câncer de mama é uma doença altamente prevalente em todo o mundo e com elevada taxa de mortalidade. Na doença metastática, o principal objetivo é a paliação dos sintomas, com benefício em qualidade de vida e aumento da sobrevida do paciente. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura relacionada à hormonioterapia no tratamento do câncer de mama avançado, com ênfase nos ensaios clínicos com maior impacto científico, além de contextualizar estes estudos com a prática clínica diária.
CONTEÚDO: Dentre os diversos tipos de tratamento, a hormonioterapia tem papel fundamental, pois tem bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e diversas opções terapêuticas.
CONCLUSÃO: A hormonioterapia é um recurso altamente eficaz para o tratamento paliativo do câncer de mama e seu uso mais difundido será certamente encontrado por clínicos gerais que participem do cuidado destas pacientes.
Descritores: Câncer de mama, Hormonioterapia paliativa, Inibidor aromatase, Tamoxifeno-fulvestranto.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Breast Cancer is a frequent disease worldwide with a high mortality rate. Care of patients with metastatic disease is mainly focused in palliating symptoms and improving the quality of life of patients. This study has evaluated the most important evidence regarding hormonal therapy in metastatic breast cancer in order to come up with a practical approach to the care of these patients.
CONTENTS: Among the therapeutic options at this stage, hormonal therapy is very important because of its efficacy, favorable toxicity profile and for the multiple choices of different medications of this type currently available.
CONCLUSION: Hormonal therapy is highly effective for the palliative care of breast cancer patients and because of its more widespread use, general internists who also care for these patients may certainly use these medications.
Keywords: Aromatase inhibitors, Breast cancer, Hormonal therapy, Tamoxifen/fulvestrand.

INTRODUÇÃO

Apesar do aumento de diagnósticos precoces, do advento de terapêuticas mais modernas e mais eficazes, o câncer de mama ainda representa a principal causa de mortalidade por neoplasias em mulheres no Brasil e no mundo[1,2]. Quando o tumor recai de forma sistêmica, ou quando ao diagnóstico já existem metástases à distância, as probabilidades de cura são praticamente inexistentes[3]. No Brasil, 2/3 dos casos de câncer de mama já são diagnosticados com doença regionalmente avançada, indicando alta probabilidade de recidiva sistêmica futura, ou metastática[4].
O objetivo deste estudo foi rever as principais publicações no tratamento hormonal paliativo do câncer de mama, além de ressaltar os aspectos práticos relacionados.

TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

A cura certamente não é um dos objetivos deste tratamento. Mesmo obtendo respostas satisfatórias e longo tempo livre de doença, a grande maioria das pacientes com câncer de mama metastático morre como consequência da doença[5]. Prolongar a sobrevida é um objetivo importante, embora não existam estudos clínicos comparando tratamento clínico (quimioterapia ou hormonioterapia) *versus* suporte clínico exclusivo. As estimativas do benefício em prolongar a sobrevida são feitas indiretamente analisando diversos ensaios clínicos. Metanálise analisando a sobrevida em pacientes submetidas a diversos tipos de terapia sistêmica demonstrou ganhos variando entre 4,2 e 12,5 meses[6]. A sobrevida mediana destes pacientes é em torno de 24 meses, mas pode variar de alguns meses a vários anos[7]. Outro objetivo importante é o controle dos sintomas aliado ao ganho em qualidade de vida[8]. Embora a taxa de resposta demonstre sensibilidade ao tratamento, nem sempre reflete em aumento de sobrevida ou

1. Oncologista Clínico; Mestrando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) em São Paulo, Santo André, SP
2. Médico Assistente da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e Mestre em Medicina pela FMABC. Santo André, SP
3. Titular da Cadeira de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Livre Docente pela Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 08 de março de 2010
Aceito para publicação em 10 de junho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Auro del Giglio
Rua Mariana Correia 369
01444-000 São Paulo, SP
E-mail: sandrabr@netpoint.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

melhora da qualidade de vida dos pacientes, devendo estes ser os critérios adotados para avaliação de eficácia ao tratamento[9]. Baseado nestes princípios e no perfil de baixa toxicidade inerente ao tratamento, a hormonioterapia torna-se um dos pilares no tratamento paliativo de pacientes com câncer de mama avançado, cujo tumor é considerado sensível à terapia antiestrogênica (receptores de estrógeno e progesterona positivos)[10].

HORMONIOTERAPIA: TRATAMENTO PALIATIVO

Principais fármacos

Os primeiros tratamentos clínicos aplicados no tratamento hormonal do câncer de mama avançado tinham como característica baixa eficácia e elevadas toxicidades. Como exemplo está o uso de altas doses de estrógenos, andrógenos e os progestágenos[11-13]. Com o advento de fármacos tão eficazes quanto e com toxicidades mais aceitáveis, estes medicamentos caíram em desuso no cenário da primeira linha de tratamento do câncer de mama metastático[14].

O tamoxifeno pertence à classe dos SERMS (Modulador Seletivo dos Receptores de Estrogênio) e age ligando-se ao receptor tumoral para estradiol, competindo assim com este hormônio. Pode ser utilizada em pacientes na pré e pós-menopausa. Sua ação é complexa, pois depende do microambiente no qual atua. Por exemplo, o tamoxifeno apresenta além de um efeito antagônico ao estrogênio em tecido como o mamário, também pode exibir um efeito agonista parcial do estrogênio, o que pode ser benéfico, prevenindo a desmineralização óssea em mulheres após a menopausa, ou maléfico, aumentando o risco de câncer de endométrio e causando fenômenos tromboembólicos. Outros efeitos colaterais são: fogachos, corrimento vaginal, irritação, osteopenia e osteoporose, fraturas patológicas, catarata, dentre outros[15]. Os estudos em doença metastática comprovaram sua eficácia e melhor perfil de toxicidade, quando comparados com tratamentos à base de ablação ovariana ou altas doses de progestágenos[16,17].

Uma nova classe de fármacos com ação nos receptores de estrogênio, o fulvestranto, aliou-se ao arsenal terapêutico no combate ao câncer de mama avançado. Possui singular mecanismo de ação: liga-se e bloqueia o receptor celular de estrógeno, causando degradação da proteína deste receptor, com consequente inibição da sinalização intracelular[18]. Tem apresentação única (250 mg), sendo aprovada uma aplicação por via muscular a cada 28 dias para pacientes com câncer de mama metastático na primeira linha, ou após falha da primeira ou segunda linhas hormonais[19-21]. Não possui efeito agonista parcial do estrogênio e seus principais efeitos colaterais são: fogachos, náusea, astenia, dor e cefaleia[18].

Outra classe de fármacos antiestrogênicos são os inibidores da aromatase. A aromatase é uma enzima pertencente à família dos citocromos P450, produto do gene CYP19, altamente expressa na placenta, células da granulosa dos folículos ovarianos e em tecidos não glandulares, incluindo gordura subcutânea, músculo, fígado, cérebro, tecido mamário normal e tumoral. Age catalisando a conversão de androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol[22]. No período pós-menopausal, representa 95% da fonte de produção estrogênica, principalmente da conversão no tecido adiposo subcutâneo[23]. Esta classe de fármacos não deve ser usada no período pré-menopausal, pois resulta em aumento da secreção de gonadotropinas, consequência da redução do retorno de estrogênio para o hipotálamo e hipófise. Como não têm efeito agonista parcial do estrogênio, não apresentam alguns efeitos colaterais do tamoxifeno, como aumento do risco de câncer de endométrio e fenômenos tromboembólicos. Os principais efeitos colaterais são dores musculoesqueléticas, artralgias, fraturas, irritação, dentre outras[24]. Os inibidores da aromatase são classificados como de 1ª, 2ª, ou 3ª geração, de acordo com a cronologia, e como tipo 1 e tipo 2, de acordo com o mecanismo de ação. Os tipos 1 são os inibidores esteroides (análogos da androstenediona), e se ligam irreversivelmente à molécula da aromatase, no mesmo local de ligação da androstenediona, sendo então convergidos a intermediadores reacionais. Os tipos 2 são não esteroides, e se ligam de forma reversível à molécula da aromatase. Os mais utilizados na prática clínica atual são os de terceira geração: anastrozol e letrozol (tipo 2); e o examestano (tipo 1). A grande vantagem destes novos inibidores é a maior especificidade, com quase nenhum efeito nos níveis basais de cortisol e aldosterona[22]. A tabela 1 sumariza estes fármacos, suas doses, efeitos colaterais e custos.

TAMOXIFENO *VERSUS* INIBIDORES DA AROMATASE

Os primeiros estudos que comparam a eficácia do tamoxifeno com outras terapias endócrinas no tratamento de primeira linha em câncer de mama metastático, incluindo dietylstilbestrol, progestágenos e inibidores da aromatase de 1ª e 2ª geração não conseguiram comprovar superioridade em relação ao tamoxifeno. Apesar das críticas aos estudos, o tamoxifeno continuou tendo o melhor controle hormonal possível para o câncer de mama[17,25,26]. No entanto, estudos com inibidores da aromatase de 3ª geração mostraram benefício em relação ao tamoxifeno como primeira linha metastática, com ganhos em taxa de resposta e tempo para progressão de doença, principalmente os estudos com letrozol[27-29]. No maior deles, com 907 pacientes, o uso do letrozol mostrou ganho absoluto de 10% em taxa de resposta, e de 3,4% em tempo para progressão[27]. Como tratamento de segunda linha metastática, após uso do tamoxifeno, os inibidores da aromatase anastrozol, letrozol e examestano, mostraram-se mais eficazes que o acetato de megestrol. Apesar de um benefício clínico objetivo pequeno, os efeitos colaterais foram menores[30,31]. O tamoxifeno pode ser o fármaco de escolha, todavia, para subgrupos de pacientes como o de mulheres com osteoporose para quem os efeitos protetores ósseos desta medicação são mais interessantes.

TAMOXIFENO *VERSUS* FULVESTRANTO E FULVESTRANTO *VERSUS* INIBIDOR DA AROMATASE

Estudo clínico aleatório, Fase III, duplamente encoberto, comparou a eficácia do fulvestranto (250 mg/mês) *versus* tamoxifeno (20 mg/dia) em mulheres com câncer de mama metastático, como primeira linha de tratamento hormonal[21]. O tempo para progressão de doença foi semelhante em ambos os grupos, porém o braço do fulvestranto não atingiu os critérios para não inferioridade em relação ao tamoxifeno na análise de intenção de tratamento. Nesta mesma análise, o tamoxifeno foi superior ao fulvestranto em relação à taxa de benefício clínico (62% *versus*

Tabela 1 – Principais fármacos utilizados no tratamento hormonal paliativo, incluindo seus efeitos colaterais, posologia e custo mensal

Fármacos	Posologias	Efeitos Colaterais (> 10%)	Custo mensal
Letrozol (Femara®)	2,5 mg VO ao dia	Fogachos, artralgia, dores musculoesqueléticas, hiperceolesterolemia, edema, cefaleia, constipação, ganho de peso, fadiga, dispneia, tosse, osteopenia/osteoporose, náusea/vômito.	R$ 636,89
Anastrozol (Arimidex®)	1 mg VO ao dia	Fogachos, artralgia, dores musculoesqueléticas, tosse, osteopenia/osteoporose, náusea/vômito, edema, cefaléia, tosse, faringite, mudança de humor, angina, hipertensão, eritema cutâneo.	R$ 590,15
Examestano (Aromsin®)	25 mg VO ao dia	Fogachos, artralgia, náusea, dor abdominal, hipertensão, hiperidrose, fadiga, insônia, cefaléia, depressão, dor, elevação fosfatase alcalina.	R$ 629,33
Tamoxifeno (Nolvadex®)	20 mg VO ao dia	Fogachos, calores noturnos, retenção hídrica, amenorreia, alteração ciclo menstrual, corrimento vaginal, sangramento vaginal, câncer de colo uterino, náusea, perda de peso, mudança de humor, depressão, fraqueza, faringite.	R$ 185, 57
Goserelina (Zoladex®)	3,6 mg SC a cada 28 dias	Cefaleia, fogachos, redução libido, labilidade emocional, depressão, dor, insônia, vaginite, dispareunia, aumento das mamas, disfunção sexual.	R$ 707,78
Buserelina (Suprefact Depot®)	3,3 mg/mL a cada 84 dias	Cefaleia, fogachos, redução libido, labilidade emocional, depressão, dor, insônia, vaginite, dispareunia, aumento das mamas, disfunção sexual.	R$ 510,54
Acetato de megestrol (Megestate®)	160 mg VO ao dia	Hipertensão, dor torácica, edema, palpitações, cefaleia, insônia, dores, depressão, alopecia, ginecomastia, insuficiência adrenal, fogachos, amenorreia, ganho de peso, trombose venosa profunda.	R$ 218,36
Fulvestranto	250 mg IM mensalmente	Náusea, constipação, erupção cutânea, cefaleia, dor no local da injeção, febre, síndrome gripal, insônia, tontura	R$ 2945,01

VO = por via oral; SC = por via subcutânea; IM = por via muscular

54,3%; p = 0,026), tempo para falha do tratamento (7,8 *versus* 5,9 meses; p = 0,026) e sobrevida global (38,7 *versus* 36,9 meses; p = 0,04). Quando avaliado apenas população com sensibilidade à hormonioterapia (receptores estrógeno e progesterona positivos), cerca de 80% das pacientes do estudo, estes benefícios deixaram de existir, concluindo que o fulvestranto é um fármaco tão eficaz quanto o tamoxifeno neste cenário[21].

No cenário da segunda linha de tratamento hormonal sistêmico, em pacientes já expostos previamente ao tamoxifeno, dois estudos de Fase III compararam a eficácia do fulvestranto (250 mg/mês) com anastrozol (1 mg/dia)[19,20]. Análise combinada destes dois estudos, planejada prospectivamente, mostrou o fulvestranto tão eficaz quanto o anastrozol em termos de tempo para progressão de doença (5,5 *versus* 4,1 meses), resposta objetiva, duração mediana de resposta e taxa de benefício clínico[32]. Outro estudo Fase III avaliou a eficácia do fulvestranto em comparação ao examestano em pacientes com câncer de mama metastático expostos previamente a um inibidor da aromatase não esteroide[33]. Neste estudo, cerca de 60% das pacientes receberam pelo menos duas linhas hormonais prévias. O esquema de fulvestranto utilizado foi dose de ataque seguido de manutenção mensal (500 mg D0; 250 mg D14; 250 mg D28), baseado em estudos farmacocinéticos que demonstraram atingir mais precocemente a concentração plasmática média do fármaco (de 3-6 meses para 1 mês)[34]. Os resultados revelaram tempo para progressão de doença de 3,7 meses em ambos os grupos, taxa de resposta global 7,4% *versus* 6,7% (p = 0,736) e taxa de benefício clínico 32,2% *versus* 31,5% (p = 0.853) para fulvestranto de examestano, respectivamente[33]. Baseado nestes resultados e de estudos farmacocinéticos, alguns estudos com diferentes posologias desta medicação estão em andamento. O estudo CONFIRM teve seus resultados recentemente apresentados em importante congresso internacional sobre câncer de mama. Trata-se de um ensaio clínico aleatório, duplamente encoberto, Fase III, onde 736 mulheres com câncer de mama metastático que progrediram após primeira linha hormonal (tamoxifeno ou inibidor da aromatase), foram aleatorizadas entre fulvestranto 250 mg/mês *versus* 500 mg/mês[35]. Os resultados demonstraram benefício para a dose maior em termos de tempo para progressão de doença (HR = 0,80; p = 0,006), porém sem benefício significativo em termos de taxa de resposta global (13,8% *versus* 14,6%; p = 0,795), taxa de benefício clínico (45,6% *versus* 39,6%; p = 0,10) e sobrevida global (HR = 0,84; p = 0,091). As toxicidades foram semelhantes, sem detrimento na qualidade de vida das pacientes[35]. Este estudo abre portas para novos ensaios clínicos com esta nova posologia do fulvestranto.

ANÁLOGOS DOS HORMÔNIOS LIBERADORES DE HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LHRH)

Em mulheres na pré-menopausa, outra forma eficaz de hormonioterapia paliativa é a depleção estrogênica através da ablação ovariana (cirurgia ou radioterapia) ou supressão ovariana com uso de análogos LHRH[36]. Os seus análogos são fármacos cujo principal mecanismo de ação está em estimular continuamente o eixo hopotálamo-hipofisário para liberação de hormônio luteinizante (LH). Após um período inicial de estímulo constante, ocorre um retorno negativo na produção dos LH e FSH (hormônio folículo-estimulante) com consequente redução dos níveis de estrógeno produzidos pelos ovários[37]. Estudos que compararam estas abordagens com o uso do tamoxifeno na primeira linha metastática mostraram resultados semelhantes com melhor perfil de toxicidade para o tamoxifeno isolado[16,38]. A associação de análogos LHRH com tamoxifeno mostrou ser mais eficaz do que apenas supressão ovariana na primeira linha metastática, com benefício em taxa de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global[39]. Quando esta associação foi comparada com tamoxifeno

isolado, os resultados foram mais favoráveis para o tratamento combinado, com benefício significativo em taxa de resposta, sobrevida livre de doença e global, com toxicidades aceitáveis[40], confirmando que o tratamento combinado (supressão ou ablação ovariana associado ao tamoxifeno) pode ser recomendado na primeira linha de hormonioterapia paliativa na pré-menopausa. O uso de inibidores da aromatase neste cenário ainda é considerado uma prática experimental.

HORMÔNIOS ESTEROIDAIS

Baseado nos estudos já citados, mulheres com câncer de mama sensível à terapia anti-hormonal, sem doença visceral sintomática, que obtiveram resposta duradoura, podem ainda ser submetidas às estratégias mais antigas de tratamento[11-13]. Dentre elas, a mais atrativa é a opção dos progestágenos[13]. O acetato de megestrol é o principal agente desta classe, cujo mecanismo de ação ainda é pouco conhecido[41]. A dose aprovada é 160 mg ao dia, já foram observadas doses maiores, porém sem benefício clínico comprovado, acarretando maiores efeitos colaterais[17,30,42,43]. De interesse histórico ressalta-se que no passado usaram-se derivados estrogênicos como o DES ou estrógenos em altas doses[14].

CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma doença sensível a diversos tipos de terapêutica sistêmica, necessitando de uma abordagem orientada e baseada em evidência científica para o sucesso do tratamento. Com base nos tópicos discutidos no presente estudo, mulheres com câncer de mama metastático sensíveis à hormonioterapia (com expressão dos receptores de estrógeno e progesterona) devem receber tratamento hormonal em algum período. Na pós-menopausa, as evidências científicas mostram que os inibidores da aromatase são superiores ao tamoxifeno e com eficácia semelhante ao fulvestranto, o qual tem eficácia semelhante ao tamoxifeno. O acetato de megestrol é um fármaco ativo, podendo ser reservado a pacientes não candidatas à quimioterapia como 3ª ou 4ª linha de tratamento. Assim sendo, as pacientes devem ser expostas a todas estas possibilidades terapêuticas de forma sequencial. Na pré-menopausa, o tamoxifeno é a base do tratamento, podendo ser associado aos análogos LHRH ou a ablação ovariana (Figura 1). Não existem estudos clínicos com nível de evidência que permitam a indicação rotineira dos inibidores da aromatase associados à supressão ou ablação ovariana na pré-menopausa. A tabela 2 sumariza os principais ensaios clínicos aleatorizados e metanálises abordadas neste estudo.

Tabela 2 – Ensaios clínicos aleatórios e metanálises de hormonioterapia paliativa para câncer de mama.

Referências	Intervenções	N	QT (%)	Desfecho Primário	Desfecho Secundário
Mouridsen e col. [27]	Letrozol 2,5 mg *versus* TAM 20mg	907	34%	TPD: HR:0,70 (p = 0,0001)	TRO: 30% *versus* 20% (p = 0,0006) TBC: 49% *versus* 38% (p = 0, 001)
Nabholtz e col. [28]	Anastrozol 1 mg *versus* TAM 20mg	353	27%	TRO: 21% *versus* 17% (NS)	TPD: 11,1 *versus* 5,6 meses (p = 0,005)
Bonneterre e col. [29]	Anastrozol 1 mg *versus* TAM 20mg	668	23%	TPD: 8,2 *versus* 8,3 meses (NS)	TRO: 23,9% *versus* 32,6% (NS)
Howell e col. [21]	Fulvestranto 250 mg *versus* TAM 20 mg	587	24%	TPD: 6,8 *versus* 8,3 meses (NS)	TRO: 31,6% *versus* 33,9% (NS)
Robertson e col. [32]	Fulvestranto 250 mg *versus* Anastrozol 1 mg	851	52%	TPD: 5,5 *versus* 4,1 meses (p = 0,48)	TRO: 19,2% *versus* 16,5% (p = 0,31) DR: 16,7 *versus* 13,7 meses (p < 0,01)
Stephen Chia e col. [33]	Fulvestranto LD (500 mg D0, 250 mg D14, 250 mg D28) *versus* Examestano 25 mg	693	70%	TPD: 3,7 *versus* 3,7 meses (p = 0,653)	TRO: 7,4% *versus* 6,7% (p = 0,736) TBC: 32,2% *versus* 31,5% (p = 0,853)
Klijn e col. [39]	TAM + LHRH *versus* LHRH	506	30-60%	SG: HR 0,78 (p = 0,02)	SLP: HR 0,70 (p = 0,0003) TRO: 39% *versus* 30% (p = 0,03)
Klijn e col. [40]	TAM + LHRH *versus* TAM *versus* LHRH	161	18%	TRO: 48% *versus* 34% *versus* 28% (p = 0,11)	SLP: 9,7 *versus* 6,3 *versus* 5,6 meses (p = 0,03) SG: 3,7 *versus* 2,5 *versus* 2,9 anos (p = 0,01)
Muss e col. [17]	TAM 20 mg *versus* Megestate 1000 mg	182	25-34%	TRO: 17% *versus* 34% (p = 0,01)	SG: 24 *versus* 33 meses (p = 0,09)
Dombernowsky e col.[30]	Letrozol 2,5 mg *versus* Megestate 160 mg	363	10-22%	TRO: 24% *versus* 16% (p = 0,04)	SG: 25,3 *versus* 21,5 meses (p = 0,15)

NA = não aplicado; TRO = taxa resposta objetiva; TPD = tempo progressão doença; SLP = sobrevida livre de progressão; NS = não significante; DR = duração resposta; SG = sobrevida global; TBC = taxa benefício clínico; IA = inibidor de aromatase; TAM = tamoxifeno; LHRH = hormônio liberador do hormônio luteinizante.

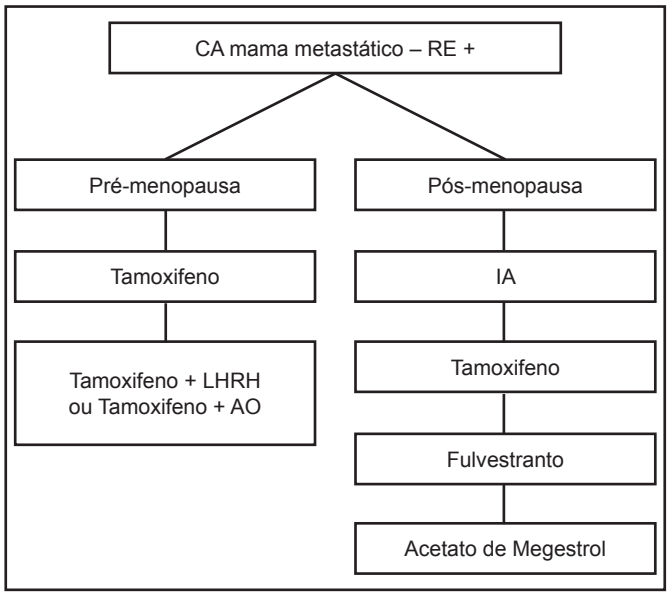

Figura 1 – Algoritmo da hormonioterapia paliativa do câncer de mama

RE = receptor estrógeno; IA = inibidor aromatase; LHRH = hormônio liberador hormônio luteinizante; AO = ablação ovariana.

REFERÊNCIAS

1. Incidências de Câncer no Brasil – Estimativas 2010. INCA – Instituto Nacional do Câncer.
2. SEER – Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Estimated New Cancer Cases and Deaths for 2009. http://seer.cancer.gov.
3. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2003;21(9):1825-35.
4. Schwartsmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. J Clin Oncol 2001;19(Suppl 18):118S-24S.
5. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14(8):2197-205.
6. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, et al. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008;100(4):1780-91.
7. Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, et al. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. Cancer 1992;70(1):129-35.
8. Coates A, Gebski V, Bishop JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. N Engl J Med 1987;317(24):1490-5.
9. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26(12):1987-92.
10. Taylor SG 4th, Gelman RS, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. Ann Intern Med 1986;104(4):455-61.
11. Smith IE, Ford HT, Gazet JC, et al. Premarin in the management of metastatic breast carcinoma in post-menopausal patients. Clin Oncol 1979;5(2):159-62.
12. Coombes RC, Dearnaley D, Humphreys J, et al. Danazol treatment of advanced breast cancer. Cancer Treat Rep 1980;64(10-11):1073-6.
13. Tchekmedyian NS, Tait N, Abrams J, et al. High-dose megestrol acetate in the treatment of advanced breast cancer. Semin Oncol 1988;15:(2 Suppl 1):44-9.
14. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. N Engl J Med 1981;304(1):16-21.
15. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med 2003;348(7):618-29.
16. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997;44(3):201-10.
17. Muss HB, Case LD, Atkins JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. J Clin Oncol 1994;12(8):1630-8.
18. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) -- how to make a good drug better. Oncologist 2007;12(7):774-84.
19. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20(16):3396-403.
20. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20(16):3386-95.
21. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. 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 2004;22(9):1605-13.
22. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med, 2003;348(24):2431-42.
23. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(3):881-94.
24. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. Clin Cancer Res 2001;7(9):2620-35.
25. Gale KE, Andersen JW, Tormey DC, et al. Hormonal treatment for metastatic breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen. Cancer 1994;73(2):354-61.
26. Falkson CI, Falkson HC. A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 1996;7(5):465-9.
27. 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.
28. Nabholtz 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;18(22):3758-67.

29. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000;18(22):3748-57.
30. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998;16(2):453-61.
31. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. J Clin Oncol 2001;19(4):3357-66.
32. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98(2):229-38.
33. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor–positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008;26(10):1664-70.
34. Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC, et al. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. Clin Pharmacokinet 2004;43(8):529-38.
35. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a Phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; Abstract 25. Available at: http://www.abstracts2view.com/sabcs09/view.php?nu=SABCS09L_1633.
36. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998;16(3):994-9.
37. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 1991;324(2):93-103.
38. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. Breast Cancer Res Treat 1997;44(3):211-5.
39. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. 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 2001;19(2):343-53.
40. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2000;92(11):903-11.
41. Mattsson W. Current status of high dose progestin treatment in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1983;3(2):231-5.
42. Muss HB, Case LD, Capizzi RL, et al. High- versus standard-dose megestrol acetate in women with advanced breast cancer: a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. J Clin Oncol 1990;8(11):1797-805.
43. Kornblith AB, Hollis DR, Zuckerman E, et al. Effect of megestrol acetate on quality of life in a dose-response trial in women with advanced breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 1993;11)11):2081-9.