

NOVINKY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

Markéta Palácová

Masarykův onkologický ústav, Brno

Terapie karcinomu prsu je léčba multimodální. V rámci systémové terapie se využívá chemoterapie, hormonální léčby, nově i biologické terapie. Prezentována jsou poslední data spojené analýzy klinických studií NSABP B-31 a NCCTG – N9831; dále data týkající se lapatinibu; jedná se o výsledky klinické studie fáze III srovnávající lapatinib s kombinací lapatinib/kapecitabin, u pacientek rezistentních na trastuzumab. Nastíněny jsou i léčebné možnosti triple negative karcinomu prsu – především snaha o cílenou terapii těchto chemosenzitivních, ale agresivních nádorů. Inhibitory aromatáz přináší zlepšení výsledků v léčbě časného karcinomu prsu ve všech skupinách žen. Upfront terapie anastrozolem nebo letrozolem dosahuje stejného efektu redukce rekurence během prvních 2–3 let. PgR, HER 2 ani věk u postmenopauzálních pacientek neovlivňují odpověď na adjuvantní hormonoterapii.

Klíčová slova: karcinom prsu, biologická léčba, triple negative nádory prsu, hormonoterapie.

AN UPDATE IN BREAST CANCER TREATMENT

Therapy of breast cancer is multiplex. Systemic therapy includes chemotherapy, hormonal therapy, and recently also biological therapy. We present the latest data from pooled analysis of NSABP B-31 and NCCTG-N9831 clinical trials, then data concerning lapatinib, results of phase III clinical trial comparing lapatinib with combination of lapatinib/kapecitabin in patients resistant to trastuzumab. We briefly mention treatment options of triple negative breast cancer-especially an effort of a targeted therapy of these chemosensitive but aggressive tumors. Aromatase inhibitors improve treatment results of early breast cancer in all females groups. Upfront of therapy with anastrozol or letrozol reaches the same effect of recurrence reduction during first 2–3 years. Neither PgR, HER 2 nor age are influencing the response to adjuvant hormonal therapy in postmenopausal patients.

Key words: breast cancer, biological therapy, triple negative breast cancer, hormonal therapy.

Onkologie, 2008; 2(1): 49–52

Biologická léčba

Průběžně jsme v rámci interim analýz informování o výsledcích čtyř velkých klinických studií s trastuzumabem v adjuvanci u karcinomu prsu – NSABP – B31, NCCTG – N9831, BCIRG 006 a HERA trialu. Schémata obou amerických studií jsou podobná, obě hledají odpověď na otázku, zda přidání trastuzumabu k adjuvantní chemoterapii zlepší bezpříznakové období (DFS) nebo přežití (OS). Po 4 úvodních cyklech standardní adjuvantní chemoterapie režimem AC navazuje podání paclitaxelu v třítydenním režimu konkomitantně s trastuzumabem – ve studii NSABP B-31, ve studii NCCTG – N9831 v týdněm podání konkomitantně nebo sekvenčně taktéž s paclitaxelem.

Studie BCIRG 006 má tři ramena, první dvě jsou velmi podobná studii NSABP B-31, pouze místo paclitaxelu je podáván docetaxel. Třetí rameno testuje neantracyklinový režim TCH (docetaxel, carboplatina, trastuzumab). Čtvrtá studie HERA randomizuje pacientky do tří skupin – po ukončení adjuvantní chemoterapie, popřípadě i radioterapie, jednoleté nebo dvouleté podání trastuzumabu nebo bez biologické terapie (2). Uvedené studie mají velmi podobný medián věku – 49 let, 40 % pacientek ve všech studiích má tumor velikosti T1, přibližně 50 % tumorů exprimuje steroidní receptory. Rozdílné je postižení axilárních uzlin – všechny pacientky ve studii NSABP B-31 a většina žen v N9831 (pouze 6 % pacientek ve společné analýze má onemocnění s negativními uzlinami), na rozdíl od žen ve studii BCIRG 006 a HERA, kde 29 % a 32 % žen má negativní axilární

uzliny. Dalším rozdílem je centrální vyšetření HER 2, které bylo požadováno v rámci studií BCIRG 006 a HERA, ne u ostatních.

Poslední data spojené analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG – N9831 byla publikovaná na loňském kongresu ASCO (*American Society of Clinical Oncology*). Čtyřletý DFS a OS byl 85,9 % a 92,6 % pro pacientky léčené v ramenech s Herceptinem a 73,1 % a 89,4 % pro pacientky léčené pouze chemoterapií. Hazard ratio pro adjuvantní skupinu pacientek léčenou trastuzumabem proti rameni bez trastuzumabu byl 0,49 ($P < 0,00001$) pro DFS a 0,63 ($P = 0,0004$) pro OS. Největší efekt byl u žen mladších 40 let a starších 60 let, nebyl pozorován rozdíl u pacientek s expresí steroidních receptorů. Při podrobné analýze vyšetření HER 2 statusu byl pozorován statisticky významný rozdíl v DFS ve skupině, kde byla pozitivita HER 2 prokázána nejenom imunohistochemicky (IHC 3+), ale i amplifikací (hazard ratio 0,47). Ve skupině žen s IHC 0,1+ nebo 2+ a amplifikací HER 2 nebyl rozdíl v DFS statisticky významný (hazard ratio 0,98) (1).

Ve studii BCIRG 006 druhá interim analýza prokázala 3letý DFS 87 % a 86 % pro skupiny AC → TH a TCH. Prezentována byla data skupiny žen s negativními uzlinami, kde bylo prokázáno absolutní zlepšení v parametru DFS 6 % a 7 % v ramenech s trastuzumabem v porovnání s ramenem bez trastuzumabu. Tyto výsledky nejsou statisticky významné, zřejmě jsou ovlivněny velmi malým počtem událostí v této skupině žen (4). Výsledky studie HERA byly naposled analyzovány v roce 2006 a ukazují 36 % zlepšení v parametru

DFS po 3 letech od randomizace a 34 % zlepšení v parametru OS. Při 2letém mediánu sledování je absolutní benefit v parametru DFS 6,3 % a v parametru OS 2,7 % (2).

I nadále zůstává spousta nejasností týkajících se adjuvantního podání trastuzumabu – doba podání, konkomitanti nebo sekvenční aplikace, podání u žen s hraniční kardiální funkcí nebo neoadjuvantní podání. Nejasnosti s indikací trastuzumabu jsou i u malých tumorů do 1 cm (s negativními uzlinami), neboť pacientky s pT1bN0 nebyly do klinických studií zařazovány. Přestože data k podání v této indikaci chybí, panel odborníků se na konferenci v Saint Gallen přiklonil k jeho podání i u pacientek s tumory pT1bN0 SR – (negativní steroidní receptory). Poměrně jasné stanovisko bylo vyjádřeno také k otázce věku a podání trastuzumabu. Tady se panel odborníků shodl na tom, že trastuzumab by měl být indikován bez ohledu na věk pacientek.

Dalším biologickým preparátem, v poslední době často diskutovaným, je lapatinib. Klinická studie fáze III srovnávající kapecitabin (C) s kombinací lapatinib/kapecitabin (L + C) u žen s amplifikací HER 2 rezistentních na trastuzumab prokázala zlepšení doby do progresu onemocnění (TTP) 19,7 vs 36,9 týdne. Toxicita byla přijatelná – nejčastěji se objevoval průjem L+C 58 %, u C 39 %, hand-foot sy L+C 43 %, u C 34 %, rush L+C 30 % (<1 % grade 3), u C 18 % (3 % grade 3). Symptomatický pokles EF LK o více jak 20 % byl prokázán u 2,5 % žen léčených L+C a u <1 % žen s C (5). Lapatinib je tak dalším z cílených preparátů v léčbě karcinomu prsu s velmi slibnými výsledky.

Tabulka 1. Potencionální cílená terapie u triple negative nádorů

Léčba	Cíl	Princip účinku	Probíhající studie
Chemoterapie působící zlomy v DNA (platinové deriváty)	DNA	Početné DNA aberace způsobí defektní DNA reparaci In vitro doklad o selektivní chemosenzitivitě (u nosiček BRCA 1) Není klinický doklad	Plánovaná studie srovnávající platinové deriváty a taxany u BRCA1 triple-negative a sporadických triple-negative nádorů
PARP1 inhibice	PARP 1	Doklad o deficitu BRCA1 In vitro data, která prokazují efektivitu u BRCA1 nosiček	Studie fáze I
Látky olivňující EGFR – monoklonální. Protilátky (cetuximab) nebo malé molekuly inhibující tyrosinkinázu (gefitinib)	EGFR	Overexprese EGFR Doposud nejsou data o efektivitě	Studie fáze II
Inhibitor C-kit tyrosin kinázy	c-KIT	Overexprese c- KIT. Doposud nejsou data o efektivitě.	Studie fáze II
Multikinázové inhibitory (lapatinib, pertuzumab)	EGFR/ERBB2	Overexprese EGFR. Doposud nejsou data o efektivitě.	Studie fáze II
Second-messenger inhibice	Second messengers (Ras farnesylace, Raf, MEK, mTOR, Src, HSP90)	Vysoká proliferace. Doposud nejsou data o efektivitě.	Studie fáze I a II

Vysvětlivky:

PARP1 – poly ADP ribozil polymeráza 1

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor 1

c-KIT – povrchový tyrosin-kinázový receptor

ERBB2 – receptor pro epidermální růstový faktor 2, HER 2 Neu

mTOR – mammalian target of rapamycin

HSP 90 – heat shock protein 90

Ras, Raf, MAPK, MEK kinázová dráha k přenosu signálů do jádra

V letošním roce byly již také prezentovány výsledky klinické studie fáze III srovnávající efektivitu paklitaxelu s kombinací paklitaxel/lapatinib u pacientek s karcinomem prsu. Studiová terapie byla podávána v 1. linii pro metastatické onemocnění; pacientky byly zařazovány bez ohledu na HER 2 status. Výsledkem je statisticky významný rozdíl v době do progresu onemocnění v parametru (TTP) 8,1 verus 5,1 měsíce a v parametru (OS) 24 verus 19 měsíců u pacientek s amplifikací HER 2.

V současné době probíhají 2 klinické studie s jeho podáním v adjuvanci. Studie TEACH – studie o dvou ramenech srovnávající adjuvantní podání lapatinibu s placebem u žen s amplifikací HER 2. Pacientky je možno zařazovat bez ohledu na dobu, kdy u nich byla ukončena adjuvantní chemo- či radioterapie, překážkou není ani současně probíhající adjuvantní hormonoterapie. Je tak možno nabídnout cílenou terapii i těm ženám, které nemohly být léčeny trastuzumabem v době, kdy jej ještě nebylo možno podat v adjuvanci. Dalším projektem je nedávno otevřená klinická studie ALTTO – čtyřramenná studie pro pacientky s pozitivitou HER 2 srovnávající efektivitu trastuzumabu a lapatinibu, ve dvou ramenech je podáván trastuzumab nebo lapatinib, další dvě ramena jsou kombinační – oba preparáty jsou podávány sekvenčně nebo konkomitantně. Léčba probíhá po dobu 12 měsíců. Dále bude během několika měsíců otevřena studie NeoALTTO, která srovnává

efekt trastuzumabu a lapatinibu v kombinaci s paclitaxelem v neoadjuvantním podání.

„Triple negative“ karcinom prsu

Donedávna byl karcinom prsu klasifikován na základě morfolgie a podle přítomnosti několika receptorů stanovených imunohistochemicky – ER (estrogenové receptory), PgR (progesteronové receptory), HER 2. Tato klasifikace byla využívána k určení léčebné strategie, prognózy a k určení predikce odpovědi na terapii. V současné době lze k určení klasifikace nádoru využít i genové exprese. Na základě exprese genů lze určit 5 molekulárních subtypů – dvě ER pozitivní skupiny označované jako **luminální typ A a B**, skupinu, která nadměrně exprimuje HER 2 receptor, další je skupina nádorů, která je charakterizována vysokou expresí genů bazálních epitelů a nízkou expresí genů luminálních epitelálních buněk – **bazální typ**. Poslední skupinou je **basal-like** skupina nádorů, která je charakterizována pozitivitou cytokeratinů 5/6 a 17 (myoepitelie), absencí receptorů pro ER, PgR a HER 2. Tato skupina nádorů bývá označována jako triple negative (vychází z myoepitelálních buněk ductů), ale pojmy **triple negative** a basal-like tumory se zcela nepřekrývají. Pro skupinu basal-like nádorů je typická exprese CK 5/6, vysoká proliferace, centrální nekrózy, většinou nebyvá exprese ER, PgR a HER 2 (6). Většina basal-like nádorů jsou triple negative, CK-5 pozitivní, s vysokou proliferací, s vysokou ex-

presí p53, s jeho častými mutacemi. Dále je u těchto nádorů popisována vysoká exprese EGFR 1 a c-kit. Nejpřesněji lze definovat triple negative tumory na základě RNA array analýzy. Tato technologie ale zatím není standardní pro všechna pracoviště. Jako alternativu lze proto využít k definici Nielsonův návrh pro triple negative tumory – negativní ER, PgR, HER 2 a přítomnost CK 5/6 nebo EGFR. Retrospektivní analýzou několika souborů bylo prokázáno, že u triple negative tumorů je častější výskyt mozkových metastáz, vysoký výskyt lokálních recidiv, větší výskyt viscerálních než kostních metastáz (7). Existují také některé vlastnosti, které jsou společné pro triple negative tumory a pro nádory s prokázanou mutací v genu BRCA1 – ER negativita, vysoký grade, vysoký Ki-67, CK 5/6 a EGFR exprese. Také častá mutace p53 je společná pro obě skupiny nádorů. Přestože mutace genu BRCA1 u sporadických nádorů je vzácná, společné znaky obou nádorů vedou ke spekulaci, že u triple negative tumorů dochází k inaktivaci BRCA1 některým z mechanismů, jako je metylace promotoru genu. Výsledky jedné práce udávají, že BRCA1 mRNA exprese byla u basal-like nádorů prsu 2x menší oproti kontrolní skupině. U nádorů s mutací v genu BRCA1 je poškozena DNA reparace – především homologní rekombinace, a tím je dána senzitivita k určitým cytostatikům. In vitro studie u nádorů s mutací BRCA 1 byla prokázána senzitivita na alkylační látky, mitomycin C, platinové deriváty, etopozid a bleomycin; rezistence je popisovaná na mitotické jedy, jako jsou taxany a vinka alkaloidy. Byly publikovány 2 malé práce, kde byl prokázán efekt neoadjuvantní chemoterapie režimem AC (adriamycin, cyclofosamid) u nádorů s mutací v genu BRCA 1 a 2. V současné době probíhá mezinárodní klinická studie srovnávající docetaxel s karboplatinou u pacientek s mutací v BRCA 1 genu v 1. linii pro metastatické onemocnění karcinomu prsu. V prospektivní studii dokumentující chemosenzitivitu jednotlivých typů karcinomu prsu na neoadjuvantní chemoterapii AT (adriamycin, paclitaxel) byla patologická kompletní remise (pCR) popsána u 45% pacientek s basal-like karcinomem, u 45% HER 2 pozitivních nádorů a pouze u 6% luminálních karcinomů. Tato data neodpovídají in vitro nálezům, kde byla popisována chemorezistence na taxany. Co se týká mutace genu p53, která je typická pro basal-like karcinomy, informace v literatuře se různí. Je popisována rezistence nádorů s mutací v genu p53 na antracykliny, role taxanů u těchto nádorů není ještě objasněna. Basal-like nádory jsou nádory zřejmě chemosenzitivní, ale zatím není zřejmé, kterým režimem lze dosáhnout nejlepší odpovědi. V souvislosti s basal-like nádory jsou zvažovány vzhledem k overexpresi EGFR monoklonální protilátky jako cetuximab, nebo inhibitory tyrosinkinázy jako gefitinib nebo erlotinib.

V současné době již běží klinická studie, která zjišťuje efektivitu kombinace cetuximabu s platinovým derivátem ve 2. linii pro metastatický karcinom prsu u triple negative pacientek. Dále probíhají klinické studie fáze II s imatinibem, cetuximabem, lapatinibem, pertuzumabem, doposud ale nejsou data, která by prokazovala efektivitu těchto preparátů u triple negative nádorů prsu.

Hormonoterapie

Donedávna byl zlatým standardem adjuvantní hormonoterapie u postmenopauzálních pacientek s pozitivními steroidními receptory (SR) tamoxifen. Rozvoj inhibitorů aromatáz v posledních 10 letech potvrdil jejich efektivitu i bezpečnost. V současné době běží několik klinických studií kombinované hormonoterapie, které mají odpovědět na otázku, jak nejlépe využít inhibitorů aromatáz v terapii časného karcinomu prsu.

Adjuvance inhibitory aromatáz

Doposud byla publikována data dvou velkých klinických studií srovnávajících Tamoxifen s upřont inhibitory aromatáz u časného karcinomu prsu. BIG 1–98 (The Breast International Group) je čtyřramenná studie srovnávající 2 ramena monoterapie (5 let tamoxifen nebo 5 let letrozol) a 2 switch ramena (letrozol v úvodu s následnou změnou na tamoxifen nebo tamoxifen s následnou změnou na letrozol). Výsledky po 26 měsících sledování ukazují, že letrozol signifikantně redukuje riziko událostí ($P = 0,003$), taktéž riziko vzdálené rekurence ($HR = 0,73$) ve srovnání s tamoxifenem. Výsledky také prokazují lepší efekt letrozolu bez ohledu na PgR a HER 2 status.

Subanalýza neprokázala rozdíl ani mezi jednotlivými věkovými skupinami (< 65 let, 65 – 74 let, > 74 let); letrozol prokázal benefit ve všech věkových skupinách v parametru DFS. Výsledky ramen, kde byla provedena switch terapie, dosud nejsou k dispozici, očekávají se v příštím roce.

Studie ATAC (*The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*) srovnávala efektivitu a bezpečnost tří ramen – tamoxifen na 5 let nebo anastrozol na 5 let, třetí rameno bylo kombinační – tamoxifen a anastrozol současně. Kombinační rameno bylo po první analýze ukončeno vzhledem k inferioritě výsledků ve srovnání se samotným anastrozolem. Anastrozol signifikantně prodlužuje DFS (575 vs 651 událostí; $HR = 0,87$, $P = 0,01$) a dobu do rekurence (402 vs 498 událostí; $HR = 0,79$, $P = 0,0005$) ve srovnání s tamoxifenem. U pacientů s pozitivními steroidními receptory bylo zlepšení DFS ($HR = 0,83$, $P = 0,005$) a doby do rekurence ($HR = 0,74$, $P = 0,0002$) signifikantní. Nebyl prokázán signifikantní pokles rizika vzdálených metastáz u této populace ($HR = 0,84$, $P = 0,06$). Při mediánu sledování 68 měsíců byla

u pacientů v rameni s anastrozolem prokázána 17% redukce rekurence po 2,5 letech terapie ve srovnání s tamoxifenem. Tato data jednoznačně ukazují efektivní redukci časné rekurence v prvních 2–2,5 letech po operaci. Anastrozol prokazuje ve stejném období ale pouze 7% redukci rizika vzdálené rekurence ve srovnání s tamoxifenem (8, 11).

V období mediánu sledování 51 měsíců bylo zaznamenáno v parametru DFS 352 událostí v rameni léčeném letrozolem a 418 událostí v rameni léčeném tamoxifenem; což znamená 18% redukci rizika události ($HR = 0,82$, $P = 0,007$). Analýza dat všech 4 ramen ukazuje, že po 2 letech terapie letrozolem je o 30% méně rekurencí, taktéž o 30% méně vzdálených metastáz ve srovnání s tamoxifenem (12). Ve studii BIG 1–98 v období mediánu sledování potvrzují redukci časných relapsů při léčbě inhibitory aromatáz upřont.

Studie se sekvenčním podáním tamoxifenu a inhibitorů aromatáz

Několik studií srovnává monoterapii tamoxifenem s kombinačním ramenem – tamoxifen s následným switchem na inhibitor aromatázy. Studie IES (*The Intergroup Exemestane Study*) srovnává efektivitu a bezpečnost 5leté terapie tamoxifenem s 2–3letým podáním tamoxifenu s následnou změnou na exemestan (9). Italská studie (ITA – *The Italian Tamoxifen Arimidex*) srovnává 5 let podávání tamoxifenu s 2–3letou medikací tamoxifenu s následnou změnou na anastrozol. Další 2 studie ARNO 95 a ABCSG-8 mají podobný design a srovnávají 2leté podávání tamoxifenu s následnou randomizací do 2 ramen – dále tamoxifen nebo změna na anastrozol po dobu 3 let.

Výsledky všech studií ukazují, že úvodní léčba tamoxifenem následovaná inhibitory aromatáz přináší

benefit v parametru DFS, vzdálený DFS redukuje riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (10). I nadále není zřejmé, zda přináší větší benefit terapie inhibitory aromatáz upřont, nebo úvodní léčba tamoxifenem, která je po 2–3 letech změněna na inhibitor aromatáz. V současné době není možné srovnat tyto 2 typy studií – upřont a switch strategii, neboť do switch studií jsou zařazováni pouze pacientky, u kterých po 2 letech hormonoterapie trvá remise onemocnění. Až v roce 2008 budou k dispozici data ze studie BIG 1–98, kde je přímé srovnání upřont a switch strategie. Zatím nejsou k dispozici ani data další ze studií, která taktéž srovnává upřont a switch strategii – studie TEAM (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational*) srovnávající sekvenční medikaci tamoxifen/exemestan a 5leté užívání tamoxifenu.

I nadále jsou otázky, na které doposud neznáme přesné odpovědi – existuje skupina pacientů, pro které je adjuvantní tamoxifen dostačující? Jak dlouho by měla trvat adjuvantní hormonoterapie – 5 let, 10 let, déle, celoživotně? U které skupiny pacientek indikovat inhibitory aromatáz upřont? Kdy provést switch při úvodní terapii tamoxifenem – po 2–3 letech, po 5 letech? Dle diskuze v St. Gallen lze o samostatné terapii tamoxifenem uvažovat u skupiny pacientek s negativními axilárními uzlinami, s vysokou expresí SR a s HER 2 negativitou. Upřont terapii inhibitory aromatáz lze zvážit u pacientek s vysokým rizikem, s HER 2 pozitivitou, u těch, které jsou současně léčeny SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) a tam, kde jsou kontraindikace léčby tamoxifenem.

MUDr. Markéta Palácová
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
e-mail: palacova@mou.cz

Literatura

1. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Davidson NE, Geyer CE et al. NCCTG/NSABP; Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer, 43rd Annual ASCO Meeting, Chicago, USA Jun 2007. Abstract 512.
2. Smith I, Procter M, Gerber R et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 369: 29–36.
3. Ozols R, Herbst R, Colson Y. et al. Clinical cancer Advances 2006. Major Research Advances in cancer treatment, Prevention, and Screening – A report From the ASCO. *J Clin Oncol* 2007; 25: 146–161.
4. Slamon R, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER 2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. 28th San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio USA, Dec 2005, abstract 1.
5. Zeyer CE, Foerster JK, Cameron D et al. Lapatinib in trastuzumab resistant breast cancer, 42nd Annual ASCO Meeting June 2006, Atlanta USA.
6. Cleator S, Keller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *The Lancet* 2007; 8: 235–244.
7. Haffty BG, Yang Q, Weiss M et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652–5657.
8. Mandel J, Monypenny LJ, Skene AJ et al. Predictors of early recurrence in postmenopausal women with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 100 (suppl. 1), abstract 2091.
9. Coombes RC, Kilburn LS, Paridaens CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment (IES): a randomized trial. *The Lancet* 2007; 369: 559–570.
10. Cuzick J, Sasieni P, Howell A et al. Optimal use of aromatase inhibitors for adjuvant treatment of hormone-sensitive early breast cancer: Up front or sequenced after tamoxifen? 43rd Annual ASCO meeting, Chicago, USA; June 2007, Abstract 541.
11. Coates A, Keshaviah A, Thurlimann B et al. 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: 486–492.