

20. September 2004

Aromatase-Hemmstoffe in der Therapie des Mammakarzinoms: Grundlagen der Wirkung

In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass Aromatase-Hemmstoffe (AH) den bisherigen Behandlungsstrategien in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms überlegen sind. Dies hat dazu geführt, dass sie mittlerweile den selektiven Östrogenrezeptor Modulator (SERM) Tamoxifen als Substanz der Wahl in der Behandlung des endokrinen, responsiven, metastasierten Mammakarzinoms verdrängt haben. Zunehmend gelangen jetzt auch Nachweise der besseren Wirkung von Aromatase-Hemmstoffen im Vergleich zu Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des rezeptorpositiven Mammakarzinoms. In dieser Arbeit sollen die Grundlagen der Wirkung und die Pharmakologie der AH erläutert werden.

Östrogene spielen eine Hauptrolle in der Entstehung und im Wachstum von Mammakarzinomen. Die Blockade oder der Entzug dieser Hormone sind effektive Therapiestrategien. Dies kann sowohl auf Rezeptorebene geschehen, zum Beispiel durch kompetitive Rezeptorantagonisten, oder aber auf Ebene der Biosynthese der Östrogene, hier wirken zum Beispiel Aromatasehemmer inhibierend. Tamoxifen ist ein SERM und hat neben den inhibierenden Effekten auf das Tumorstadium auch agonistische Effekte bei weiteren östrogenabhängigen Geweben. Diese können positiv sein (Osteoprotektion (1,2)) oder negativ (Endometriumkarzinom (3,4), Thrombembolien (5)). Reine Antiöstrogene wie das Fulvestrant und AH haben keine agonistische Wirkung.

Aromatase

Aromatase ist ein Enzym der Cytochrom P-450 Superfamilie und ein Produkt des CYP-19-Gens (6,7). Das Gen wird v.a. in der Plazenta und in den Granulosazellen des Ovars exprimiert. Dies ist gonadotropinabhängig. Des Weiteren wird die Aromatase, wenn auch in geringerer Konzentration, in extraglandulärem Gewebe, z.B. subkutanem Fettgewebe, Leber, Muskel, Gehirn, Mamma- und Mammakarzinomgewebe gebildet (8,9). In der Postmenopause stammen die Östrogene fast ausschließlich aus extraglandulären Geweben. Die Konzentrationen der zirkulierenden Östrogene sind in dieser Lebensphase jedoch sehr niedrig. In Mamma- und Mammakarzinomgewebe hingegen konnten vielfach höhere Östrogenkonzentrationen nachgewiesen werden (10). Die Aromatase katalysiert die Umwandlung von Androstenedion zu Estron bzw. von Testosteron zu Estradiol. Diese Reaktionen werden von AH gehemmt oder inaktiviert. 0

Entwicklung von AH

Der erste AH war Aminoglutethimid und wurde Ende der 70er Jahre primär als Antikonvulsivum entwickelt. Aminoglutethimid inhibierte verschiedene Enzyme der Cytochrom P-450 Superfamilie, auch jene der andrenalen Steroidsynthese. Es wurde daraufhin im Sinne einer medizinischen Adrenalektomie in der Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt. Die Nebenwirkungen limitierten den Einsatz, v.a. die Nebenniereninsuffizienz.

Mit Aminoglutethimid fanden jedoch die Aromatasehemmer Einzug in die Brustkrebsbehandlung (11-12), es war ein AH der 1. Generation. In den 80er Jahren folgten die AH der 2. Generation und Anfang der 90er Jahre die AH der 3. Generation. Diese AH inhibierten kaum noch Enzyme der Mineralokortikoid- und Glukokortikoidsynthese, ihre Spezifität und Effektivität verbesserte sich gegenüber Aminoglutethimid deutlich.

Es gibt zwei Typen von AH: Typ-1-Inhibitoren sind steroidale Analoga des Androstendions (Abbildung 1). Sie binden kompetitiv an die selbe Region des Aromatasemoleküls wie Androstendion, im Gegensatz zu diesem ist die Bindung jedoch irreversibel. Daher werden die AH vom Typ 1 auch Aromataseinaktivatoren genannt. Die Typ-2-Inhibitoren sind nicht-steroidal und binden reversibel an den Häm-Anteil des Enzyms. Der Nachweis einer klinischen Relevanz dieser unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften steht noch aus (13). AH der 2. Generation sind Formestan (Typ 1) und Fadrozol (Typ 2). Formestan (4-Hydroxyandrostendion) musste intramuskulär appliziert werden, was bei 17% der Patientinnen zu Lokalreaktionen führte. Fadrozol bewirkt eine Suppression der Aldosteronsekretion, es war nur in Japan zugelassen. Diese Nebenwirkungen beschleunigten die Entwicklung der AH der 3. Generation. [Tabelle 1]. 1

AH der 3. Generation

Vertreter dieser neuen Generation sind die Triazole Anastrozol und Letrozol (beide Typ 2) sowie die steroidale Substanz Exemestan (Typ 1). Die Spezifität dieser Substanzen ist sehr hoch, sie haben kaum noch bzw. keine Effekte auf die basalen Cortisol- und Aldosteronspiegel (14,15,16). Anastrozol, Letrozol und Exemestan werden oral appliziert. Die Halbwertszeit von Anastrozol liegt bei 41-48 Stunden, die von Letrozol bei 2-4 Tagen und die von Exemestan bei 27 Stunden. Somit können die Hemmstoffe einmal täglich verabreicht werden. Die Dosierungen betragen für Anastrozol 1mg/d, Letrozol 2,5mg/d und Exemestan 25mg/d (13). Weitere pharmakologische Eigenschaften dieser 3 AH sind in Tabelle 2 aufgeführt. Diese AH der 3. Generation führen bei der postmenopausalen Frau zu einer weitaus größeren Suppression der zirkulierenden Östrogene als AH früherer Generationen. Messungen der Ganzkörper-Aromataseaktivität mit Radioisotopen bestätigten die Überlegenheit von Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Die Inhibition beträgt über 97% (17,18), wohingegen die Inhibition durch Aminoglutethimid bei ca. 90% liegt (19). Diese Überlegenheit ist mit einer Verbesserung der klinischen Wirksamkeit verbunden (20, 21, 22). Radioimmunoassays für Östrogene sind zur Überprüfung und zum Vergleich der Effektivität wegen ihrer mangelnden Sensitivität im niedrigen Konzentrationsbereich nicht gut geeignet. Auch zwischen den neuen Inhibitoren scheinen Effektivitätsunterschiede zu bestehen. In einer kleinen doppelblinden Crossover-Studie wurde gezeigt, dass Letrozol im Vergleich zu Anastrozol eine stärkere Suppression der Aromataseaktivität sowie der Östron- und Östronsulfat-Spiegel bewirkte (18). Die AH der 3. Generation sind in der Lage, neben den zirkulierenden Östrogenen zusätzlich auch die intratumoralen Östrogenkonzentrationen zu senken (21). Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt für einen wesentlichen Teil der antitumoralen Wirksamkeit verantwortlich ist.

Es bestehen Interaktionen zwischen Aromataseinhibitoren und Tamoxifen. So führt die durch Aminoglutethimid induzierte Cytochrom P-450-Aktivität zu einer Absenkung des Tamoxifen-Spiegels (22). Demgegenüber werden die Serumkonzentrationen von Anastrozol und Letrozol durch gleichzeitige Gabe von Tamoxifen gesenkt, dies bleibt jedoch ohne Auswirkung auf die Suppression der Östrogenspiegel (23,24, 25). 2

AH in der Therapie des Mammakarzinoms

Aromatasehemmer werden in der First-Line-Therapie des endokrin responsiven, metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. In der Prämenopause und bei normaler Ovarialfunktion ist diese Therapie nur in Kombination mit einem GnRH-Analogen sinnvoll. Bei alleiniger Anwendung von AH würde es aufgrund der reduzierten Feedbackwirkung ovarieller Östrogene zu einer Steigerung der Gonadotropinsekretion kommen. Bei Östrogen- und Progesteron-Rezeptor negativen Patientinnen besteht keine Indikation für eine AH-Therapie.

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom konnten drei große Doppelblind-Studien die Überlegenheit der AH der jüngsten Generation gegenüber Tamoxifen als First-line-Therapie nachweisen. In der ersten Studie konnte die signifikant bessere Wirksamkeit Letrozols gegenüber Tamoxifen nachgewiesen werden (16). Anastrozol ist in einer Studie in der Wirksamkeit vergleichbar mit Tamoxifen (26), in einer anderen konnte jedoch eine signifikante Überlegenheit nachgewiesen werden (27). Kürzlich konnte auch für Exemestan nachgewiesen werden, dass die Substanz in der First-Line-Therapie des Mammakarzinoms gegen Tamoxifen überlegen ist.

57% der Exemestan therapierten Patientinnen zeigten ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Medikation, oder zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung über mindestens 6 Monate. Unter den Tamoxifen-therapierten waren dies nur 42% der Patientinnen. (28,29) In der Second-line-Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms konnten die AH der 3. Generation in verschiedenen Studien ihre mehr oder minder gute Überlegenheit gegenüber Megestrolacetat nachweisen. In der Klinik werden sie v.a. aufgrund der deutlich besseren Verträglichkeit dem Megestrolacetat vorgezogen.

In der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms scheinen die AH bessere Ergebnisse in der Tumorregression zu erzielen als Tamoxifen (30,31). Dies würde gerade bei älteren Patientinnen mit größeren Tumoren eine effektive und gut tolerierte neoadjuvante Therapie bedeuten. Ein brusterhaltendes Vorgehen könnte dadurch ermöglicht werden.

In der adjuvanten Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms ist der bisherige weltweite Goldstandard die fünfjährige Gabe von Tamoxifen. Vor sieben Jahren begannen erste Studien, die Tamoxifen mit den AH der jüngsten Generation vergleichen. Die älteste und größte Studie ist die ATAC-Studie (Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination), dabei wurde die alleinige Anastrozol-Gabe mit der alleinigen Tamoxifen-Gabe und als dritter Arm die Kombinations-Gabe beider Präparate miteinander verglichen (32). Hierbei konnten erste Ergebnisse eine signifikante Überlegenheit der alleinigen Anastrozol-Gabe im krankheitsfreien Überleben gegenüber der alleinigen Tamoxifen-Gabe zeigen. Bemerkenswerterweise ist die Kombination der beiden Präparate der alleinigen Tamoxifen-Therapie nicht überlegen. Bezüglich der Mortalität konnten bisher keine Unterschiede in den einzelnen Studienarmen nachgewiesen werden.

Nebenwirkungen der AH-Therapie

Im Hinblick auf die Nebenwirkungen unterscheiden sich Tamoxifen und Anastrozol. Patientinnen

im Anastrozol-Arm beklagten signifikant weniger Endometriumkarzinome, vaginale Blutungen, cerebrovaskuläre und thrombembolische Komplikationen sowie deutlich weniger Hitzewallungen. Die Patientinnen im Tamoxifen-Arm haben jedoch signifikant weniger Arthralgien, Muskelschmerzen und eine geringere Frakturrate. Die weiteren Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, Fatigue, kardiovaskuläre Ischämien und Katarakte unterscheiden sich in den einzelnen Studienarmen nicht wesentlich.

In der Intergroup Exemestane Study (IES) wurden Patientinnen nach einer 2-3 jährigen Tamoxifentherapie im Anschluss für weitere 2-3 Jahre entweder mit Exemestan oder Tamoxifen behandelt (33). Die Patientinnen mit der AH-Therapie hatten signifikant häufiger Arthralgien, Diarrhoe, allerdings seltener gynäkologische Symptome, vaginale Blutungen, thrombembolische Ereignisse und Muskelschmerzen. Im Exemestan-Arm wurden zudem häufiger, allerdings nicht signifikant, Osteoporose, Frakturen und visuelle Wahrnehmungsstörungen verzeichnet. Patientinnen im Tamoxifen-Arm erkrankten häufiger an einem Zweitmalignom, vor allem an Malignomen des Endometriums, der Lunge oder an Melanomen. Diese Unterschiede waren ebenfalls nicht signifikant. Die häufigsten Nebenwirkungen beider Therapiearme waren Hitzewallungen, Schmerzen, Fatigue und Müdigkeit, diese Symptome waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig vertreten.

In der dritten großen Studie, wurden die Patientinnen nach einer fünfjährigen Tamoxifeneinnahme in einen Letrozol-Arm, bzw. einen Placeboarm randomisiert (MA 17) (34). Die häufigsten Nebenwirkungen in beiden Therapiearmen waren Hitzewallungen, Arthralgien und Myalgien, jedoch signifikant häufiger im Letrozol-Arm. In beiden Gruppen etwa gleich häufig waren Ödeme, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Ereignisse und Frakturen zu verzeichnen. Patientinnen unter Letrozol-Medikation hatten häufiger, allerdings nicht signifikant, eine Osteoporose, jedoch im Vergleich zur Placebo-Gruppe seltener vaginale Blutungen. Exemestan bzw. Metaboliten der Substanz sind potentiell androgen wirksam. Unter einer Exemestantherapie sind allerdings nur selten Akne und Hypertrichose beschrieben worden (35-37).

Bekannt sind auch unterschiedliche Einflüsse der AH auf den Lipidstoffwechsel (Tabelle 3). Die Letrozol-Medikation führt zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterols und des Apolipoproteins B (38). Anastrozol zeigt keine signifikanten Effekte auf den Lipidstoffwechsel (Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterol, Triglyzeride) (39,40). Für Exemestan sind widersprüchliche Ergebnisse bekannt. So führte es in einer Studie (41,42) zu einer Abnahme des Gesamtcholesterins, des HDL-Cholesterols und der Triglyzeride. In einer anderen Studie konnten allerdings keinerlei Veränderungen des Lipidstoffwechsels bestätigt werden (28). Es wird sich erst in Zukunft zeigen lassen, ob diese Einwirkungen auf den Lipidstoffwechsel unter einer Langzeitmedikation Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität haben wird. 3

Im Hinblick auf die adrenale Steroidsynthese ist Anastrozol der selektivste AH, es zeigt kaum Wirkungen auf die anderen Cytochrom P-450 Enzyme. So werden unter der Anastrozol-Einnahme keine Veränderungen des basalen Cortisolspiegels oder der ACTH-stimulierten Cortisol-Synthese beschrieben (43,44), ebenso sind keine Veränderungen des basalen Aldosteron-Spiegels oder der ACTH-stimulierten Aldosteronsynthese bekannt (44,45). Ähnlich unauffällig scheinen die Wirkungen von Exemestan auf die Steroidsynthese zu sein (46). Anders hingegen sind die Ergebnisse unter der Letrozol-Therapie. Hier sind signifikante Abnahmen des basalen Cortisolspiegels und der ACTH-stimulierten Cortisol-Synthese beschrieben worden. In der gleichen Studie (16) konnten wiederum keine Einflüsse auf den basalen Aldosteron-Spiegel gezeigt werden. Eine neuere Studie hingegen beschreibt eine Zunahme des Aldosteron-Spiegels

und eine Abnahme des ACTH-stimulierten Aldosteron-Spiegels unter Letrozol-Einnahme (47). Fraglich ist auch hier die klinische Relevanz dieser Ergebnisse. Zusammenfassend betrachtet sind AH der 3. Generation gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Trockenheit der Scheide, muskuloskelettale Schmerzen und Kopfschmerzen. Diese sind zum Teil auf den Östrogenentzug zurückzuführen. Östrogenartige Nebenwirkungen wie sie unter einer Tamoxifentherapie beobachtet werden, treten nicht auf. Somit sind Thromboembolien, Endometriumkarzinome, Blutungsstörungen, vaginaler Fluor bei einer AH-Behandlung seltener. 4

Quelle: Literaturverzeichnis

1. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. 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
2. Love RR, Barden HS, Mazess RB, Epstein S, Chappell RJ. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med* 1994; 154:2585-8
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-67
4. Tamoxifen and endometrial cancer. ACOG committee opinion. No. 232. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88
6. DeFriend DJ, Anderson E, Bell J, et al. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure antiestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 1994; 70:204-11
7. Evans CT, Ledesma DB, Schulz TZ, Simpson ER, Mendelson CR. Isolation and characterization of a complementary DNA specific for human aromatase-system cytochrome P-450 mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:6387-91
8. Miller WR, Hawkins RA, Forrest AP. Significance of aromatase activity in human breast cancer. *Cancer Res* 1982; 42:Suppl:3365s-3368s
9. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:Suppl:S116-S124
10. Thijssen JH, Blankenstein MA. Endogenous oestrogens and androgens in normal and malignant endometrial and mammary tissues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1953-9
11. Santen RJ, Santner S, Davis B, Veldhuis J, Samojlik E, Ruby E. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1257-65
12. Stuart-Harris R, Dowsett M, Bozek T, et al. Low-dose aminoglutethimide in treatment of advanced breast cancer. *Lancet* 1984; 2:604-7
13. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An Overview of the Pharmacology and Pharmacokinetics of the Newer Generation Aromatase Inhibitors Anastrozole, Letrozole, and Exemestane. *Cancer* 2002; 95:2006-16
14. Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M, Demers L, Yates R, Webster A. Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:175-9
15. Bajetta E, Zilembo N, Bichisao E, et al. Tumor response and estrogen suppression in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2001; 11:1017-22
16. Bisagni G, Cocconi G, Scaglione F, Fraschini F, Pfister C, Trunet PF. Letrozole, a new oral non-steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 1996; 7:99-102
17. Geisler J, King N, Anker G, et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible

- aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer res* 1998;4:2089-93
18. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-7
 19. MacNeill FA, Jones AL, Jacobs S, Lonning PE, Powles TJ, Dowsett M. The influence of aminoglutethimide and its analogue rogletimide on peripheral aromatisation in breast cancer. *Br J Cancer* 1992;66:692-7
 20. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5mg daily, 0.5mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:639-45
 21. Miller WR, Dixon JM. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast. *J Steroid Biochem mol Biol* 2001;79:93.102
 22. Lien EA, Anker G, Lonning PE, Solheim E, Ueland PM. Decreased serum concentrations of tamoxifen and its metabolites induced by aminoglutethimide. *Cancer Res* 1990;50:5851-7
 23. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a subprotocol of the "arimidex and tamoxifen alone or in combination" (ATAC) trial. *Br J Cancer* 2001;85:317-24
 24. Dowsett M, Pfister C, Johnston SR, et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:2338-43
 25. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:881-894
 26. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JFR, 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;18:3748-57
 27. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole ("Arimidex") is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer: results of two randomised trials designed for combined analysis. *Cancer*. 2001;92:2247-2258
 28. Lohrisch C, Paridaens R, Dirix LY, et al. No adverse impact on serum lipids of the irreversible aromatase inactivator Aromasin (Exemestane (E)) in first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC),: companion study to a European Organization of Research and Treatment of Cancer (Breast Group) Trial with Pharmacia Upjohn (abstract 167). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:43a
 29. EORTC Trial
 30. Dixon JM, Neoadjuvant endocrine therapy. In: Miller WR, Santen RJ, eds. *Aromatase inhibition and breast cancer*. New York: Marcel Dekker, 2000:103-16
 31. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002;9:Suppl:9-15
 32. ATAC Trialists' Group. 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. (Erratum, *Lancet* 2002;360:1520.)
 33. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.
Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM; Intergroup Exemestane Study. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1081-92

34. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer.

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1793-802. Epub 2003 Oct 09.

35. Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Safety* 1999;21:297-309

36. Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C, et al. The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:587-591

37. Jones S, Vogel C, Arkhipov A, et al. Multicenter, Phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:3418-3425

38. Elisaf MS, Bairaktari ET, Nicolaides C, et al. Effect of letrozol on the lipid in postmenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1510-1513

39. Dewar J, Nabholz JM, Bonnetterre J, et al. The effect of anastrozole (Arimidex) on serum lipids - data from a randomized comparison of anastrozole (AN) versus tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC) (abstract 164). *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:224

40. Wojtacki J, Kruszewski WJ, Les'niewski-Kmak K, et al. Shortterm effects of anastrozole therapy on serum lipid profile in patients with breast cancer, previously treated with tamoxifen. Preliminary report. *Nowotwory* 2001;51:43-47

41. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. *Cancer statistics, 2002.* *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47

42. Engan T, Krane J, Johannessen DC, Kvinnsland S. Plasma changes in breast cancer patients during endocrine therapy - lipid measurements and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Breast Cancer res Treat* 1995;36:287-297

43. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M. Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer res Treat* 1994;30:103-111

44. Buzdar A and Esparza-Guerra L. Anastrozole "Arimidex" does not impair adrenal cortisol or aldosterone synthesis in postmenopausal women with advanced breast cancer (abstract 1954). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:52b

45. Wolter J, Robert J, Harvey N, Berkowitz I, Plourde PV. Arimidex (ZD1033): a Phase I study of a new, selective orally active aromatase inhibitor in postmenopausal women with advanced breast cancer (abstract 175). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:199

46. Evans TRJ, di Salle E, Ornati G, et al. Phase I and endocrine study of exemestane (FCE1243040), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women. *Cancer Res* 1992;52:5933-5939

47. Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, et al. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1999;35:208-213