Hodnotenie vedľajších účinkov inhibítorov aromatázy v klinických a experimentálnych štúdiách

Evaluation of Aromatase Inhibitors' Side Effects in Clinical and Experimental Studies

Kubatka P., Péč M.

Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Súhrn

Inhibítory aromatázy sú v súčasnosti farmaká prvého výberu v endokrinnej liečbe metastatickej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien. Tieto látky budú v blízkej dobe pravdepodobne predstavovať aj štandardnú adjuvantnú terapiu u pacientiek s hormón-závislou rakovinou prsníka, či už samostatne alebo po aplikácii tamoxifénu. U liečby inhibítormi aromatázy je výskyt niektorých nežiaducich účinkov spojených s aplikáciou tamoxifénu, akými sú endometriálny nádor, mozgová príhoda alebo pľúcny tromboembolizmus, znížený. Zatiaľ otáznymi sú vedľajšie účinky a bezpečnosť inhibítorov aromatázy pri dlhodobej aplikácii. Nevyhnutná bude kontrola a zvládnutie osteoporózy spojená s ich podávaním, výsledky sa očakávajú z práve prebiehajúcich štúdií. Rovnako potrebné budú dlhodobé štúdie, v ktorých sa objasnia účinky inhibítorov aromatázy na lipidový metabolizmus a kardiovaskulárny systém.

Kľúčové slová

inhibítory aromatázy – vedľajšie účinky – lipidový metabolizmus – kost – urogenitálny systém

Summary

Aromatase inhibitors are now the first choice endocrine therapy in the metastatic setting for postmenopausal women. These endocrine agents also seem likely to soon become the standard adjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer, either alone or in sequence with tamoxifen. In the treatment with aromatase inhibitors, the incidence of some adverse effects such as endometrial cancer, stroke or pulmonary tromboembolism treatment associated with tamoxifen is reduced. Questions remain about the long-term side-effects and safety profile of aromatase inhibitors – monitoring and handling of bone loss associated with their application are essential and are being addressed in ongoing trials. Further studies with longer follow-up are required to clarify the effects of aromatase inhibitors on lipid metabolism and cardiovascular health.

Key words

aromatase inhibitors – adverse effects – lipid metabolism – bone – urogenital system

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, pruducts, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.
Ústav lekárskej biológie
Jesseniova lekárska fakulta
Univerzity Komenského
Malá Hora 4
037 54 Martin
Slovenská republika
e-mail: kubatka@jfmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 23. 9. 2008
Přijato/Accepted: 21. 10. 2008

Aromatizácia predstavuje hlavný mechanizmus syntézy estrogénov v postmenopauzálnom období u žien. Inhibítory aromatázy potláčajú syntézu aromatázy a vzhľadom na mechanizmus účinku sú primárne aplikované u postmenopauzálnej populácie. Vývoj nových inhibítorov aromatázy bol nasmerovaný k syntéze menej toxických selektívnych inhibítorov aromatázy – nesteroidnej a steroidnej povahy. Medzi selektívne inhibítory aromatázy najnovšej generácie patria anastrozol, letrozol a exemestan, ktoré sa v klinickej praxi využívajú v liečbe pokročilej a včasnej formy estrogén-receptor pozitívnej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien, anastrozol tiež v neoadjuvantnej liečbe. Na základe výsledkov klinických štúdií môže anastrozol [1,2], letrozol [3] alebo exemestan [4] plne nahradiť používanie tamoxifénu ako farmaka prvolíniovej liečby pokročilej rakoviny prsníka. Klinické štúdie, v ktorých bol porovnávaný anastrozol [5,6], letrozol [7,8] a exemestan [9] s tamoxifénom v adjuvantnej liečbe u žien s rakovinou prsníka vo včasnom štádiu, zistili tiež vyššiu efektivitu inhibítorov aromatázy. Inhibítory aromatázy boli v uvedených štúdiách relatívne dobre tolerované. Otázne sú však vedľajšie účinky inhibítorov aromatázy pri dlhodobom užívaní. Experimenty našej pracovnej skupiny ukázali, že nesteroidné inhibítory aromatázy – anastrozol [10] a letrozol [11] – predstavujú látky so zreteľným tumorsupresívnym účinkom v prevencii experimentálnej mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov v premenopauzálnom modeli; steroidný exemestan naopak v tomto modeli neoplázie mliečnej žľazy nepreukázal očakávané chemopreventívne účinky [12].

Estrogény zohrávajú dôležitú úlohu v mnohých fyziologických procesoch (napr. v lipidovom metabolizme) alebo v systémoch, akými sú genitálny, kardiovaskulárny, tiež v kostnom tkanive. Biochemické účinky inhibítorov aromatázy najnovšej generácie charakterizuje takmer úplné potlačenie plazmatických hladín estrogénov u postmenopauzálnych žien. Nasledujúci literárny prehľad sumarizuje aktuálne poznatky o výskyte vedľajších účinkov inhibítorov aromatázy u postmenopauzálnych pacientiek liečených na rakovinu prsníka.

Lipidový metabolizmus

Pokles plazmatických hladín estradiolu pozorovaný u žien po liečbe inhibítormi aromatázy je rizikovým faktorom nežiaducich zmien ich plazmatického lipidového profilu. V klinickej štúdii MA-17 (National Cancer Institute of Canada's Clinical Trial Group) letrozol po 36 mesiacoch liečby signifikantne nezmenil celkový cholesterol, LDL- a HDL-cholesterol, ani triacylglyceroly u postmenopauzálnych žien, ktoré v rámci adjuvantnej terapie užívali pred tým päť rokov tamoxifén [13]. Podobne aj incidencia kardiovaskulárnych udalostí v skupine s letrozolom u štúdie MA-17 nedosiahla signifikantný rozdiel porovnaním voči kontrole. V našej experimentálnej štúdii sme po aplikácii letrozolu u samíc potkanov zaznamenali signifikantný nárast sérových koncentrácií triacylglycerolov. Zmeny hodnôt medzi liečenými a neliečenými zvieratami zistené u celkového cholesterolu a cholesterolu v lipoproteínových frakciách s nízkou, resp. vysokou denzitou nedosiahli hodnotu signifikantného rozdielu [11]. V experimentálnej štúdii Gossa et al [14] bol letrozol aplikovaný ovariektómovaným potkanom (postmenopauzálny model), pričom nemal účinok na celkový ani LDL-cholesterol porovnaním s neliečenými kontrolami. V našej ďalšej štúdii, v ktorej bol použitý steroidný exemestan, sme v skupine s vyššou koncentráciou exemestanu v potrave pozorovali u zvierat signifikantný pokles sérových triacylglycerolov, tiež pokles celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, ale aj pokles HDL-cholesterolu voči kontrole [12]. Zmeny sledovaných parametrov lipidového metabolizmu u liečených zvierat boli dávkovo-závislé, v skupine zvierat s nižšou koncentráciou exemestanu v potrave sme signifikantný pokles hodnôt pozorovali len u LDL-cholesterolu. Podobné výsledky ako naša skupina zistili aj autori Goss et al [15], ktorí podávali exemestan ovariektómovaným potkanom po dobu 16 týždňov; u liečených zvierat v porovnaní s kontrolami bol v sére signifikantne redukovaný celkový cholesterol a LDL-cholesterol. Z týchto experimentálnych štúdií je zrejmé, že exemestan s jeho predpokladaným androgénnym pôsobením (imitujúcim účinky estrogénov) sa prejavil beneficiálnymi účinkami na plazmatický lipidový profil u potkanov. Signifikantný pokles aj HDL-cholesterolu po aplikácii exemestanu v našej štúdii sa môže zdať prekvapujúci, vychádzajúc z faktu, že estrogény zvyšujú túto frakciu lipoproteínov, o čom sa predpokladá, že má kardioprotektívny efekt [16]. Veľká klinická štúdia (Women's Health Initiative Study) dokázala nárast HDL-cholesterolu u žien po monoterapii estrogénom, tento účinok sa však neprejavil beneficiálne znížením rizika kardiovaskulárnych ochorení. To poukazuje na fakt, že cholesterol z frakcie lipoproteínov s vysokou hustotou nebude mať kľúčový význam v prevencii ateroskleródy [17]. Podobne ako v našom experimente aj v jednej klinickej štúdii, kde sa hodnotil účinok exemestanu u postmenopauzálnych žien s včasnou rakovinou prsníka, bol po dvojročnej liečbe u pacientiek zistený pokles sérového HDL-cholesterolu [18]. Blahodarné účinky exemestanu na plazmatický lipidový profil u žien však musia byť potvrdené aj v dlhodobých klinických štúdiách.

Porovnaním účinkov anastrozolu, letrozolu a exemestanu s tamoxifénom na plazmatický lipidový profil sa zistilo, že anastrozol [5] a letrozol [19] signifikantne zvyšujú celkový cholesterol, exemestan však nie [20]. Zverejnené boli predbežné výsledky gréckej subštúdie TEAM (The Tamoxifen-Exemestane Adjuvant Multicenter Trial) po 12 mesiacoch liečby exemestanom, resp. tamoxifénom u postmenopauzálnych žien s včasnou formou rakoviny prsníka. Aplikácia exemestanu v porovnaní s tamoxifénom zvýšila hodnoty LDL-cholesterolu, znížila triacylglyceroly a nespôsobila zmeny u celkového cholesterolu ani HDL-cholesterolu [21]. V inej štúdii, v ktorej sa zúčastnilo 20 žien, letrozol aplikovaný 16 týždňov signifikantne zvýšil celkový cholesterol, LDL-cholesterol a hladiny Apo B [22]. Potenciálne nežiaduce účinky inhibítorov aromatázy na kardiovaskulárny systém – konkrétne na plazmatický lipidový metabolizmus – nebol v nasledujúcich klinických štúdiách jednoznačne preukázaný. Dewar et al [23] publikovali predbežné výsledky, pričom nezistili signifikantné zmeny lipidového metabolizmu u žien liečených 20 mesiacov anastrozolom. Wojtacki et al [24] po mediáne 32 týžd-

ňov nepozorovali nežiaduce účinky na plazmatický lipidový profil u žien liečených anastrozolom (n = 27) a letrozolom (n = 3). Predbežné výsledky zo štúdie LEAP (Letrozole, Exemestane and Anastrozole Pharmacodynamics) referujú o nepriaznivom pôsobení exemestanu po 3 mesiacoch liečby na „proaterogenický pomer" LDL : HDL u zdravých postmenopauzálnych žien. U letrozolu bola tendencia ku zvýšeným triacylglycerolom v plazme, u anastrozolu neboli zistené nežiaduce účinky na lipidový metabolizmus [25]. Rovnako anastrozol v našej experimentálnej štúdii nespôsobil zmeny v plazmatickom lipidovom profile u samíc potkanov v porovnaní s kontrolami [10]. Výsledky z klinických štúdií vo všeobecnosti poukazujú prevažne na beneficiálne účinky exemestanu na plazmatický lipidový metabolizmus u žien (zvlášť v poklese triacylglycerolov), u letrozolu a anastrozolu sa tento účinok nepozoroval.

Je otázne, či uvedené účinky na lipidový metabolizmus sú reverzibilné, alebo v konečnom dôsledku vedú k zvýšeniu rizika kardiovaskulárnych ochorení. Vo všeobecnosti, incidencia kardiovaskulárnych ochorení po aplikácii inhibítorov aromatázy v adjuvantnej liečbe rakoviny prsníka bola nízka, ale v skupinách žien, ktoré dostávali tamoxifén bola ešte nižšia. V štúdii ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) bol pozorovaný nesignifikantný nárast výskytu kardiovaskulárnych ochorení po liečbe anastrozolom v porovnaní s tamoxifénom (4,1 % vs 3,4 %) [5]. Podobnú incidenciu srdcových príhod zaznamenali po liečbe letrozolom (4,1 %) a tamoxifénom (30,8 %) v štúdii BIG 1–98 (The Breast International Group) [7]. V štúdii IES (The Intergroup Exemestane Study) bol zistený nesignifikantný nárast incidencie hypertenzie (42,6 % vs 39,2 %) a infarktu myokardu (0,9 % vs 0,4 %) u pacientiek, ktoré si zamenili liečbu tamoxifénom na liečbu exemestanom v porovnaní s pacientkami, ktoré zotrvali v liečbe tamoxifénom [9]. Získané predbežné výsledky sa musia potvrdiť v dlhodobých štúdiách.

Kostné tkanivo

Riziko osteoporózy u žien výrazne narastá v menopauze, kedy dochádza k dramatickému poklesu plazmatických hladín estrogénov. Bolo zistené, že telesný hmotnostný index u postmenopauzálnych žien inverzne koreluje s rizikom osteoporózy, čo súvisí s faktom, že tukové tkanivo je dôležitým miestom konverzie androgénov na estrogény pomocou aromatázy. Liečba inhibítormi aromatázy u postmenopauzálnej populácie potláča aromatizáciu ako hlavný zdroj estrogénov u týchto žien a spôsobuje u nich pokles denzity kostného tkaniva; tamoxifén naopak so svojimi estrogénnymi účinkami v kostiach znižuje riziko osteoporózy [26]. Signifikantný úbytok denzity kostného tkaniva po aplikácii inhibítorov aromatázy bol zaznamenaný vo všetkých štúdiách, v ktorých boli tieto farmaká porovnávané s tamoxifénom. Tento pokles bol však u steroidného exemestanu nižší ako u nesteroidných inhibítorov aromatázy – anastrozolu a letrozolu. Porovnanie spojitosti exemestanu, resp. tamoxifénu s výskytom fraktúr v štúdii IES vyšlo v neprospech exemestanu [20]. V štúdii MA-17 aplikácia tamoxifénu počas 5 rokov nasledovaná liečbou letrozolom čiastočne obmedzila nepriaznivé účinky inhibítora aromatázy na kostný metabolizmus, keď napriek poklesu denzity kostného tkaniva nebol v tejto štúdii zistený nárast počtu fraktúr v porovnaní s placebom [27]. Porovnanie účinkov inhibítorov aromatázy 3. generácie ukázalo, že exemestan spôsobuje u žien nižší výskyt fraktúr (19,2/1 000) ako anastrozol (21,6/1 000) alebo letrozol (22,0/1 000) [5,19,20]. Ešte priaznivejšie účinky exemestanu na kostné tkanivo popisovali výsledky z experimentálnych štúdií. Exemestan znížil celkový metabolický obrat v kostiach a chránil pred úbytkom kostného tkaniva v lumbálnych stavcoch a femure u ovariektómovaných potkanov. Protektívne účinky na kostné tkanivo potkanov však neboli zistené u nesteroidného letrozolu [14,15]. V randomizovanej štúdii u postmenopauzálnych žien s včasnou rakovinou prsníka exemestan znížil v prvom roku liečby denzitu kostného tkaniva v porovnaní s placebom, čo bolo sprevádzané maximálnymi hodnotami resorpčných parametrov v 12. mesiaci aplikácie farmaka. V ďalšom období liečby však boli tieto nežiaduce účinky liečby exemestanom čiastočne zvrátené, keď markery osteogenézy dosiahli svoje maximá v 18. a 24. mesiaci aplikácie farmaka [28]. V inej štúdii boli hodnotené biomarkery kostného metabolizmu získané zo séra, resp. moču po 24-mesačnej liečbe exemestanom, anastrozolom a letrozolom. Markery kostnej resorpcie boli najviac zvýšené u letrozolu; u exemestanu boli zistené najvyššie sérové hladiny biomarkerov osteogenézy [27]. Možné vysvetlenie blahodarných účinkov exemestanu a jeho hlavného metabolitu 17-hydroexemestanu na metabolizmus kostného tkaniva vychádza z ich steroidnej štruktúry, s ktorou súvisia stimulačné (androgénne) účinky na osteogenézu.

Naša štúdia, ktorá modelovala premenopauzálnu mamárnu karcinogenézu u samíc potkanov, priniesla zaujímavé výsledky. Anastrozol podávaný v nízkych dávkach signifikantne (dávkovo-závisle) zvýšil hrúbku kompaktného kostného tkaniva v oboch skupinách, kde bol aplikovaný o 12 % ($P < 0,001$), resp. 13 % ($P < 0,001$) v porovnaní s neliečenými kontrolnými zvieratami [10]. Údaje boli získané meraním v strede diafýzy ľavého femuru. Tento výsledok predstavuje prvú zmienku o osteogenetických účinkoch anastrozolu testovaného v experimentálnych alebo klinických štúdiách.

Efektívne zvládnutie nežiaducich účinkov liečby inhibítormi aromatázy, zvlášť úbytku kostného tkaniva, je dôležitým faktorom optimálnej starostlivosti o pacientov. Výrazný úbytok kostného tkaniva sa môže stať vážnou prekážkou k širokému využitiu inhibítorov aromatázy v adjuvantnej liečbe hormón-receptor pozitívnej rakoviny prsníka alebo aj v chemoprevencii. Nedávne klinické štúdie ukázali, že krátkodobý pokles kostnej denzity po aplikácii inhibítorov aromatázy je zvládnuteľný kontrolami, v prípade potreby sa aplikuje kalcium s vitamínom D, v ťažších prípadoch bisfosfonáty potláčajúce kostnú resorpciu [29]. Výsledky sledovania dlhodobého poklesu kostnej denzity u žien po aplikácii inhibítorov aromatázy budú vyhodnotené po ukončení prebiehajúcich štúdií.

Genitálny systém

V klinických štúdiách bol vo všeobecnosti pozorovaný prijateľný účinok inhibítorov aromatázy na genitálny systém v porov-

naní s tamoxifénom. Štúdia ATAC s kompletne dokumentovanými výsledkami, ale aj štúdie BIG-1 98, resp. IES pozorovali pokles rizika výskytu endometriálnych nádorov po aplikácii anastrozolu, letrozolu, resp. exemestanu v porovnaní s tamoxifénom, ktorý naopak prejavil estrogénne účinky na uterus so zvýšeným výskytom invazívnych endometriálnych nádorov [5,7,9]. Ukázalo sa, že inhibítory aromatázy aplikované hneď od začiatku terapie nemali žiadny účinok na hrúbku endometria, avšak v prípade, keď boli aplikované v rámci zámeny liečby u rakoviny prsníka, dokázali zvrátiť s tamoxifénom spojený nárast hrúbky endometria [30]. Výskyt gynekologických symptómov, zahrňujúcich vaginálne krvácanie a vaginálny výtok, bol signifikantne nižší u pacientov liečených inhibítormi aromatázy ako tamoxifénom. Vaginálne krvácanie bolo menej časté u pacientov užívajúcich v adjuvantnej liečbe letrozol (6 %) v porovnaní s placebom (8 %) [8]. U mladých premenopauzálnych žien majú inhibítory aromatázy potenciál svojho využitia v konzervatívnej liečbe endometriálnych hyperplázií [31] alebo v liečbe infertility, kde majú schopnosť indukovať ovariálnu folikulogenézu [32,33]. V uvedených prípadoch však treba ďalšími štúdiami potvrdiť účinnosť a bezpečnosť týchto farmák. V experimentálnych štúdiách u samíc potkanov boli zaznamenané zreteľné atrofické účinky letrozolu [34,35] alebo iných nesteroidných inhibítorov aromatázy MEN11066 [36] a SEF19 [37] na uterus zvierat. Aj v našom experimente histologické hodnotenie preukázalo atrofické zmeny uteru a tiež vagíny u potkanov spojené s výrazným poklesom hmotnosti orgánov po aplikácii letrozolu [11]. Uvedené zmeny, ktoré boli dávkovo-závislé, poukázali na antiestrogénne účinky letrozolu na genitálny systém potkana v našom predklinickom modeli premenopauzálnej mamárnej karcinogenézy. Histologické hodnotenie maternice a vagíny v našej ďalšej štúdii s exemestanom nepreukázalo žiadne zmeny na orgánoch po porovnaní liečených a neliečených zvierat [12]. Podobne aj v našom treťom pokuse s anastrozolom, kde sme použili nízke dávky farmaka, sme na konci pokusu nepozorovali mikroskopické zmeny na endometriu maternice, resp. vaginálnom epiteli porovnaním kontrolných a liečených potkanov [10].

Ďalšie vedľajšie účinky

Vychádzajúc zo záverov klinických štúdií ATAC, BIG 1-98, IES, ABCSG/ARNO a MA-17, vyhodnotenie incidencie všetkých typov cievnych príhod v adjuvantných štúdiách, kde sa porovnávali inhibítory aromatázy s tamoxifénom, ukázalo na zreteľne nižšie riziko tromboembolizmu u inhibítorov aromatázy. Údaje z uvedených štúdií však poukazujú na častejší výskyt muskuloskeletálnych nežiaducich účinkov po aplikácii inhibítorov aromatázy ako po tamoxiféne. Aplikácia letrozolu vyvolávala u pacientov častejšie artralgie a/alebo myalgie v porovnaní so skupinou s placebom [5].

Účinky estradiolu na viacero aspektov fyziologických a behaviorálnych regulácií v energetickej bilancii u cicavcov je všeobecne známy [38,39]. Existuje hypotéza o účinku estradiolu na telesnú hmotnosť, ktorý je sprostredkovaný pôsobením cez leptín. Signifikantný nárast príjmu potravy pozorovaný u zvierat liečených letrozolom v našom pokuse bol sprevádzaný výrazným nárastom telesnej hmotnosti charakterizovaným zvýšeným podielom bieleho tukového tkaniva u zvierat. Podobne aj v ďalšom našom pokuse exemestan v skupine s vyššou koncentráciou v potrave zvýšil signifikantne u zvierat príjem potravy a následne aj prírastok telesnej hmotnosti v závere experimentu [11,12]. Nárast telesnej hmotnosti u potkanov po liečbe exemestanom pozorovali aj autori Di Salle et al [40]. Experimentálne výsledky poukazujú na antiestrogénne účinky nových inhibítorov aromatázy – letrozolu a exemestanu, na regulácie príjmu potravy u potkanov. Závery z klinických štúdií zatiaľ nereferovali o vplyve inhibítorov aromatázy na telesnú hmotnosť pacientiek.

Záver

Nová generácia inhibítorov aromatázy – anastrozol, letrozol a exemestan, sa stala liečivami prvej voľby v endokrinnej liečbe pokročilej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych pacientiek. Na základe výsledkov z klinickej praxe sa zdá, že tieto farmaká sa čoskoro stanú štandardnými liečivami aj v adjuvantnej liečbe u postmenopauzálnych žien s hormón-receptor pozitívnou rakovinou prsníka, či už v samostatnej aplikácii alebo po aplikácii tamoxifénu. V súvislosti s nežiaducimi účinkami takejto liečby bude nevyhnutné sledovanie a zvládnutie úbytku kostnej denzity, v tomto smere sú veľmi očakávané výsledky z práve prebiehajúcich klinických štúdií. Sú potrebné ďalšie, dlhodobé štúdie, ktoré by objasnili účinky inhibítorov aromatázy na lipidový metabolizmus a výskyt kardiovaskulárnych ochorení. Na základe zistenej výraznejšej redukcie kontralaterálnych nádorov prsníka inhibítormi aromatázy ako tamoxifénom v adjuvantných štúdiách, existuje predpoklad poklesu výskytu ochorenia aj u zdravých vysoko rizikových žien zapojených do chemoprevencie. Celkové účinky chronického podávania nových inhibítorov aromatázy v prebiehajúcich preventívnych štúdiách budú predstavovať dôležitý faktor na posúdenie ich prospešnosti pri dlhodobej aplikácii. Úloha inhibítorov aromatázy v liečbe a prevencii rakoviny prsníka u premenopauzálnych pacientiek je otázkou ďalšieho vedeckého výskumu. Naše experimenty s anastrozolom a letrozolom, ktoré v modeli chemoprevencie mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov prejavili signifikantné antineoplastické účinky, poskytli racionálny dôvod k tomu, aby sa o ich aplikácii uvažovalo aj v klinickom využití u premenopauzálnych pacientiek.

Literatúra

1. Bonneterre J, Thürliman B, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748–3757.
2. Thürlimann B, Hess D, Koberle D et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. Breast Cancer Res Treat 2004; 85: 247–254.
3. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and updates of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003; 21: 2101–2119.
4. Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al. First-line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 14.
5. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after

completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60–62.
6. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after two years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366: 455–462.
7. Thürlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23: 16.
8. 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: 1262–1271.
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081–1092.
10. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Chemopreventive effects of anastrozole in a premenopausal breast cancer model. Anticancer Res 2008; 28: 2819–2823.
11. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Preventive effects of letrozole in the model of premenopausal mammary carcinogenesis. Neoplasma 2008; 55: 42–46.
12. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Neoplastic effects of exemestane in premenopausal breast cancer model. Neoplasma 2008; 55: 538–543.
13. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). Ann Oncol 2005; 16: 707–715.
14. Goss PE, Qi S, Cheung AM et al. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. Clin Cancer Res 2004; 10: 5717–5723.
15. Goss PE, Qi S, Josse RG et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. Bone 2004; 34: 384–392.
16. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2003; 349: 535–345.
17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated, equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy – the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701–1712.
18. Krag L, Geisler J, Lønning PE et al. Lipid and coagulation profile in postmenopausal women with early breast cancer at low risk treated with exemestane: a randomized, placebo-controlled study. Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 39.
19. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-reponsive early breast postmenopausal women with endocrine-reponsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007; 25: 486–492.
20. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 559–570.
21. Markopoulos C, Polychronis A, Zobolas V et al. The effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal early breast cancer patients: preliminary results of the TEAM Greek sub-study. Breast Cancer Res Treat 2005; 93: 61–66.
22. Elisaf MS, Bairaktari ET, Nicolaides C et al. Effect of letrozole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 1510–1513.
23. Dewar J, Nabholtz JM, Bonneterre J et al. The effect of anastrozole (Arimidex) on plasma lipids – data from a randomized comparison of anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 64: 51.
24. Wojtacki J, Kruszewski W, Sliwinska M et al. Effect of non-steroidal aromatase inhibitors on serum lipids profile in patients with breast cancer: preliminary report. Eur J Cancer 2000; 36: 71.
25. McCloskey E, Eastell R, Lakner G et al. Initial results from the LEAP study: the first direct comparison of safety parameters between aromatase inhibitors in healthy postmenopausal women. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005. Abstract 2052.
26. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. Eur J Cancer 2006; 42: 1044–1051.
27. Goss PE, Hadji P, Subar M et al. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. Breast Cancer Res 2007; 9: R52.
28. Geisler J, Lønning PE, Krag LE et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. Eur J Cancer 2006; 42: 2968–2975.
29. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American society of clinical oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 4042–4057.
30. Garuti G, Cellani F, Centinaio G et al. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. Gyn Oncol 2006; 103: 599–603.
31. Li HZ, Chen XN, Qiao J. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women. Int J Gyn Obst 2008; 100: 10–12.
32. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? Fert Steril 2006; 85: 1307–1318.
33. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. Fert Steril 2005; 83: 110–115.
34. Bhatnagar AS, Batzl C, Hausler A et al. The role of estrogen in the feedback-regulation of follicle-stimulating-hormone secretion in the female rat. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 47: 161–166.
35. Sinha S, Kaseta J, Santner SJ et al. Effect of CGS 20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. Breast Cancer Res Treat 1998; 48(1): 45–51.
36. Muratori A, Lippi A, Mancina R et al. Pharmacological profile of MEN11066, a novel potent and selective aromatase inhibitor. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84: 503–512.
37. Iino Y, Karakida T, Sugamata N et al. Antitumor effects of SEF19, a new nonsteroidal aromatase inhibitor, on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. Anticancer Res 1998; 18: 171–176.
38. Pelleymounter MA, Baker MB, McCaleb M. Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? Am J Physiol 1999; 276: E955–E963.
39. Varma M, Chai JK, Meguid MM et al. Effect of estradiol and progesterone on daily rhythm in food intake and feeding patterns in Fischer rats. Physiol Behav 1999; 68: 99–107.
40. Di Salle E, Zaccheo T, Rossi R et al. Chemopreventive effect of the aromatase inactivator exemestane in the dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced mammary tumors in rats. J Clin Oncol 2004; 22(14S): 3108.