

Dr. Nilüfer Güler

## GİRİŞ-GENEL BİLGİLER

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm kadın kanserlerinin %25'ini oluşturur.<sup>1</sup> Erkeklerde meme kanseri çok az görülmektedir (tüm meme kanserlerinin <%1'i erkeklerde görülmektedir). Bu farkın ana nedeni östrojendir.<sup>1,2</sup> Premenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı overlerdir. Postmenopozal dönemde over kaynaklı steroid hormon yapımı çok azalır ve, böbrek üstü bezi ve periferik dokularda (yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer, meme dokusu) adrenal androjen öncüllerinin östrojenlere aromatazasyonu sonucu (aromataz enzimi ile) östrojen sentezlenir.<sup>2</sup>

Meme kanserinin hormonal tedavisinde hedef, östrojen hormonunun yapımının (LHRHa: Luteinizan Hormon Releasing Hormon analogları ve aromataz inhibitörleri gibi) veya fonksiyonunun (antiöstrojenler) engellenmesidir.<sup>2</sup> İlk kez 19. yüzyılda bir genel cerrah olan Beatson, ileri evre meme kanserli premenopozal hastalarında bilateral ooferektomi sonrası düzelme görmüş ve meme kanserinde östrojenin önemini göstermiştir.<sup>3</sup>

Hormon reseptör (HR) kavramı 1960'lı yıllarda Jensen ve Jacopson tarafından ortaya atılmıştır.<sup>4</sup> İki tip östrojen reseptörü (ER) tanımlanmıştır: ER-alfa (%70) ve ER-beta (%30).<sup>5</sup> Bu reseptörlerin proteinleri 6. ve 14. kromozomlar tarafından kodlanmaktadır. ER-beta pek çok doku tarafından eksprese edilirken, ER-alfa meme-over-uterus ve endometriyumdan eksprese edilir. Klinikte ölçülebilen ER-alfa'dır; beta için henüz klinik olarak geçerli bir ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. Progesteron reseptör (PR) aktif ER varlığında sentezlenir. Bu nedenle PR pozitif (+) ve birlikte ER negatif (-) gelen patoloji raporlarının doğruluğunun sorgulanması gereklidir.<sup>6</sup>

ER ve/veya PR (+) meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %60-75'ini oluşturur. HR (ER ve/veya PR) (+) meme kanserlerinin oranı yaş ilerledikçe artar.<sup>2,5</sup>

Endokrin tedavi (ET) için tek prediktif faktör HR pozitifliğidir.<sup>2,5,6</sup> ER ve/veya PR için en sık kullanılan tesbit yöntemi parafin dokularda immünohistokimyasal (İHK) yöntemle nükleer boyanmanın gösterilmesidir. Patoloji raporlarında boyanmanın oranı ve şiddetinin belirtilmesi gereklidir (%10 kuvvetli pozitif gibi). Yüzde 1 zayıf pozitiflikte bile ET'nin etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>7</sup> HR (-) olan hastalarda ET'nin yararı yoktur.

Son yıllarda HR'nin önemi daha da artmıştır. Risk gruplarının belirlenmesinde ve adjuvan kemoterapi (KT) kararında meme kanserinin moleküler sınıflaması, intrinsik alttıplerin belirlenmesinde (luminal A benzeri, luminal B benzeri, HER2 pozitif, üçlü negatif ve normal meme benzeri) kullanılmaya başlanmıştır. Luminal A (LA) ve luminal B (LB) benzeri tümörlerde HR pozitif olup, adjuvan tedavide ET mutlaka yer alır. Ayrımda kullanılan parametreler formalinle fikse edilmiş parafinize dokuda İHK yöntemlerle çalışılır. İlk kez St Gallen 2011'de belirlenmiş olan, 2013 St Gallen ve 2015 ESMO (European Society of Clinical Oncology) rehberlerinde de eklemeler yapılmış olan LA benzeri ve LB benzeri tümör özellikleri aşağıda özetlenmiştir:<sup>8-10</sup>

**Luminal A benzeri tümörler:** ET'nin en etkili olduğu, genellikle adjuvan tedavide tek başına ET'nin yeterli olabildiği tümörlerdir. Yalnızca yüksek risk faktörleri olan hastalarda (grade 3 hastalık, ≥4 aksiller lenf nodu (ALN) metastazı, Oncotype DX veya Mammprint vb gen testleriyle yüksek riskli görünen hastalar) KT önerilir. Luminal A tanımı için aşağıdaki özelliklerin hepsinin olması gereklidir:

- ER- pozitif: Kuvvetli pozitif (genellikle ≥%50)
- PR- pozitif: ≥%20 (kalite kontrollu laboratuvar)
- HER2-negatif
- Ki-67 düşük: ≤%10 kesin olarak düşük; ≥30 kesin olarak yüksek
- Moleküler genetik testlerde düşük risk (yapılabiliyorsa)

**Luminal B benzeri tümörler:** Bu grup tümörlerde çoğu hastada KT gereklidir. ER ve/veya PR daha düşük değerlerde pozitif veya zayıf pozitiftir; veya Ki-67 yüksektir veya HER2 pozitiftir. ET tüm hastalara uygulanır. Özellikleri:

***Luminal B-benzeri HER2 negatif:***

- ER-pozitif
- HER2 negatif
- Ki-67 yüksek veya,
- PR-düşük pozitif
- Moleküler genetik testlerde yüksek risk (yapılabilirse)

***Luminal B-benzeri HER2 pozitif***

- ER-pozitif
- HER2 pozitif
- Herhangi bir Ki-67
- Herhangi bir PR

## **ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Adjuvan ET seçiminde en önemli kriter, hastanın menopoz durumudur. NCCN (National Cancer Center Network) kılavuzlarına göre menopoz; adetlerin kalıcı olarak kesilmesi ve over kaynaklı östrojen sentezinin de kalıcı olarak azalmasıdır.<sup>11</sup> Hastanın menopozda olduğunu söyleyebilmemiz için daha önce:

- bilateral oofektomi geçirmiş olması;
- ya da 60 yaş veya üstünde olması;
- ya da 60 yaşın altında ancak kemoterapi, tamoksifen, toremifen,veya over supresyonu olmaksızın 12 aydan daha uzun süreli amenoresinin olması;
- ya da FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) ve östradiolün (E2) postmenopozal düzeyde olması;
- ya da tamoksifen, toremifen kullanılıyorsa ve 60 yaşın altında ise FSH ve plazma E2'nin postmenopozal düzeyde olması gerekmektedir.

LHRHa kullanan hastalarda menopoz durumunu değerlendirmek mümkün değildir. Adjuvan kemoterapi alırken premenopozal olan hastalarda, amenore menopozal durumu değerlendirmek için yeterli indikatör değildir.

### **Premenopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri<sup>8-15</sup>**

1. Tamoksifen ± Ovaryan ablasyon (OA) veya over fonksiyonlarının supresyonu (OS; LHRHa ile)
2. LHRHa/OA + Aromataz inhibitörü (AI) kombinasyonu olarak sıralanabilir.

### **Postmenopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri<sup>8-15</sup>**

1. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM): Tamoksifen veya toremifen
2. AI (Üçüncü kuşak selektif AI: Anastrozol, letrozol ve eksemestan) olarak sınıflandırılır.

*Al premenopozal, fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir, kullanılmamalıdır. Genç postmenopozal hastalarda AI başlanmadan önce over fonksiyonları E2 ve FSH seviyelerine bakılarak kontrol edilmeli ve hastanın menopozda olduğundan kesin olarak emin olunmalıdır.*

### **Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)**

#### ***Tamoksifen***

Tamoksifen, SERM grubunda yer alan, meme kanseri tedavisinde yaklaşık 40 yıldır kullanılan **nonsteroidal bir antiöstrojendir**.<sup>16,17</sup> Meme dokusunda antiöstrojenik etki gösterirken, kemik ve endometriyum üzerinde östrojenik etki göstermektedir. Östrojen yerine östrojen reseptörlerine bağlanarak DNA'dan RNA ve protein sentezini (transkripsiyon ve translasyonu) engeller. Bunun sonucunda hücre çoğalması engellenmiş olur. İlk olarak 1970 lerde postmenopozal metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılması Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır.<sup>17</sup> 1985 yılında da nod pozitif, ER-pozitif postmenopozal meme

kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılması önerilmiştir.<sup>18</sup> Daha sonra yapılmış olan çalışmalarla da hem nod negatif hem nod pozitif, hem de pre ve postmenopozal hastalarda adjuvan tedavide kullanılması etkili bulunmuş ve önerilmiştir. Bu çalışmalarda adjuvan tedavide kullanım süresi 1 yıl, 2 yıl, 5 yıl arasında değişmektedir.<sup>19</sup>

En son olarak 2011 yılında yayınlanmış olan Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) çalışmasında adjuvan tedavide tamoksifen alan ve almayan 54.523 hastanın ortanca 15 yıllık takip sonuçları verilmiştir.<sup>19</sup> Beş yıl adjuvan tamoksifen uygulanan 20 çalışma ve 21.457 hastanın analizinde ER+ hastalarda 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisinin; meme kanserinden ölüm riskini %30 (2p<.00001) ve meme kanseri nüks riskini %38 (2p<.00001) oranında azalttığı görülmüştür.<sup>19</sup> Bu etki yaş, menopozal durum, PR durumu, tümör özellikleri ve, KT tipi ve kullanılmasından etkilenmeksizin tüm hasta gruplarında görülmekteydi. Beş yıl tamoksifen kullanılması 1-2 yıl kullanılmasından anlamlı olarak daha etkiliydi (p<0.01). Sıfır-4 yıl arasında nüks riskini yarı yarıya; 5-9. yıllar arasında üçte bir oranında azaltmaktadır. Onuncu yıldan sonra risk azaltıcı etkisi azalmaktadır.

5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi ile kontrol kolu karşılaştırıldığında, ortanca 15 yıllık takip sonucunda tamoksifen kolunda (10.645 hasta; %100 ER pozitif; %44 nod pozitif; %51'i kemoterapi almış);

- Meme kanseri nüksleri açısından net %13'lük yarar (2p<.00001) ve,
- Meme kanserinden ölüm riskinde azalma açısından net %9'luk yarar görülmekteydi (2p<.00001).
- Diğer memede kanser riskinde azalma mevcuttu (%39; net %3.2 azalma; 2p<.00001). Bu yarar tüm yaş gruplarında görülmekteydi.
- Endometriyum kanserlerinde artma mevcuttu (2,4 kat artış; p=.00002). Bu artış özellikle postmenopozal ve 55-69 yaş arasındaki hastalarda görülmekteydi. Kırkbeş yaş altı ve 45-54 yaş arasındaki hastalardaki risk artışı minimaldi.
- İnme ve tromboembolik olaylar, kardiyovasküler hastalıklar açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.
- ERzayıf pozitif (4-9 fmol/mg) ve; ER negatif ve PR pozitif olan grupta tamoksifen yararı? ER ve PR negatif grupta yararı yoktu.
- Önerilen kullanma süresi 5 yıldır.

Tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda etkili bir ET ajanıdır. Günlük dozu 20mg/gün'dür. Hasta KT de alacaksa kemoterapiyi takiben başlanmalıdır, eş zamanlı kullanılmamalıdır.<sup>8-15,20</sup>

Tamoksifen ilk olarak kontrasepsiyon amacıyla üretilmiş bir ilaç olmasına rağmen ovulasyonu indüklediği görülmüştür, premenopozal hastalarda doğurganlığı artırıcı etkisi mevcuttur.<sup>16,21</sup> Bu nedenle premenopozal hastalara çocuk açısından korunmalarının gerektiği hatırlatılmalıdır.

Tamoksifen'i 5 yıldan uzun kullanmanın yararının olup olmadığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.<sup>22-27</sup> Bunla ilgili veriler uzatılmış adjuvan tedavi bölümünde anlatılmıştır.

### **Toremifen**

Tamoksifen benzeri bir SERM'dir.<sup>28</sup> Tamoksifen'den tek farkı 4 pozisyonundaki ek klor atomudur. Postmenopozal ER+ veya ER durumu bilinmeyen metastatik meme kanserli hastalarda tamoksifenle benzer etkiye sahip olduğunun ve yan etki profillerinin benzer olduğunun görülmesinden sonra adjuvan tedavide de kullanılmıştır.<sup>28</sup> Postmenopozal ALN+; HR+ opere meme kanserlerinin adjuvan tedavisinde 20 mg/gün tamoksifen 3 yıl süreyle kullanılmasıyla 40mg/gün toremifen 3 yıl kullanılması karşılaştırılmıştır: Hastaliksiz sağkalım (HS sırasıyla %77 ve %74) ve yan etkiler her iki kolda benzer bulunmuştur.<sup>29</sup>

### **Overlerin Ablasyonu/Over Fonksiyonlarının Supresyonu (OA/OS)**

Pre-peri-menopozal erken meme kanserlerinin adjuvan tedavisinde over fonksiyonlarının ortadan kaldırılması, ilk olarak 1897 yılında Boyd tarafından 5 vakada (OA) kullanılmıştır.<sup>30</sup> İlk randomize çalışma Paterson tarafından 1948 yılında başlatılmıştır.<sup>31</sup> Yüzlerce hastanın alındığı ilk randomize çalışma da 1957 yılında Norveç Radyum Hastanesi'nde Roar-Niessen Meyer tarafından başlatılmış ve bunu diğer çalışmalar izlemiştir.<sup>32,33</sup> İlk metanaliz 1996 yılında EBCTCG tarafından yayınlanmıştır.<sup>34</sup>

EBCTCG'nin 1996 yılı metaanalizine OA'ya karşı tedavisiz olarak izlenen <50 yaş, nod negatif veya pozitif, 1169 hasta alınmıştır. OA 5 çalışmada radyoterapiyle (RT), 4 çalışmada cerrahi olarak yapılmıştı.<sup>34</sup> OA ile nüks riskinde %25 azalma (2p=0.0005), ölüm riskinde %24 azalma (2p=0.0006) görüldü. Onbeş yıllık genel sağkalım (GS) OA kolunda %52.4 ve tedavisiz kolda %46.2'ydi (2p=0.001). Onbeş yıllık HS de sırasıyla %45 ve %39 olup (2p=0.0007) yine OA lehineydi. KT varlığında (933 hasta) kollar arasında fark yoktu (2p>0.1).

EBCTCG'nin 2005 yılında yayınlanmış olan 15 yıllık izlem sonuçlarında OA/OS'nin (15 çalışma OA veya tedavi yok; 6 çalışma OS veya tedavi yok; <50 yaş, 7601 meme kanserli kadın; %47 ER bilinmiyor ve %61 ALN+) meme kanseri nüks riski açısından net %4.3'lük ( $p<.00001$ ) ve meme kanserinden ölüm riski açısından net %3.2'lik ( $p<.004$ ) yarar sağladığı belirlenmiştir.<sup>35</sup>

OA cerrahi veya RT ile yapılabilmektedir.<sup>2,5</sup> Son yıllarda laparoskopik cerrahi yöntemlerle operasyona bağlı morbiditeler çok azalmıştır. Cerrahi süratli ve kalıcı bir ovaryan yetmezlik sağlamaktadır. Cerrahi olarak OA, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kişilerde de over kanseri riskini ortadan kaldırmaktadır. RT ise barsak yapışıklıkları, abdominal sorunlara neden olabilmektedir. Ayrıca RT ile over fonksiyonlarının baskılanması tam olmayabilmekte veya gecikebilmektedir.<sup>2</sup> Hormon testleriyle OS'yi kontrol etmek gerekmektedir.<sup>6,9</sup>

Adjuvan olarak uygulanan KT rejimleri de premenopozal hastalarda, geçici veya kalıcı amenoreye neden olurlar. Amenore oranı yaşla ve uygulanan KT rejimiyle bağlantılıdır. CMF benzeri rejimlerde 40 yaş altındaki hastalarda amenore oranı %30-40 iken, 40 yaş üstünde %80-95'lere çıkmaktadır. Antrasiklin içeren KT rejimlerinde bu oranlar yaşa göre sırasıyla %10-25; %44-61 ve antrasiklin-taksan içeren KT rejimlerinde ise sırasıyla %44-61 ve %81-84 arasında değişmektedir.<sup>36</sup>

OS için LHRHa kullanılmaktadır. Metastatik HR+ meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışma LHRHa ve oofektomi'nin eşdeğer etkinlikte olduğunu göstermiştir.<sup>37</sup> Yine metastatik meme kanserli hastalarda yapılan 4 çalışmanın meta-analizi de LHRHa + tamoksifen kombinasyonunun tek başına LHRHa'dan daha etkili olduğunu göstermiştir.<sup>38</sup> Bu bulgulardan sonra adjuvan tedavi çalışmaları başlamıştır.

LHRHa sentetik peptid yapısında, endojen hormonlardan 50-100 kat daha aktif, reversibl kimyasal kastrasyona neden olan ilaçlardır. Başlangıçta hipofizdeki LHRH reseptörlerine bağlanarak FSH ve LH'nin (Luteinizan Hormon) yükselmesine ve ovaryan hiperstimülasyona neden olurlar, sürekli uygulama sonucunda ise reseptörlerin down-regülasyonu sonucunda LH azalır ve over fonksiyonları baskılanır.<sup>2,39</sup> LHRHa'nın (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin) etkileri genellikle reversibldir. İlaç kesildikten sonra over fonksiyonlarının başlama olasılığı yaşla bağlantılıdır. Ayda bir veya 3 ayda bir karın cildinden subkutan veya IM (Leuprorelin) olarak uygulanırlar. Menopoz semptomlarına neden olurlar. Erken menopoz kemik kaybını hızlandıracağından LHRHa verilecek olan hastalarda bazal bir KMD (Kemik Mineral Dansite) ölçümü yapılması ve takibi gereklidir.

LHRHa ile yapılmış çeşitli randomize klinik çalışmalar mevcuttur.<sup>39-45</sup> Bu çalışmaların eksik yönü karşılaştırma kollarında kemoterapi + tamoksifen kolunun olmaması ve kullanılan KT rejimlerinin (CMF, CAF ve FEC60 gibi rejimler) günümüzde kullanılan 3. kuşak adjuvan KT rejimleri olmamasıdır. Tüm çalışmaların son yıllarda 2 güzel toplu analizi yapılmıştır: 2007 yılı metaanalizi ve 2009 Cochrane metaanalizi.<sup>46,47</sup>

**2007 Yılı Metaanalizi:**<sup>46</sup> Toplam 11.906 premenopozal erken meme kanserli hastayı kapsayan 16 randomize çalışmanın analizi yapılmıştır. Çalışmalarda en çok kullanılan LHRHa goserelindir (13 çalışma). İki çalışmada triptorelin, 1 çalışmada leuprorelin kullanılmıştır. LHRHa kullanma süresi en sık 2 yıl olup 18 ayla 5 yıl arasında değişmektedir. Dokuzbiniki (9.022) HR pozitif hastanın ortanca 7,3 yıllık takibi sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- LHRHa tek başına kullanıldıklarında nüks ( $p=0.08$ ) ve nüks sonrası ölüm riskini ( $p=0.49$ ) azaltmamaktadır.
- LHRHa'nın tamoksifen, KT veya KT + tamoksifene eklenmesi nüks riskini %12.7 oranında ( $p=0.02$ ) ve nüks sonrası ölüm riskini %15.1 oranında ( $p=0.03$ ) anlamlı olarak azaltmaktadır.
- LHRHa KT'ye benzer (CMF benzeri rejimler) etkinlik göstermektedir (nüks riski ve nüks sonrası ölüm riskinde anlamlı olmayan fark)
- LHRHa HR negatif tümörlerde etkili değildir.

Çalışmanın çok değişkenli analizlerinde LHRHa'nın özellikle <40 yaş, 2cm'den büyük tümör, ALN metastazı pozitif olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.

**Cochrane Metaanalizi:**<sup>47</sup> Ondört randomize çalışmadan 13.000 premenopozal hasta analize alınmıştır. Hastaların çoğu HR pozitifdir. Alt grup analizlerindeki sorunlar; çalışma sayılarının çok az olması, hasta sayılarının çok az olması, izlem sürelerinin çok kısa olması olarak özetlenebilir. Sonuçlar:

- Tek başına LHRHa: Adjuvan LHRHa HS ve GS açısından adjuvan CMF ile benzerdir. LHRHa ile tek ajan tamoksifeni karşılaştıran yeterli çalışma olmamakla beraber HS açısından sonuçlar benzerdir.
- LHRHa + antiöstrojen: LHRHa + tamoksifen kombinasyonu tamoksifeni karşılaştıran yeterli veri yoktur. Analizler LHRHa + tamoksifen kombinasyonunun, tek başına LHRHa veya tek başına KT'den daha etkili olduğunu göstermektedir, ancak kullanılan KT rejimleri eski rejimlerdir. Henüz LHRHa + Aİ kombinasyonu LHRHa + tamoksifen kombinasyonu açısından yorum yapmak mümkün değildir.

- LHRHa + KT: LHRHa + KT kombinasyonu ile tek ajan LHRHa karşılaştıran yeterli veri olmamakla birlikte, tek bir çalışmanın sonucu kombinasyonla tek LHRHa'nın ER+ hastalarda benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. LHRHa + KT kombinasyonu ile tek başına KT'ye göre HS ve GS avantajı görülmektedir.
- LHRHa + tamoksifen + KT: Bu üçlü kombinasyonla tek başına KT'ye göre HS ve GS avantajı elde edilmektedir.

Her iki metaanalizin sonuçları da LHRHa'nın özellikle genç (<40 yaş) ve HR pozitif erken evre meme kanserlerinin adjuvan tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir.<sup>42,43,46,47</sup> Ancak gerçek değerlerinin anlaşılabilmesi için yeni kuşak KT rejimleri + tamoksifen kombinasyonu ile karşılaştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Premenopozal HR pozitif hastalarda 5 yıl tamoksifen ile 5 yıl tamoksifen + OS (goserelin 3,6 mg 4 haftada bir veya leuprolid asetat 3,75 mg 4 haftada bir, 5 yıl) kombinasyonunu karşılaştıran **E-3193; INT-0142 ECOG** çalışmasına tümör çapı ≤ 3 cm ve ALN negatif olan 345 hasta alınmıştır.<sup>48</sup> Ortanca yaşları 46 yaş (26-55) olan hastaların ortanca 9,9 yıllık takipleri sonucunda 5 yıllık HS (%87.9 vs %89.7; p=0.62) ve 5 yıllık GS (%95.2 vs %97.6; p=0.67) açısından gruplar arasında fark görülmedi. Yan etkiler (menopozal semptomlar, seksüel aktivitede azalma) OS kolunda daha fazlaydı. Yaşam kalitesi de OS kolunda daha kötüydü.

### **LHRHa + Aİ Kombinasyonları**

Premenopozal hastalarda bu kombinasyonun etkinliğini araştıran 4 randomize çalışma planlanmıştır:<sup>49,50</sup> Biri Avusturya, diğer üçü IBCSG (International Breast Cancer Study Group) çalışmalarıdır.

- ABCSG 12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)
- SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial-IBCSG 24-02)
- TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial-IBCSG 25-02)
- PERCHE (Premenopausal ER+ Chemotherapy Trial- IBCSG 26-02)

**ABCSG 12** çalışmasının ortanca 94,4 aylık izlem sonuçları bildirilmiştir.<sup>51</sup> HR+, <10 ALN metastazı olan 1803 premenopozal hastanın alındığı bu çalışma 4 kollu randomize bir çalışmadır:

- (1) Yalnız tamoksifen 20 mg/gün per oral + Goserelin 3,6 mg/28 günde bir subkutan 3 yıl. (2) Yalnız anastrozol 1 mg/gün per oral + Goserelin 3,6 mg/28 günde bir subkutan 3 yıl.
- (3) Tamoksifen + Goserelin + Zoledronik asit (4 mg/gün-6 ayda bir IV)-3 yıl.
- (4) Anastrozol + Goserelin + zoledronik asit-3 yıl.

Bu çalışmanın sonuçlarında:<sup>50,51</sup>

- 1. ve 2. kolun karşılaştırılmasında kollar arasında HS farkı görülmedi (%92.8 vs %92; HR:1,1; p=0.59). GS anastrozol kolunda daha kötüydü, bu kolda uzak metastazlar daha fazla görüldü (HR:1,63; p=0.03).
- 3. ve 4. kollarında kullanılan zoledronik asitin her iki kolda da (1.ve 2. kollar) HS (%23 risk azalması; HR: 0.77; p=0.042) ve GS (%34 risk azalması; HR: 0.66; p=0.064) yararı gösterdiği belirlendi. Bu yarar ALN durumundan bağımsız olarak görülmekteydi. >40 yaşta yarar daha belirgindi (ölüm riskinde %42 azalma).
- Bu çalışmanın sonuçları zoledronik asitin antitümör etkisinin sorgulanmasına ve adjuvan tedavide yerinin araştırılmasına zemin hazırlamıştır.

İkibinüç yılında International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Breast International Group (BIG) ve North America Breast Cancer Group **SOFT & TEXT** çalışmalarını başlattılar.<sup>52,53</sup> **SOFT** çalışmasında premenopozal ER veya PR pozitif (%10 ve üzerinde pozitif) hastalarda eksemestan + OS kombinasyonunun tek başına tamoksifen veya tamoksifen + OS kombinasyonuna göre HS avantajı sağlayıp sağlayamayacağı araştırıldı.<sup>53</sup> OS triptorelin veya ooforektomi veya overlere radyasyon uygulanarak sağlandı. Neoadjuvan veya adjuvan KT almış olan hastalar, E2 seviyelerinin premenopozal düzeyde olduğunun belirlenmesinden sonra KT'nin tamamlanmasından sonraki ≤ 8 ay içinde, KT almayan hastalar da cerrahiden sonraki ≤ 12 hafta içinde tedavi kollarına randomize edildiler. Ortanca 5.7 yıllık izlem sonucunda tamoksifen ve tamoksifen + OS kolları arasında HS (%84.7 vs %86.6; p=0.10), meme kansersiz sağkalım (MKS) (%86.4 vs %88.4) ve GS (%95.1 vs %96.7, p=0.13) açısından fark görülmedi. KT almayan hastalarda 5 yıllık MKS >%95'ti. Bu grupta >40 yaş hastalar ve küçük, nod negatif ve düşük grade'li tümörler yer almaktaydı. HER2 pozitif tümörlerde (hastaların %11-12'si) tamoksifen + OS kombinasyonu tek ajan tamoksifenden daha etkiliydi. <35 yaş (toplam 233 hasta, tüm hastaların %11.5'i ve %94'ü KT almış) ve KT alan hastaların (ortanca yaş 40 yaş, daha büyük tümör, orta ve yüksek grade'li, daha fazla ALN metastazı pozitif olan hastalar) tedavi kollarına göre MKS sonuçları tablo 1'de belirtilmiştir; bu gruplarda en iyi sonuçlar eksemestan +

OS kombinasyonu ile alınmıştır: <35 yaş hastalarda eksemestan + OS kolunda tek ajan tamoksifene göre net %15.7'lik ve, KT alan hastalarda net %7.7'lik bir MKS yararı mevcuttu (Tablo 1).<sup>53-55</sup> Bu sonuçlar, 5-yıllık meme kanseri nüksünün AI + OS kolunda 6 hastadan birinde, tamoksifen + OS kolunda 3 hastadan birinde görülmesine karşılık gelmektedir. **Sonuç olarak tamoksifene OS eklenmesi tüm tedavi grubunda önemli bir yarar sağlamadı. KT alması gerekli görülmeyen 40 yaşından büyük ve düşük riskli hastalarda tek başına tamoksifen halen çok etkili ve standart bir tedavidir. KT alması gerekli görülen yüksek riskli ve KT den sonra halen premenopozal olan hastalarda, tedaviye OS eklenmesi hastalık seyrini olumlu yönde etkilemiştir. Bu yarar eksemestan + OS kullanan hastalarda daha belirgin olmuştur.**

TEXT çalışmasında da premenopozal ER veya PR pozitif (%10 ve üzerinde) hastalar tamoksifen + triptorelin ve eksemestan + triptorelin kollarına randomize edildiler.<sup>52</sup> KT alması gereken hastalara triptorelin KT ile birlikte başlandı. ET ye, KT bittikten sonra başlandı. KT almayan hastalarda ET ye, triptorelininden 6-8 hafta başlandı.

**SOFT ve TEXT** çalışmalarının birlikte analizinde toplam 4690 hasta (eksemestan + OS vs tamoksifen + OS) mevcuttu.<sup>52</sup> TEXT çalışmasında hastaların %57.4'ü randomizasyondan sonra, SOFT çalışmasında da %23.2 hasta randomizasyondan önce KT almıştı. Ortanca 68 aylık izlem sonucunda HS; eksemestan + OS kolunda, tamoksifen + OS kolundan anlamlı olarak daha iyiydi (%91.1 vs %87.3; 5 yıllık net yarar %3.8; p<0.001). MKS yine eksemestan + OS kolunda daha iyiydi (%92.8 vs %88.8; p<0.001). GS açısından kollar arasında fark görülmedi (%95.9 vs %96.9; p=0.37). Osteoporoz (%13.2 vs %6.4) ve tedaviyi erken kesme (%16.1 vs %11.2) eksemestanlı kolda daha fazlaydı (Tablo 2). **Sonuç olarak premenopozal HR pozitif erken meme kanserinde eksemestan + OS tedavisi, tamoksifen + OS tedavisiyle karşılaştırıldığında nüksleri anlamlı olarak azaltmaktadır.**

PERCHE çalışması hasta alımının yavaş olması nedeniyle erken kapatılmıştır.

**Tablo 1: SOFT Çalışması, Alt Grup Sonuçları, 5 Yıllık Meme Kansersiz Sağkalım Hızları** <sup>53-55</sup>

Grup	<35 yaş	Kemoterapi alan hastalar
Tamoksifen	% 67.7	%78
Tamoksifen + OS	%78.9	%82.5
Eksemestan + OS	%83.4	%85.7

OS : Over fonksiyonlarının supresyonu

**Tablo 2: SOFT ve TEXT çalışmalarının ortak analizi** <sup>52</sup>

Parametre	Tamoksifen + OS n=2344	Eksemestan + OS n=2346	p değeri
HS %	87.3	91.1	<0.001
MKS %	88.8	92.8	<0.001
GS %	96.9	95.9	0.37
UNS %	92	93.8	0.2
Grade ¾ toksisite	29.4	30.6	
Erken kesme	11.2	16.1	
Osteoporoz	6.4	13.2	

HS : Hastalısız sağkalım; MKS: Meme kansersiz sağkalım; GS: Genel sağkalım; UNS: Uzak nüksüz sağkalım; OS: Over fonksiyonlarının supresyonu.

ASCO 2016 yılında ER pozitif premenopozal hastalarda OS'nin tedaviye eklenmesiyle ilgili bir kılavuz yayınlamıştır.<sup>56</sup> Bu kılavuza göre ;

- **Yüksek riskli hastalarda adjuvan endokrin tedaviye ek olarak OS önerilmelidir. Düşük riskli hastalarda gerekmez.**
  - Adjuvan KT önerilen, kemoterapi sonrası premenopozal olan evre II veya III meme kanserli hastalara endokrin tedaviye ek olarak OS önerilmelidir.
  - Yüksek riskli ve kemoterapi önerilen evre I veya II meme kanserli hastalara da endokrin tedaviye ek olarak OS önerilebilir.
  - Evre I meme kanseri olup kemoterapi gereksinimi olmayan hastalara endokrin tedaviye ek olarak OS gerekli değildir.
  - Nod negatif ve 1 cm veya daha küçük boyutlu kanserlerde (T1a,T1b) endokrin tedavi yanında OS gerekmez.
  - **Yararlar:** HS, MKS ve Uzak metastazsız sağkalım (UMS) daha uzun

- **Yan etkiler:** Ağır menopoz semptomları, seksüel fonksiyonlarda bozukluk, ateş basması, terleme, kilo alımı, vajinal kuruluk, libido azalması, osteoporoz.
- **Öneri düzeyi:** Orta
- **OS süresi ne olmalıdır?**
  - 5 yıl
  - ER negatif hastalarda adjuvan tedavide OS'nin yararı yok.
  - OS'nin önemli yan etkileri hastaya mutlaka anlatılmalıdır. Hekim ve hasta OS'yi seçerken yan etkileri mutlaka göz önüne alınmalıdır.
  - **OS'nin uzun vadede meme kanseri riski ve sağkalım üzerine etkileri bilinmemektedir.**
  -
- **OS önerilirse tamoksifen veya Aİ ile birlikte verilebilir.**
  - Tamoksifen ve Aİ yan etkileri farklıdır. Hastanın seçimini etkileyebilir.
  - Hekimler LHRHa ile over fonksiyonlarının baskılanmasının tam olamayabileceği konusunda uyanık olmalıdır. Adet görmeme tek başına OS indikatörü değildir. Bu nedenle 3-6 ayda bir over fonksiyonları kontrol edilmelidir (özellikle Aİ kullanan hastalarda önemli).
  - **Öneri düzeyi:** Güçlü

NCCN kılavuzunda da premenopozal HR pozitif hastaların adjuvan tedavisinde 5 yıl tamoksifen ± OS/OA veya 5 yıl Aİ ± OS/OA kategori 1 düzeyinde önerilmektedir.<sup>14</sup> OS/OA tedavisinin henüz GS verisinin olmadığı vurgulanmaktadır; yüksek grade'li tümör, genç yaş, ALN metastazı gibi yüksek riskli durumlarda önerilmektedir. Son St Gallen konsensus toplantısında da 35 yaşından genç hastalar ve ≥ 4 ALN metastazı varlığında OA/OS tedavisinin tamoksifen veya Aİ tedavisine eklenmesi çoğunlukla kabul edilmiştir.<sup>15</sup>

İkibinonsekiz yılında SOFT çalışmasının ortanca 8 yıllık izlem sonuçları yayınlanmıştır.<sup>57</sup> Sekiz yıllık HS tamoksifen kolunda %78.9, tamoksifen + OS kolunda %83.2 (p=0.009 tamoksifen vs tamoksifen + OS) ve eksemestan + OS kolunda %85.9 olarak bulundu. Sekiz yıllık GS kollarında sırasıyla %91.5, %93.3 ve %92.1'di. Tamoksifene OS eklenmesi tek başına tamoksifene göre anlamlı bir GS avantajı (p=0.01) sağlamaktaydı. Bu yarar eksemestan + OS kolunda daha belirgindi. KT'den sonra halen premenopozal olan hastalarda GS oranları tedavi kollarına göre sırasıyla %85.1, %89.4 ve % 87.2'iydi. Grade 3/4 yan etkiler kollarında sırasıyla %24.6, % 31 ve %32.3'tü. Osteoporoz oranı kollarında sırasıyla %3.9, %7.2 ve %14.8'di (Tablo 3).

Yine 2018 makalesinde SOFT/TEXT çalışmalarının ortanca 8 yıllık ortak analizinde 8 yıllık HS eksemestan + OS kolunda %86.8 ve tamoksifen + OS kolunda ise %82.8 olarak bulundu.<sup>57</sup> Net fark %4 olup p değeri <0.001'di. GS açısından kollar arasında fark bulunmadı (sırasıyla %93.4 ve %93.3; p=0.84). HER2 negatif olup KT alan hastalarda UMS, SOFT ve TEXT çalışmalarında eksemestan + OS kollarında (sırasıyla %86.8 vs %89.6), tamoksifen + OS kollarından (sırasıyla %79.8 vs %84.6) daha iyiydi (Tablo 4).

LHRHa'nın ideal kullanma süresi henüz bilinmemektedir. Kullanma süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir. İla- ca hasta KT de alacaksa KT'yi takiben tamoksifen veya Aİ'yle birlikte başlanmalıdır. OS tedavisine SOFT çalışmasında KT bittikten sonra; TEXT çalışmasında ise KT ile birlikte başlanmıştır.<sup>52,53</sup> Bu çalışmaların önceden planlanmamış bir analizinde (HR pozitif ve HER2 negatif toplam 1974 hasta) KT ile eş zamanlı veya KT bittikten sonra OS tedavisinin başlanmasının 4 yıllık meme kansersiz sağkalım (BCFI; her iki grupta da %89) ve UMS (DRFI) üzerine etkisine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.<sup>58</sup> KT ile eşzamanlı LHRHa kullanılmasının hastalık seyrine olumsuz veya olumlu bir etkisi görülmedi. Ancak önceden planlanmış bir çalışma olmaması nedeniyle sonuçlara temkinli yaklaşmakta yarar vardır.

**Tablo 3: SOFT Çalışması; Tüm grup ve alt gruplarda 8 yıllık sağkalım sonuçları ve yan etkiler<sup>57 ve eki</sup>**

		<b>Tamoksifen</b>	<b>Tamoksifen + OS*</b>	<b>Eksemestan + OS*</b>
<b>Hastaliksız Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>78.9</b>	<b>83.2</b>	<b>85.9</b>
	KT var	71.4	76.7	80.4
	KT yok	87.4	90.6	92.5
<b>Meme Kansersiz Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>82</b>	<b>85.8</b>	<b>88.2</b>
	KT var	73.6	78.9	82.3
	KT yok	91.4	93.6	95.4
<b>Uzak Metastazsız Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>88.4</b>	<b>89.4</b>	<b>91.2</b>
	KT var	80	82.1	84.5
	KT yok	97.8	97.8	99.3
<b>Genel Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>91.5</b>	<b>93.3</b>	<b>92.1</b>
	KT var	85.1	89.4	87.2
	KT yok	97.1	97.9	97.7
<b>Grade ¼ yan etkiler %</b>		24.6	<b>31</b>	<b>32.3</b>
<b>Tedaviyi erken kesme %</b>		22.5	19.3	23.7
<b>Osteoporoz %</b>		3.9	7.2	<b>14.8</b>

\*OS: Over fonksiyonlarının supresyonu

Tamoksifen kullanması kontrendike olan hastalarda (periferik venöz hastalık, tromboemboli öyküsü, kontrolsüz vajinal kanamalar vb) veya Aİ kullanılmak istenen hastalarda LHRHa + Aİ kullanılabilir. Premenopozal fonksiyonel overleri olan hastalarda Aİ tek başına kullanılamaz. Bu hastalarda LHRHa, Aİ kullanıldığı sürece kullanılmalıdır.<sup>6,9</sup> Tedaviye önce LHRHa ile başlanmalı, en erken 15-30 gün sonra, over fonksiyonlarının baskılanmasından sonra E2 ve FSH ölçümleriyle, Aİ başlanmalıdır.<sup>59</sup>

LHRHa kesildikten sonra hastaların yaklaşık %60 ile %70'inde adetler yeniden başlamaktadır.<sup>41-43</sup> SOFT/TEXT çalışmalarında, izlem sürelerinin henüz kısa olması ve LHRHa'nın 5 yıl süreyle kullanılması nedeniyle, bu konuda bir bilgi yoktur.



**Tablo 4: SOFT ve TEXT Çalışmaları - Ortak Analiz; Tüm grup ve alt gruplarda 8 yıllık sağkalım sonuçları<sup>57 ve eki</sup>**

		Tamoksifen + OS	Eksemestan + OS
<b>Hastaliksız Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>82.8</b>	<b>86.8</b>
	HER2 pozitif	82.9	79.7
	HER2 negatif	82.7	88.1
<b>Meme Kansersiz Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>85.2</b>	<b>89.3</b>
	HER2 pozitif	86.5	82.8
	HER2 negatif	84.9	90.5
<b>Uzak Metastazsız Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>89.7</b>	<b>91.8</b>
	HER2 pozitif	90.0	84.3
	HER2 negatif	89.6	93.0
	<b>HER2 negatif/ KT alan hastalar</b>	<b>79.8(S)*-84.6(T)*</b>	<b>86.8(S)*-89.6(T)*</b>
<b>Genel Sağkalım</b>	<b>Tüm grup</b>	<b>93.3</b>	<b>93.4</b>
	HER2 pozitif	93.7	89.5
	HER2 negatif	93.4	94.1

\*OS: Over fonksiyonlarının supresyonu; S: SOFT çalışması; T: TEXT çalışması

### **Aromataz İnhibitörleri (Aİ)**

Postmenopozal kadınlarda östrojen hormonu, sürrenal kaynaklı androjenlerin (androstenedion ve testosteron) periferik dokularda (yağ, kas, karaciğer, meme) aromataz enzimiyle östrojenlere (östron ve östradiol) dönüşmesi sonucu sentezlenir. Aİ aromataz enzimini inhibe ederek östrojen yapımını engellerler.<sup>2,5</sup> Serum östrojen seviyeleri çok düşük düzeylere iner. Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden 3. kuşak Aİ mevcuttur (anastrozol, letrozol ve eksemestan). Metastatik meme kanserinde etkilerinin gösterilmesinden sonra adjuvan tedavi çalışmaları başlamıştır.<sup>60</sup>

Tüm erken meme kanserlerinde cerrahi tedaviyi takiben; hastalığın tekrarlama ve metastaz yapma riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 2-3 yıldır. Adjuvan tamoksifen tedavisi sonrası ilk 2-3 yıl içinde nüks eden hastalar, yüksek grade'li tümörü olan, veya HR seviyeleri düşük oranda pozitif olan veya, 4 ve üzerinde ALN metastazı olan hastalardır.<sup>61,62</sup> HR negatif meme kanseri akut seyirli bir hastalık olup ve 5 yıldan sonra tekrarlama riski azken, HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık tablosu sergiler: Nükslerin %60'ı ilk 5 yılda %40'ı 5 yıldan sonra (6-15. yıllar), çok nadiren de 40 yıl sonra bile görülebilmektedir.<sup>38</sup> Büyük tümör, ALN metastazı varlığı 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisinden sonraki dönemde nüks riskini artırmaktadır.<sup>63</sup>

Tamoksifen son bilgilerden önce 5 yıldan uzun süreli kullanılmamaktaydı. Aİ çalışmaları bu bilgiler ışığında, ilk 2-3 yıldaki nüks olasılığını azaltmak (başlangıç tedavisi olarak Aİ), geç nüksleri engelleyebilmek, endokrin tedavinin 5 yıldan uzun süreli kullanılmasına imkan sağlayabilmek (uzatılmış adjuvan tedavi çalışmaları) amaçlarıyla planlanmıştır: Postmenopozal HR pozitif (PMHRP) meme kanserli hastalardaki Aİ çalışmaları 4 grupta incelenebilir:

- 1. Başlangıçtan itibaren Aİ veya Tamoksifen**  
ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or inCombination)  
BIG 1-98 (Breast International Group)  
TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvan Multinational trial)
- 2. Değişirme (Swich) çalışmaları: 2-3 yıl tamoksifen kullanmış ve bu süre sonunda remisyonda olan hastaların tamoksifen veya Aİ'ye randomize edildiği çalışmalarıdır.**  
IES (Intergroup Exemestane Study)  
NSAS BC-03 (National Surgical Adjuvan Study-Breast Cancer-03)  
ARNO 95 (Arimidex-Nolvadex Trial)  
ABCSG-8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)  
ITA (Italian Tamoxifen Anastrozol trial)

3. **Ardışık (Sequential) Kullanma: Çalışmanın başlangıcında hastaların 2-3 yıl tamoksifen sonrası Aİ'ye değiştirme veya, tamoksifen ile başlama ve devam etme veya, tersi şeklinde randomize edildiği çalışmalardır.**

TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvan Multinational trial)

BIG 1-98 (Breast International Group)

4. **Uzatılmış adjuvan tedavi çalışmaları: 4,5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonunda olan hastalar plasebo veya Aİ kollarına randomize edilmişlerdir.**

MA 17

ABCSG-6a (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)

NSABP B-33 (National Surgical Adjuvan Breast and Bowel Project)

### **Başlangıç Tedavisi Olarak Tamoksifen veya Aİ Çalışmaları (Tablo 5)**

**ATAC** çalışması 3 kollu bir prospektif randomize çalışma olarak planlanmıştı: Postmenopozal HR pozitif (%84) veya HR durumu bilinmeyen opere meme kanserli hastalar (9366 hasta) anastrozol 1 mg/gün, tamoksifen 20 mg/gün ve anastrozol + tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdi.<sup>64</sup> Kombinasyon kolu tamoksifen kolundan farklı bulunmayarak kaldırıldı. Geri kalan 5216 HR pozitif hastanın ortanca 100 aylık takipleri sonucunda HS anastrozol kolunda tamoksifen'e göre anlamlı olarak uzun bulundu (HR:0.85; p=.003).<sup>65</sup> Nüksler açısından anastrozol-tamoksifen kolları arasındaki net fark 5. yılda %2,8, 9. yıl sonunda %4,8 olarak bulundu. Kollar arasında GS farkı gösterilemedi. Anastrozol kesildikten sonra da yararının devam ettiği görüldü. Diğer memede kanser riskinde azalma anastrozol kullanan hastalarda daha fazlaydı (HR:0.68; p=.02).

İkibinon yılı aralık ayında ATAC çalışmasının ortanca 120 aylık izlem sonuçları yayınlandı.<sup>66</sup> Bu analizde de HS (HR:0.95; p=0.04), nükse kadar geçen süre (HR:0.84; p= 0.001) ve uzak nükse kadar geçen süre (UNKGS) (HR:0.87; p=0.03) anastrozol kolunda tamoksifen kolundan anlamlı olarak daha iyi bulundu. HR+ hasta grubunda nükse kadar geçen süre açısından anastrozolün sağladığı net yarar 5 yılda %2,7 ve 10 yılda %4,3 olarak hesaplandı. Tedavinin sonlandırıldığı 5 yıldan sonra da anastrozol kolunda tamoksifen koluna göre daha az nüks görüldü. Ancak *carryover* yararının 8 yıldan sonra azaldığı belirlendi.

Tedaviye bağlı ciddi yan etkiler anastrozol kolunda tamoksifen kolundan daha az görüldü; ancak tedavinin kesilmesinden sonra tedavi kolları arasındaki fark ortadan kalktı.<sup>66</sup> Tedavi döneminde kırıklar anastrozol kolunda fazlayken, tedavi sonrası takip döneminde fark görülmedi. Meme kanseri dışı ölümler ve ikincil kanserler açısından kollar arasında fark görülmedi. Anastrozol kolunda kolorektal kanser ve akciğer kanseri daha fazla görülürken, tamoksifen kolunda endometriyum kanseri, over kanserleri ve melanom daha fazla görüldü. Kollar arasında GS farkı yoktu.

**BIG 1-98** çalışması (çift kör randomize faz III çalışma), hastaların %99.8'inin HR+ olduğu 4 kollu bir çalışmadır:<sup>67</sup> 1. kol başlangıçtan itibaren 5 yıl tamoksifen, 2. kol başlangıçtan itibaren 5 yıl letrozol (2,5 mg/gün), 3. kol 2 yıl tamoksifen sonrası 3 yıl letrozol ve 4. kol 2 yıl letrozol sonrası 3 yıl tamoksifen.

Bu çalışmanın ilk açıklanan sonuçları 8010 hastanın ilk 2 yıllık sonuçlarını; başlangıç tedavisi olarak letrozol ve tamoksifen kollarının karşılaştırmasını içermektedir. Ortanca 25,8 aylık izlem sonucunda HS letrozol kolunda tamoksifen'den daha iyi bulundu (HR:0.81; p=0.003).<sup>67</sup> GS farkı gösterilemedi.

Yalnız tek ilaç kollarının ortanca 51 aylık analiz sonuçları da (4922 hasta) HS açısından letrozol'ün tamoksifen'den üstün olduğunu göstermekteydi (HR:0.82; p=.007).<sup>68</sup>

Randomizasyondan itibaren ortanca 8,7 yıl izlem sonucunda tek ajan letrozol tek ajan tamoksifenden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyiydi:<sup>69</sup> (HS HR:0.86; GS HR:0.87; UMS HR:0.86; MKS HR:0.86). Sonuç olarak tek ajan letrozol tedavisi nüks ve ölümleri, tek ajan tamoksifen tedavisine göre anlamlı olarak azaltmaktadır. Tüm çalışma grubunda alt gruplar arasında sonuç açısından fark yoktu. KT almamış genç (<55 yaş, 641 hasta) ve doğal menopozal hastalardaki letrozol yararıyla (HR:0.77), KT ile menopoza girmiş olan hastalardaki (105 hasta) letrozol yararı (HR:0.51) paraleldi, hatta KT ile menopoza girmiş olan hastalardaki yarar biraz daha belirgindi.<sup>70</sup>

Çalışmanın histolojik tipler açısından yapılan bir alt-grup analizinde; tüm grupta letrozol tamoksifenden daha iyiyken, müsinöz veya tübüler/kripriform histolojilerde iki grup arasında fark saptanmadı.<sup>71</sup> Bu nadir histolojilerde tamoksifen uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

**TEAM** çalışması (açık randomize faz III çalışma), PMHRP erken meme kanserli hastalarda adjuvan 5 yıl eksemestan 25 mg/gün ile 5 yıl tamoksifen karşılaştırmak üzere planlanan prospektif randomize bir çalışmadır.<sup>72</sup>

5 yıllık izlem sonunda analiz planlanmışken IES çalışmasında 2-3 yıl tamoksifen sonrası eksemestan'a geçilmesinin tamoksifene devam edilmesinden daha yararlı olduğunun gösterilmesinden sonra, tamoksifen sonrası eksemestan ile eksemestan karşılaştırmasına değiştirilmiştir.<sup>72,73</sup> Ortanca 2,75 yıllık izlem sonundaki ilk analizlerde, HS açısından eksemestan'ın tamoksifen'den üstün olduğu; ancak farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır (HR:0.89; p=.12).<sup>72</sup> Nüksüz sağkalım (NS) ve uzak metastaza kadar geçen süre (UMKGS) açısından eksemestan tamoksifen'den üstün bulunmuştur (sırasıyla HR:0.85; p=.05 ve HR:0.81; p<.03).

#### ***Aİ Ardışık Kullanım ve Değiştirme Çalışmaları (Tablo 5)***

**IES** çalışmasında (4724 hasta) PMHRP opere meme kanserli ve 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonunda remisyonda olan hastalar eksemestan ve tamoksifen kollarına randomize edildiler.<sup>74</sup> İlk bulgularda, eksemestana geçilen kolda HS açısından net %4,7'lik yarar görüldü. GS farkı yoktu. Diğer memede kanser eksemestan kolunda daha azdı (tamoksifen kolu 20, eksemestan kolu 9; p=0.04).

Çalışmanın son yayınlanan ortanca 120 aylık (10 yıl) takip sonuçlarında MKS açısından eksemestan lehine %4'lük net yarar görülmekteydi.<sup>75</sup> Bu yarar nodal durum, daha önce KT alınması ve daha önce hormon replasman tedavisi alınmasından bağımsız olarak görülmekteydi (HR: 0.80; p<.001). GS açısından da eksemestan kolunda net %2,1'lik bir yarar saptandı (HR:0.89; p=.08). Tedaviden sonraki izlemde kırıklar açısından kollar arasında fark görülmedi.

**NSAS-BC 03** çalışması, bir Japon çalışmasıdır.<sup>76</sup> Çalışmaya alınan PMHRP meme kanserli hastalar 1-4 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi sonrasında 1-4 yıl anastrozol veya tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdir (toplam tedavi süresi 5 yıl). Planlanan hasta sayısının %28'i alındıktan sonra çalışma erken sonlandırılmıştır. Yediyüzaltı (706) hastanın ortanca 42 aylık takibi sonucunda HS (anastrozol lehine bir eğilim olmakla birlikte; HR:0.69; p=0.14) ve NS açısından (anastrozol lehine eğilim; HR: 0.54; p=0.06) kollar arasında fark bulunmamıştır. Yaşam kalitesi, tamoksifenle devam edilen kolda anastrozol koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Tamoksifen kolunda tromboembolik olaylar, anastrozol kolunda kemik kırıkları daha fazla görülmüştür.

**ABCSG 8 çalışmasına** 3714 PMHRP hasta alındı. Ortanca 60 aylık izlem sonucunda NS açısından kollar arasında anlamlı fark yoktu (HR:0.80; p=0.06). Uzak nüksüz sağkalım (UNS) açısından anastrozol kolunda %22'lik bir iyilik (HR: 0.78) görülmekteydi.<sup>77</sup> **ABCSG 8/ARNO 95** çalışmalarının ortanca 28 aylık izlem sonundaki ortak analizinde (3224 hasta ; tamoksifen'e devam etme veya 2-3 yıl tamoksifen sonrası anastrozol ile devam etme, toplam 5 yıla tamamlama) anastrozol kolunda olaysız sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulundu (HR:0.60; p=.009).<sup>78</sup> Sadece **ARNO 95** çalışmasının ortanca 58 aylık izlemi sonunda yapılan analizde de HS ve GS anastrozol kolunda anlamlı olarak daha iyi bulundu (sırasıyla HR:0.66; p=.049 ve HR:0.53; p=.045).<sup>79</sup>

**ITA** çalışmasında 2-3 yıl tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonda olan PMHRP opere meme kanserli 456 hasta, toplam 5 yıla tamamlanmak üzere anastrozol veya tamoksifen'e devam etme kollarına randomize edilmişlerdi.<sup>80</sup>

Ortanca 128 aylık takip sonucunda NS, ve olaysız sağkalım anastrozol kolunda tamoksifen kolundan anlamlı olarak daha iyi bulundu (sırasıyla HR:0.64;p=.023 ve HR: 0.71; p=0.03).<sup>81</sup> GS farkı gösterilemedi. Kemik kırılmaları açısından kollar arasında fark görülmezken (her iki kolda da 4'er vaka) endometriyum kanseri tamoksifen kolunda 8 hastada, anastrozol kolunda 1 hastada görüldü (p<0.000). Uzun süreli takipte de değiştirme tedavisi tamoksifenle devam etmekten daha iyi görünmekteydi.

**TEAM** çalışmasında hastalar baştan itibaren tamoksifen veya eksemestan kollarına randomize edilmişlerdi. IES çalışmasının sonuçlarının açıklanmasından sonra çalışma 2-3 yıl tamoksifen sonrasında eksemestan ve baştan itibaren eksemestan kollarının karşılaştırılması şeklinde değişikliğe uğradı (9779 hasta).<sup>72</sup> Ortanca 5.1 yıllık takip sonunda HS ( %85 ve %86; HR: 0.97; p=0.60) açısından kollar arasında fark görülmedi.<sup>73</sup> Jinekolojik yakınmalar, venöz tromboz ve endometriyal patolojiler değiştirme kolunda fazlaydı. Hiperlipidemi, kas-iskelet yakınmaları ve hipertansiyon eksemestan kolunda fazla görüldü.

Orijinal çalışmanın 9776 hastasından 6120 hastanın alındığı analizde ortanca 9,8 yıllık izlem sonucunda HS açısından kollar arasında fark görülmedi.<sup>82</sup> On yıllık HS her iki kolda da %67 olup HR:0.96 ve p değeri 0.39'du.

**BIG 1-98** çalışmasının ortanca 71 aylık izlemi sonunda ardışık kullanım kollarının (tamoksifen sonrası letrozol veya letrozol sonrası tamoksifen) letrozol koluyla karşılaştırılmasının sonuçları açıklanmıştır (6182 hasta).<sup>83</sup> Her 3 kol arasında HS ve GS açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tamoksifen sonrası letrozol ile letrozol kollarının karşılaştırılmasında, özellikle erken nüks riski yüksek olan hastalarda (ALN pozitif, yüksek grade vb), HS, GS ve UMKGS açısından letrozol lehine bir eğilim mevcuttu. Çalışmanın sonucunda tedaviye letrozol ile başlanması önerilmekteydi ve letrozolü yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalarda tamoksifen tedavisine geçilebileceği belirtilmekteydi.

Ortanca 8 yıllık izlem sonucunda yukarıdaki HS, GS, UMS, MKS açısından kollar arasında anlamlı fark gösterilemedi.<sup>69</sup> Ancak bu sonuçlar, hastanın nüks riski ve ilaç toleransına göre tedaviyi değiştirebilme şansının olabileceğini göstermektedir.

İkibinon yılında Aİ çalışmalarının toplu olarak değerlendirildiği bir metaanaliz yayınlanmıştır.<sup>84</sup> Bu metaanalizde çalışmalar 2 grupta (**kohort 1:** Başlangıç tedavisi olarak 5 yıl tamoksifen veya 5 yıl Aİ çalışmaları : ATAC ve BIG 1-98 çalışmaları-9856 hasta; **kohort 2:** 2-3 yıl tamoksifen sonrası tamoksifen ile devam etme veya Aİ'ye değiştirme: ARNO, ITA, IES, ABCSG 8 çalışmaları-9015 hasta). Bu meta-analiz sonucuna göre Aİ hem başlangıç tedavisi olarak (8 yılda nüksler açısından net yarar %4.1; 2p<0.00001) hem de 2-3 yıl tamoksifen tedavisinden sonra (6 yılda net yarar %2.5; 2p<0.00001) kullanıldığında HS açısından tamoksifen tedavisinden anlamlı olarak daha üstün bulundu. İki-üç yıl tamoksifen tedavisinden sonra Aİ ye geçilen hastalarda meme kanserine bağlı ölümler de tamoksifen kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha azdı (2p=0.02). Aİ kullanan hastalarda meme kanseri dışı ölümler veya herhangi bir nedenle ölümden tamoksifene göre artış yoktu. Aİ yararı yaş, PR, grade, ALN durumundan etkilenmeksizin tüm hastalarda görülmekteydi.<sup>84</sup>

**Tablo 5: Postmenopozal Hormon reseptör Pozitif Opere Meme Kanserli Hastalarda Aromataz İnhibitörleri Çalışmaları** <sup>64-83, 90-94</sup>

Çalışma	Çalışma grupları	Hasta No	Ortanca izlem süresi	Sonuç
<b>Primer tedavi</b>				
ATAC	Anastrozol vs Tamoksifen vs	5216	120 ay	Anastrozol kolunda HS ve UNKGS daha iyi, GS farkı yok
BIG 1-98	Letrozol vs Tamoksifen	8010	104.4 ay	Letrozol kolunda HS, UMS, MKS; GS daha iyi
TEAM	Eksemestan vs Tamoksifen	9779	2,75 yıl	HS farkı yok; NS ve UNKGS eksemestan kolunda daha iyi
<b>Ardışık/Değiştirme</b>				
BIG 1-98	Tam/Let vs Let Let/Tam vs Let	6182	96 ay	HS, GS, UMS, MKS farkı yok
ABCSG-8	Tam/Anastrozol vs Tam	3714	60 ay	NS farkı yok, UNS anastrozol kolunda %22 daha iyi
ARNO	Tam/Anastrozol vs Tam		58 ay	HS ve GS anastrozol kolunda iyi
ITA	Tam/Anastrozol vs Tam	456	128	Anastrozol kolunda NS ve OS daha iyi; GS farkı yok
TEAM	Tam/Eksemestan vs Eksemestan	6120	9.8 yıl	HS farkı yok
IES	Tam/Eksemestan vs Eksemestan	4724	120 ay	Eksemestan kolunda HS açısından %4.7 net yarar; GS farkı yok
N-SAS BC-03	Tam/Anastrozol vs Tamoksifen	706	42 ay	HS ve NS farkı yok
<b>Uzatılmış tedavi</b>				
MA 17	Tamoksifen 4,5-6 yıl sonrası letrozol 5 yıl	5187	2,5 yıl	Letrozol alan kolda HS daha iyi, tüm grupta GS farkı yok. ALN+ hastalarda GS yararı var.
ABCSG 6a	5 yıl tam ± aminoglutethimid sonrasında 3 yıl anastrozol vs plasebo	856	60 ay	Anastrozol kolunda HS daha iyi; GS farkı yok
NSABP B33	5 yıl tamoksifen sonrasında 5 yıl eksemestan vs plasebo	1562	30 ay	Eksemestan kolunda HS daha iyi, ancak istatistiksel olarak anlamsız; GS farkı yok

Tam: Tamoksifen; Let: Letrozol; ALN: Aksiller lenf nodu; HS: Hastalısız sağkalım; GS: genel sağkalım; MKS: Meme kansersiz sağkalım; NS: Nüksüz sağkalım; OS: Olaysız sağkalım; UMS: Uzak metastazsız sağkalım UNKGS: Uzak nükse kadar geçen süre

**Tablo 6: EBCTCG 2015 Yılı Aromataz İnhibitörleri Metaanaliz Sonuçları** <sup>86</sup>

Çalışma	Nüks	Meme kanserine bağlı ölüm
5 yıl tam vs 5 yıl Aİ 9.885 hasta	%22.7 %19.1 Net yarar: %3.6 (10 yıl) 2p<0.00001	%14.2 %12.1 Net yarar %2.1 (10 yıl) 2p=0.009
2-3 yıl Tam—Aİ 5 yıl Aİ 12.799 hasta	%14.5 %13.8 Net yarar: %0.7 (7 yıl) 2p=0.045	%9.3 %8.2 Net yarar: %1.1 2p=0.11
2-3 yıl Tam—Aİ 5 yıl Tam 11.798 hasta	%17 %19 Net yarar: %2 (10 yıl) 2p=0.0001	%8.7 %10.1 Net yarar: %1.5 2p=0.01

Tam: Tamoksifen; Aİ: Aromataz İnhibitörleri

Aİ çalışmalarının toplu sonucunda Aİ'lerin tamoksifene göre HS avantajı sağladığı, 2 çalışmada (ARNO, anastrozol metaanaliz) GS avantajının da olduğu ve diğer memede kanser riskini tamoksifene göre %40 oranında azalttığı belirlendi.<sup>78,79,84,85</sup>

**EBCTCG'nin 2015 yılında** yayınladığı 31.920 PMHRP hastayı içeren Aİ versus tamoksifen (5 yıl tamoksifen vs 5 yıl Aİ; 2-3 yıl tamoksifen sonrası 5 yıla kadar Aİ vs 5 yıl tamoksifen; 5 yıl Aİ vs 2-3 yıl tamoksifen sonrası 5 yıla kadar Aİ) metaanalizinde, Aİ'lerin tedavi farklı iken nüks riskini tamoksifene göre %30 oranında azalttığı, 5 yıl Aİ tedavisinin 10 yıllık meme kanserine bağlı ölüm (MKBÖ) riskini 5 yıl tamoksifen tedavisine göre %15 oranında, endokrin tedavi almayan hastalara göre de yaklaşık %40 oranında azalttığı gösterildi.<sup>86</sup> 5 yıl Aİ vs 5 yıl tamoksifen tedavisinin metaanalizinde tedavinin 0-4 yılları arasında meme kanseri nüksleri (RR:Rate Ratio: 0.70; 2p<0.0001) ve MKBÖ (RR:0.79; 2p=0.002) Aİ kolunda anlamlı olarak daha azdı; 5-9. yıllar arasında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla RR:0.92; 2p=0.082; RR:0.91; 2p=0.12). Tedavi uygulamalarına göre nüks ve MKBÖ oranları ve net yararlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Aİ'ler arasında klinik etkinlik ve yan etkiler açısından fark var mıdır? Bu sorunun cevabını araştıran 2 çalışma yapılmıştır: NCIC CTG MA-27 çalışması (eksemestan ile anastrozol karşılaştırması) ve FACE (Femara versus Anastrozol Clinical Evaluation) çalışması.<sup>87,88</sup>

**MA.27** (faz III randomize) çalışmasına 7.576 PMHRP meme kanserli hasta alınmıştır. Hastalar cerrahi sonrası 5 yıl anastrozol veya eksemestan kollarına (5yıl veya nükse kadar) randomize edilmişlerdir.<sup>87</sup> Ortanca 4.1 yıllık izlem sonucunda 4-yıllık olaysız sağkalım (sırasıyla %91.2 ve %91) ve GS, UMS ve hastalığa-spesifik sağkalım açısından kollar arasında fark bulunmamıştır. Yan etkilere bakıldığında anastrozol kolunda trigliserid ve kolesterol yüksekliği, vajinal kanama ve osteoporoz daha fazla görülürken; eksemestan kolunda karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, nadir atriyal fibrilasyon atakları ve akne ve/veya androjenik değişiklikler (yüzde kıllanma gibi) daha fazla görülmüştür. Tedavi uyumu her iki kolda da kötü olup 4 yılda hastaların yaklaşık %31.6'sı yan etkiler, çalışmayı reddetme veya araya giren hastalıklar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Çalışmanın sonucuna göre eksemestan PMHRP meme kanserinin adjuvan tedavisinde, özellikle kemik toksisitesinin de daha az olması nedeniyle, başlangıç tedavisi olarak önerilebilir yorumu yapılmıştır.

Randomize faz III **FACE** çalışmasına (letrozol vs anastrozol; 5 yıl veya nükse kadar) 4.136 PMHRP ve ALN pozitif hasta alınmıştır.<sup>88</sup> 5 yıllık tahmini HS sırasıyla %84.9 ve %82.9 olup gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (HR:0.93; p=.3150). Tüm alt grup analizlerinde de gruplar arasında fark görülmedi. 5 yıllık tahmini GS sırasıyla %89.9 ve %89.2 idi (HR:0.98; p=.7916). Hastaların >%5'inde görülen en sık görülen grade ¼ yan etkiler artralji, hipertansiyon, ateş basmaları, myalji, dispne ve depresyon olup; letrozol kolunda anastrozol kolundan biraz daha fazla görüldü. Tüm grupta en sık görülen yan etki artralji olup tüm yan etkilerin yaklaşık %48'ini oluşturmaktaydı. Sonuç olarak letrozol, etkinlik ve yan etkiler açısından, anastrozolden daha üstün bulunmadı.

**Bir Aİ ile yan etki görülen ve adjuvan hormonal tedaviye devam etmesi gereken hastalarda tamoksifen'e veya başka bir Aİ'ye geçilebilir.**<sup>85</sup>

Bu bilgiler ışığında St Gallen 2009, NCCN 2011 ve ASCO 2010 önerilerinde:<sup>6,9,85</sup> Aİ PMHRP erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılmalıdır. Postmenopozal erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde Aİ başlangıç adjuvan tedavi olarak veya, 2-3 yıl tamoksifen tedavisini takiben veya, 4-5 yıl tamoksifen tedavisi sonrası uzatılmış adjuvan tedavide kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda (düşük hormon reseptör seviyeleri, ALN metastazı, yüksek grade vb) başlangıç tedavisi olarak Aİ tercih edilmelidir. Kliniğe 2-3 yıl tamoksifen tedavisi almış olarak gelen ve remisyonda olan hastalarda Aİ'ye geçilmesi HS ve bazı çalışmalara göre de GS avantajı sağlamaktadır.<sup>84,85</sup> Aİ kullanması kontrendike olan hastalarda tamoksifen kullanılmalıdır.<sup>6,9,85</sup> Hasta kemoterapi de alacaksa endokrin tedaviye KT bittikten sonra başlanmalıdır.<sup>6,8,9</sup>

Uzatılmış Adjuvan Endokrin Tedavi;

HR pozitif meme kanseri uzun yıllar sessiz kalabilen kronik seyirli bir hastalıktır. Nükslerin %50'si ve ölümlerin %66'sı postoperatif 5 yıldan sonra, tamoksifen kesildikten sonra görülmektedir.<sup>27,55,63,84,85</sup> Geç nüks oranının yüksek olması uzatılmış adjuvan endokrin tedavi çalışmalarını başlatmıştır.

*Uzatılmış Adjuvan Tedavi- Tamoksifen Çalışmaları (Tablo 7)*

Tamoksifen'i 5 yıldan uzun süreli kullanmanın yararının olup olmadığı NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B14, İskoç, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ATLAS (Adjuvan Tamoxifen Longer Against Shorter) ve aTTom (adjuvan Tamoxifen Treatment offers more) çalışmalarında araştırılmıştır.<sup>22-26</sup>

**NSABP B14** çalışmasındaki 1172 hastanın tümü ER+ ve ALN metastazı olmayan hastalardır. Beş yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış olan hastalar plasebo ve +5 yıl tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>22</sup> Ortanca 7 yıllık izlem sonunda plasebo kolunda HS (p=0.03) ve GS (p=0.07) tamoksifene devam eden koldan daha iyi bulunmuştur: Tamoksifene devam eden kolda endometriyum kanseri, iskemik kalp hastalıkları ve inme plasebo kolundan daha fazla görülmüştür. Bu etkide tamoksifen direncinin ve tamoksifene bağımlı olarak çoğalan tümör gruplarının oluşmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

**İskoç çalışmasında** hastalar (342 hasta, kemoterapi almamış), 5 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında süresiz devam etme veya ilaçsız izleme geçme şeklinde randomize edilmişlerdir.<sup>23</sup> Ortanca 15 yıllık izlem sonucunda gruplar arasında fark bulunamamıştır. Tamoksifene devam edilen kolda endometriyum kanseri daha fazla görüldü (6 vs 2 vaka).

Küçük bir çalışma olan **ECOG E4181/E5181** çalışmasına 194 ALN pozitif hasta alınmıştı.<sup>24</sup> Tüm hastalara kemoterapi uygulanmıştı. Hastalar 5 yıl tamoksifen sonrası izlem veya tamoksifene devam etme şeklinde randomize edilmişlerdi. Analize alınan 193 hastanın ortanca 5,6 yıllık izlemi sonucunda tamoksifene devam eden kolda HS açısından bir yarar olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamsız bulundu (%85 ve %73; p=0.10). GS açısından fark bulunmadı (%86 vs %89; p=0.52). Yan etkiler açısından gruplar arasında fark görülmedi.

**ATLAS** çalışmasına 5 yıl tamoksifen kullanmış 12.894 hasta (%90 postmenopozal; %53 ER pozitif, %10 ER negatif ve ve %37 ER bilinmeyen; %52 ALN negatif) alınmış ve hastalar 5 yılda tamoksifen kesilen grup ve +5 yıl tamoksifen devam edilen grup kollarına randomize edilmişlerdi (açık kontrol).<sup>25</sup> ER pozitifliği bilinen 6846 hasta nüks ve sağkalım analizlerine alındı. Çalışma tamoksifene devam eden kolda nüks riskinde %3,7 azalma ve MKBÖ de anlamlı azalma (%12.2 vs %15) olduğunu gösterdi. Meme kanseri mortalitesi açısından 9 yıla kadar gruplar arasında fark görülmezken, 10-14. yıllar arasında tamoksifene devam eden kolda mortalitede anlamlı azalma görüldü. Yan etkiler açısından bakıldığında tromboembolik olaylar (pulmoner emboli RR:1,87; p=0.01) ve

endometriyum kanseri 10 yıl tamoksifen kullanan kolda daha fazla görülmekteydi (RR:1,74; p=0.0002); ancak bu faydayı azaltmamaktaydı. İnme açısından gruplar arasında fark görülmedi (RR:1,06). İskemik kalp hastalıkları 10 yıl tamoksifen kullanılan kolda daha az görüldü (RR:0.75; p=0.02). Sonuç olarak tamoksifene 10 yıl devam edilmesi, 5 yıldan sonra tamoksifen almayan hastalara göre, nüks ve mortalitede tekrar bir azalma sağlamaktaydı: Tamoksifenin 10 yıl kullanılması, hiç tedavi almamış hastalarla karşılaştırıldığında, tanıdan sonraki ikinci dekatta meme kanseri mortalitesini yarı yarıya azaltabilmekteydi.

**aTTom** çalışması da (5 yıl tamoksifen sonrası + 5 yıl tamoksifen veya ilaçsız izlem) benzer bir çalışma olup çalışmaya 6953 ER+ veya ER bilinmeyen hasta alınmıştır.<sup>26</sup> Tümör nüksü riski 5 ve 10 yıl tamoksifen kullanan kollarda sırasıyla %32 ve %28 olup, 10 yıl kullanımda net %4'lük bir yarar görüldü (p=0.003). On yıl tamoksifen kullanan hastalarda tanıdan sonraki 7-10. yıllarda mortalitede %2 azalma ve uzun tedavide mortalite açısından net yarar %4 olarak bulunmuştur. Endometriyum kanseri sayısı 10 yıl ve 5 yıl tamoksifen kullanan kollarda sırasıyla 102 (%2.9) ve 45'tir (%1.3) (RR; 2,2; p<0.0001); endometriyum kanserinden ölümler sırasıyla 37 ve 20 olup p değeri=0.02 olarak bulunmuştur. Meme kanseri dışı ölümler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (RR: 0.94).<sup>26</sup> Tamoksifene 10 yıl devam edilmesi, hiç tedavi verilmeyen hastalara göre ilk 10 yılda mortalitede üçte bir oranında, on yıldan sonra da yarı yarıya azalmayla birlikteydi.

**ATLAS ve aTTom çalışmalarının birlikte analizi**, tamoksifene 10 yıl devam edilmesinin, 5 yıldan sonra almayanlara göre, meme kanseri nükslerinde anlamlı azalma (p<0.0001), mortalitede %50 azalma (p=0.005) ve MKBÖ'de anlamlı azalma sağladığını göstermiştir (p=0.002) (Tablo 7). Fark 10. yıldan sonra görülmekteydi.<sup>27</sup>

Bu sonuçlardan sonra 2013 St Gallen, 2014 ASCO, 2014 NCCN kılavuzlarında, erken evre HR pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, tamoksifen kullanma süresi 10 yıl olarak önerilmeye başlanmıştır.<sup>9,13,89</sup> NCCN kılavuzu, on yılı düşün şeklinde; St Gallen konsensus bazı hastalarda önerilebilir şeklinde belirtmişlerdir. ASCO'ya göre pre veya perimenopozal hastalarda 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisinden sonra tedavi süresi toplam 10 yıl olacak şekilde adjuvan tamoksifen tedavisine devam edilmesi önerilmelidir.<sup>13</sup> Postmenopozal olup 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış olan hastalara da, tamoksifene devam edilmesi veya AI'ye geçilerek, toplam tedavi süresi 10 yıl olacak şekilde öneride bulunulmalıdır.

#### **Uzatılmış Adjuvan Tedavi- AI Çalışmaları (Tablo 5)**

**MA-17 çalışması**; 4.5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonunda olan hastaların (5187 hasta) 5 yıl letrozol ve plasebo kollarına randomize edildiği çift-kör prospektif randomize bir çalışmadır.<sup>90</sup> Ortanca 2,5 yıllık izlem sonunda HS letrozol kolunda çok anlamlı olarak üstün bulundu (HR:0.58; p<.001). GS farkı yoktu. Alt grup analizlerinde ALN pozitif hastalarda GS yararı da gösterildi (HR:0.61; p=.04).<sup>91</sup> Bu farkın gösterilmesinden sonra kör kol kaldırıldı; plasebo kolundaki hastaların bir kısmı letrozol koluna geçtiler. Ortanca 2,8 yıl sonra yaklaşık 1600 hasta plasebo kolundan letrozol koluna geçtiler. Bu hastalarda da plasebo kolunda devam eden hastalara göre HS ve GS'de anlamlı uzama (sırasıyla HR:0.37 ve 0.30) ve diğer memede kanser riskinde anlamlı azalma (HR:0.18) saptandı.<sup>92</sup>

**ABCSG 6a** çalışmasına 856 PMHRP hasta alınmıştı.<sup>93</sup> Adjuvan olarak 5 yıl tamoksifen ± aminoglutethimid kullanılmış ve remisyonunda olan hastalar 3 yıl anastrozol ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdi. Ortanca 60 ay izlem sonunda anastrozol ile devam eden kolda HS anlamlı olarak iyi bulundu (HR:0.62;p=.031). GS farkı yoktu.

**NSABP B33** çalışmasına 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonunda olan 1562 hasta alındı.<sup>94</sup> Hastalar 5 yıl eksemestan ve plasebo kollarına randomize edildiler. MA 17 sonuçlarının yayınlanmasından sonra çalışma erken sonlandırıldı ve plasebo kolu kaldırıldı. Ortanca 30 aylık takip sonucunda HS açısından eksemestan lehine bir iyilik görüldü, fark önemsizdi (HR:0.68; p=0.07). GS farkı yoktu.

Kliniğe 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış olarak gelen, özellikle ALN metastazı olan hastalarda uzatılmış adjuvan tedavi olarak AI verilmesi HS avantajı sağlamaktadır ve bir çalışmada ALN pozitif olan hastalarda GS avantajı da gösterilmiştir.<sup>91-94</sup>

**Tablo 7: Uzatılmış Adjuvan Tamoksifen Çalışmaları** <sup>22-27</sup>

Çalışma adı	Hasta No	Tasarım	HS/ HR	GS/ HR
<b>NSABP B14</b>	1172	5 yıl Tam vs 10 yıl Tam	%82 vs %78 p=0.03	%94 vs %91 p=0.07
<b>İskoç Çalışması</b>	342	5 yıl Tam vs Süresiz Tam	Fark yok	Fark yok
<b>ECOG E4181/E5181 çalışması</b>	193	5 yıl Tam vs süresiz Tam	%85 vs %73 p=0.10	%86 vs %89 p=0.52
<b>ATLAS</b>	12.894 ER pozitif: 6.846	5yıl Tam vs 10 yıl Tam	5-9 yıl 0.90 p=0.1 >10 yıl RR=0.75, p=0.01 15 yılda net yarar %3.7	MKBÖ 5 yıl RR 0.97 p=0.74; >10 yıl RR 0.71 p=0.002
<b>aTTom</b>	6.953 2.755 ER+ 4.198 ER bilinmeyen	5 yıl Tam vs 10 yıl Tam	0.85, p=0.003 Net yarar %4	MKBÖ 5-9 yıl 0.97 >10 yıl 0.75 p=0.007
<b>ATLAS-aTTom Birlikte analiz</b>	17.477	5 yıl Tam vs 10 yıl Tam	Veri yok	MKBÖ >10 yıl 0.75 p=0.00004 Tüm yıllar 0.85, p=0.001

HS: Hastalısız sağkalım; HR: Hazard Ratio; GS: Genel sağkalım; RR: Relaps Riski; Tam: tamoksifen; MKBÖ: Meme Kanserine Bağlı Ölüm

#### **Aİ- Adjuvan Tedavide 5 Yıldan Uzun Kullanım (Tablo 8)**

PMHRP meme kanserinin adjuvan tedavisinde Aİ için önerilen kullanma süresi 5 yıldır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda Aİ'leri 5 yıldan uzun kullanmanın hastalık kontrolüne katkısının olup olmadığı araştırılmıştır. Aşağıda bu çalışmalar özetlenmiştir:

**MA 17R Çalışması (çift-kör plasebo kontrollü çalışma):** MA 17 çalışmasında 4,5-6 yıl letrozol almış olan 1918 PMHRP hasta, tedaviyi tamamladıktan sonraki ortalama 6 ay içinde, 5 yıl letrozol ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>95</sup> Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık %80'i Aİ tedavisi öncesinde adjuvan tamoksifen almış olan (%68.5 hasta 4,5-5,5 yıl tamoksifen almıştı) hastalardı. Ortalama 6,3 yıllık izlem sonucunda 5 yıllık HS letrozol kolunda %95 ve plasebo kolunda %91 olarak bulundu (hastalık nüksü veya diğer memede kanser açısından HR:0.66 ve p=0.01). Yarar nodal durumdan bağımsızdı. GS açısından gruplar arasında fark görülmedi (sırasıyla %93 ve %94; HR:0.97; p=0.83). Letrozol alan kolda diğer memede kanser riskinde azalma görüldü (yıllık insidans sırasıyla %0.21 vs %0.49; HR:0.42; p=0.007). Letrozol kolunda yeni gelişen osteoporoz, kemik ağrıları ve kırıklar gibi kemik toksisiteleri plasebo kolundan daha fazla görüldü. Yaşam kalitesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların büyük bölümü toplam 15 yıl endokrin tedavi almıştı.

**NSABP B42 çalışmasında** (çift-kör randomize) daha önce 5 yıl tamoksifen veya Aİ tedavisi almış olan 3.966 hasta, 5 yıl letrozol veya plasebo kollarına randomize edilmiştir.<sup>96</sup> 3.923 hastanın analizinde HS ve GS açısından kollar arasında fark görülmemiştir. Ancak letrozol kolunda uzak metastaz riskinde azalma (%3.9 vs %5.8; HR:0.72; p=0.03) görüldü ve meme kansersiz aralık (breast cancer free-interval: meme kanseri nüksü veya diğer memede kanser) letrozol kolunda daha iyiydi (%6.6 vs %10; HR:0.71, p=0.003). Osteoporotik kırıklar ve arteriyel trombotik olaylar açısından gruplar arasında fark görülmedi.

**DATA (Different durations of Anastrozole after Tamoxifen Trial)** çalışmasına daha önce 2-3 yıl tamoksifen almış olan 1.912 PMHRP hasta alındı.<sup>97</sup> Hastalar 3 veya 6 yıl anastrozol 1mg/gün kollarına randomize edildiler. HS açısından kollar arasında fark bulunmadı (6 yıl kolunda %83.1 ve 3 yıl kolunda %79.4; HR:0.79; p=0.066). Tedaviyi 6 yıl alan kolda 3 yıl grubuna göre artralji, myalji, osteopeni ve osteoporoz daha fazla görüldü. Tüm grupta fark görülmezken, adjuvan KT almış olan hastalarda HS açısından yarar görülmekteydi.



**IDEAL** çalışmasına daha önce 5 yıl adjuvan hormonal tedavisini tamamlamış olan 1824 hasta alındı.<sup>98</sup> Hastalar 5 yıl veya 2.5 yıl letrozol kollarına randomize edildiler. Ortanca 6,6 yıllık takip sonucunda HS açısından kollar arasında fark görülmedi (5 yıl kolunda %87.9 ve 2.5 yıl kolunda %88.4; HR:0.92). Beş yıl grubunda ikinci primer meme kanserleri daha az görüldü (HR: 0.39). GS farkı görülmedi (HR:1.04). Alt grup analizlerinde gruplar arasında fark görülmedi.

**SOLE (Study Of Letrozole Extension)** çalışmasına 4.800 PMHRP, 4-6 yıl adjuvan ET'yi tamamlamış olan hasta alındı.<sup>99</sup> Hastalar 5 yıl sürekli letrozol veya; ilk 4 yıl dokuz ay letrozol, 3 ay ilaçsız ve 5. yılda 12 ay letrozol (intermittant letrozol; letrozol direncini önlemek amacıyla) kollarına randomize edildiler. Ortanca 60 aylık takip sonucunda 5 yıllık HS sırasıyla %87.5 ve %85.8 (HR: 1.08; p=0.31) olup kollar arasında fark görülmedi. GS (HR: 0.85) farkı yoktu. Yan etkiler açısından da kollar arasında fark saptanmadı. Kollar arasında fark olmaması nedeniyle bazı hastalarda intermittant letrozol uygulaması önerilebilir yorumu yapıldı.

**SALSA (Secondary Adjuvan Long-term Study with Arimidex-ABCSG 16)** çalışmasına 5 yıl adjuvan ET'sini tamamlamış 3.486 PMHRP hasta alındı.<sup>100</sup> Hastalar ek 2 yıl veya 5 yıl anastrozol kollarına randomize edildiler. 10 yıllık HS ve GS; 2yıl ve 5 yıl kollarında sırasıyla %71.8 vs %70.3 ve, %85.3 vs %84.9 olup kollar arasında anlamlı fark görülmedi. İkinci primer ve diğer memede kanserler açısından da gruplar arasında fark görülmedi. Yan etkiler 5 yıl kolunda daha fazlaydı: Kırıklar 5 yıl kolunda %6, 2 yıl kolunda %4.7 oranında görüldü.

**AERAS (Arimidex Extended Adjuvan Randomized Study; N-SAS-BC 05)** çalışması çok merkezli, açık, faz III randomize bir Japon çalışması olup, çalışmaya 1683 PMHRP hasta alınmıştı.<sup>101</sup> Beş yıl adjuvan hormonal tedavisini (5 yıl anastrozol veya, 2 yıl tamoksifenden sonra 3 yıl anastrozol) tamamlamış olan hastalar ilaçsız izlem ve +5 yıl anastrozol kollarına randomize edilmişlerdi. Ortanca 4.9 yıllık takip sonucunda ilaca devam eden kolda 5 yıllık HS (%91.9 vs %84.4; HR: 0.548; p=0.0004) ve, UMS (%97.2 vs %94.3; HR: 0.514; p=0.0077) ilacı kesen kola göre anlamlı olarak daha iyi bulundu. GS açısından fark görülmedi (%99.5 ve %99.6). Diğer memede kanser riski (%0.7 ve %0.8) açısından gruplar arasında fark görülmedi. Yan etkiler (kemik ve eklem yakınmaları) anastrozol'e devam eden kolda fazlaydı.

Son San Antonio Breast Cancer Symposium (SASBCS) 2018'de EBCTCG'nin uzatılmış ET yle ilgili bir meta-analizi rapor edildi:<sup>102</sup> Çalışmaya 12 randomize çalışmadan 22.192 hasta alınmıştı. 7500 hasta 5 yıl tamoksifen, 12.300 hasta 5-10 yıl tamoksifen sonrası Aİ ve, 4.800 hasta yalnızca 5 yıl Aİ kullanmıştı. Ortanca izlem süresi 4.9 yıl ve 6.5 yıldır.

- Çalışmanın toplu analizinde uzatılmış ET herhangi bir nüks riskini %24 oranında (%9.5 vs %7.0; p<0.00001), uzak nüks riskini %15 oranında (%6.1 vs %5.1; p=0.004) azaltmaktaydı. Anlamlı olmayarak MKBÖ yü azaltmaktaydı (%3.1 vs %2.8; p=0.09).
- Beş yıl tamoksifen tedavisinden sonra Aİ kullanılması herhangi bir nüks riskini (%10.7 vs %7.1; p<0.00001), uzak nüks riskini (%6.7 vs %5.2; p=0.008) ve, MKBÖ yü (%3.5 vs %2.7; p=0.05) anlamlı olarak azaltmaktaydı.
- Beş-10 yıl tamoksifen-Aİ tedavisinden sonra uzatılmış Aİ tedavisi herhangi bir nüks olasılığını azaltıyordu (%9.2 vs %7.1; p=0.002); ancak uzak nüksler (%6.2 vs %5.3) ve MKBÖ (%3.1 vs %2.9) açısından fark yoktu.
- Beş yıl Aİ tedavisinden sonra uzatılmış Aİ tedavisi herhangi bir nüksü azaltıyordu (%7.9 vs %6.6; p=0.02); fakat uzak nüksler (%4.7 vs %4.4) ve MKBÖ (%2.7 vs %2.4) açısından fark yoktu.
- Uzatılmış Aİ tedavisinin nüks azaltmada en fazla yararlı olduğu hastalar, daha önce yalnız tamoksifenle tedavi edilmiş olan hastalardı (RR: 0.67; p<0.00001). Daha önce adjuvan tedavinin bir parçası olarak Aİ almış olan hastalarla, yalnız tamoksifen almış olan hastalar karşılaştırıldığında bu etki belirgin olarak görülmekteydi (RR: 0.81; p=0.00010)

Bu çalışmaların sonuçları bazı yüksek riskli hasta gruplarında adjuvan tedavide 5 yıldan uzun süreli Aİ tedavisinin HS ve diğer memede kanser riskini azaltmak açısından yararının olabileceğini göstermekle birlikte, daha iyi planlanmış ve uzun takip süreleri olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta seçimi önemlidir. Son 2018 NCCN kılavuzunda PMHRP hastaların adjuvan tedavisinde 5 yıl Aİ tedavisinden sonra +5 yıl Aİ tedavisi kategori 2A düzeyinde önerilmektedir.<sup>14</sup> Uzatılmış adjuvan tedavide gen testlerinin yeri daha sonraki bölümlerde kısaca özetlenmiştir.

Tablo 8: Aromataz İnhibitörleri; Adjuvan Tedavide 5 Yıldan Uzun Kullanılan Çalışmalar<sup>95-101</sup>

Çalışma	Hasta no	Çalışma grupları	Sonuç
<b>MA 17R</b>	1.918	4,5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisinden sonra, 4,5-6 yıl Aİ tedavisini tamamlamış olan hastalar tedavi bitiminden sonraki 2 yıl içinde (ortanca 6 ay) 5 yıl letrozol 2,5 mg/gün veya placebo kollarına randomize edildiler	5 yıllık HS <ul style="list-style-type: none"> <li>L: %95</li> <li>P: % 91</li> <li>p=0.01</li> </ul> GS <ul style="list-style-type: none"> <li>L: %93</li> <li>P: %94</li> <li>p=0.83</li> </ul> L kolunda diğer memede kanser riskinde azalma (HR:0.42; p=0.007; osteoporoz, kemik ağrıları ve kırık fazla)
<b>NSABP-B42</b>	3.966	5 yıl adjuvan Aİ veya tamoksifen tedavisinden sonra, 5 yıl letrozol 2,5 mg veya placebo kollarına randomize edildiler	HS ve GS farkı yok L kolunda uzak metastaz riski daha az (%3.9 vs %5.8; HR:0.72, p=0.03) L kolunda meme kansersiz aralık daha iyi; (%6.7 vs %10; HR:0.71,p=0.003)
<b>DATA</b>	1.912	2-3 yıl adjuvan tamoksifen 20 mg/gün uygulamasından sonra hastalar 6 yıl veya 3 yıl anastrozol 1mg/gün kollarına randomize edildiler	5 yıllık HS <ul style="list-style-type: none"> <li>6 yıl kolu % 83.1</li> <li>3 yıl kolu % 79.4</li> <li>HR: 0.79; p=0.066</li> </ul> 6 yıl kolunda yan etkiler daha fazla 6 yıl kolunda adjuvan KT alan hastalarda yarar
<b>IDEAL</b>	1.824	5 yıl adjuvan hormonal tedavisini tamamlamış olan hastalar 5 yıl veya 2,5 yıl, günde 2,5 mg letrozol kollarına randomize edildiler	HS <ul style="list-style-type: none"> <li>5 yıl %87.9</li> <li>2,5 yıl %88.4; HR:0.92</li> </ul> GS farkı yok; HR: 1.04 5 yıl kolunda ikinci primer meme kanseri daha az (HR: 0.39)
<b>SALSA (ABCSG 16)</b>	3.486	5 yıl adjuvan hormonal tedavisini tamamlamış olan hastalar, 2 yıl veya 5 yıl anastrozol kollarına randomize edildiler.	HS ve GS farkı yok: HS <ul style="list-style-type: none"> <li>2 yıl kolu %71.8</li> <li>5 yıl kolu %70.3</li> </ul> GS <ul style="list-style-type: none"> <li>2 yıl kolu %85.3</li> <li>5 yıl kolu %84.9</li> </ul> Kırıklar 5 yıl kolunda fazla (%6 vs %4.7)
<b>SOLE</b>	4.800	4-6 yıl adjuvan hormonal tedavisini tamamlamış olan hastalar 5 yıl sürekli veya 5 yıl intermittent (ilk 4 yıl 9 ay sürekli ilaç, 3 ay mola; 5. yıl sürekli) 2,5 mg/gün letrozol kollarına randomize edildiler	5 yıllık HS farkı yok <ul style="list-style-type: none"> <li>Sürekli L: %87.5</li> <li>Aralıklı L: %85.8 ; HR:1.08, p=0.31</li> </ul> GS farkı yok HR:0.85 Yan etkiler açısından fark yok
<b>AERAS (N-SAS-BC-05)</b>	1683	5 yıl anastrozole veya 2 yıl tamoksifen sonrası 3 yıl anastrozole almış olan hastalar; + 5 yıl anastrozole veya tedavisiz izlem kollarına randomize edildiler	5 yıllık HS <ul style="list-style-type: none"> <li>5 yıl kolu:%84.4</li> <li>10 yıl kolu: % 91.9</li> <li>HR: 0.548, p=0.0004</li> </ul> 5 yıllık UMS <ul style="list-style-type: none"> <li>5 yıl kolu: %94.3</li> <li>10 yıl kolu: %97.2</li> <li>HR: 0.514, P=0.0077</li> </ul> GS farkı yok

HS: Hastaliksız sağkalım; GS: Genel sağkalım; UMS: Uzak metastazsız sağkalım L: Letrozol; HR: Hazard Ratio

## Tamoksifen veya Aİ-Yan Etkiler

Tamoksifen ve Aİ genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. Etki mekanizmalarının farklılığı yanında yan etkileri de farklılıklar göstermektedir. Belli başlı yan etkiler kardiyovasküler sistem, kemikler, eklemler-kaslar ve jinekolojik organlarda görülmektedir.<sup>2,85,103-109</sup> Tamoksifen'in uzun dönem yan etkileri bilinmekle birlikte Aİ'lerin henüz tam bilinmemektedir. Aİ ile tedavide iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi daha fazla görülmektedir. Tamoksifen kardiyovasküler hastalık riskini azaltırken trigliseritlerin yükselmesine neden olabilmektedir. Tamoksifen alan hastalarda derin ven trombozu riski Aİ alan hastalardan %1-2 daha fazladır.<sup>85</sup> İnme riski açısından iki ilaç arasında fark olup olmadığı tam bilinmemektedir.<sup>85</sup>

Aİ osteoporoz ve kırık riskini artırmaktadır.<sup>85,104-109</sup> Aİ kullanılacak olan hastalarda tedavi öncesi KMD ölçümü yapılmalı ve yıllık olarak takip edilmelidir; gerektiğinde kemiği koruyacak tedaviler (kalsiyum-D vitamini ve bisfosfonat grubu ilaçlar) verilmelidir. Randomize klinik çalışmalar (Z-FAST ve ZO-FAST: "Zometa-Femara Adjuvan Synergy Trial" çalışmaları) profilaktik olarak kullanılan bisfosfonat tedavisinin kemik kaybını önlediğini göstermektedir.<sup>110-112</sup> Tamoksifen kemiğe östrojen gibi etki ederek postmenopozal hastalarda osteoporoz riskini azaltmaktadır.<sup>2</sup>

Aİ kas-iskelet/artralji sendromuna neden olmaktadır.<sup>85,104-109,113</sup> Bu sendrom diğer romatolojik hastalık bulguları olmaksızın simetrik eklem ve kas ağrıları, sabah tutukluğu, karpal-tünel sendromu bulguları ile karakterizedir. Artralji en sık olarak tedavinin ilk 6 ayı içinde görülmektedir ve hastaların yaklaşık %50'sinde bildirilmektedir.<sup>108</sup> Artralji %25 hastada önemli ölçüde olabilmektedir. Kontrendikasyon yoksa ağrının kontrolü için nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar veya siklooksijenaz-2 inhibitörü ilaçlar kullanılabilir. Vitamin-D replasmanının yararı tam olarak bilinmemektedir. Ağrılar, tüm tedbirlere rağmen; %1-2 hastada ilacı kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir; bu hastalarda tamoksifene geçilebilir. İlaç kesildikten 8-10 hafta sonra semptomlar kaybolmaktadır.<sup>85</sup>

Ateş basmaları, endometriyal kanser, benign endometriyal patolojiler (kanama,polip,hiperplazi), vajinal akıntı ve histerektomi gereksinimi tamoksifen alan hastalarda daha fazla görülmektedir.<sup>85,104-107</sup> Vajinal kuruluk,disparenü ve libido kaybı Aİ kullanan hastalarda daha fazla görülmektedir.<sup>104,107-109</sup> Vajinal kuruluk için su bazlı hormon içermeyen nemlendiriciler kullanılabilir; östrojen içeren vajinal nemlendirici ve tabletlerin kullanılması, vajenin kanlanması fazla bir organ olması nedeniyle ilacın yüksek oranda sistemik dolaşıma geçmesine neden olmaktadır, sakıncalıdır.<sup>114</sup> Bazı küçük çalışmalarda E-vitamini içeren vajinal supozituarların vajinal atrofinin önlenmesi açısından yararlı olabileceği belirtilmektedir.<sup>107</sup> 'Society of Gynecologists and Obstetricians' pelvik organların kanlanmasını artıracak bir yöntem olarak düzenli vajinal koital aktivite önermektedir. Vulvayı irrite eden ürünlerden kaçınılmalıdır. Tüm hastalara düzenli jinekolojik kontrol önerilmelidir. Beklenmedik bir vajinal kanama, lekelenme veya aşırı akıntı varlığında gecikilmeden jinekolojik kontrol yapılmalıdır.

Bu yan etkiler dışında kilo almaya meyil (özellikle karın ve kalça bölgesinde yağlanma), saç dökülmesi, cilt kuruluğu, ödem, hafıza kusurları-unutkanlık, mud değişiklikleri, karaciğer enzimlerinde yükselme bu tedavilerin ortak yan etkileridir. Eksemestan kullanan hastalarda ishal görülebilmektedir.<sup>108,109,115</sup>

**EBCTCG'nin 2015** yılında yayınladığı 31.920 PMHRP hastayı içeren Aİ versus tamoksifen (5 yıl tamoksifen vs 5 yıl Aİ; 2-3 yıl tamoksifen sonrası 5 yıla kadar Aİ vs 5 yıl tamoksifen; 5 yıl Aİ vs 2-3 yıl tamoksifen sonrası 5 yıla kadar Aİ) metaanalizinde, Aİ kolunda endometriyum kanseri tamoksifen kolundan daha az görülürken (10-yıllık insidans %0.4 vs %1.2; RR:0.33), kemik kırıkları tamoksifen kolundan daha fazlaydı (5-yıllık risk %8.2 vs %5.5; RR:1.42). Meme kanseri dışı ölümler açısından (tromboembolik, serebrovasküler ve kardiyak ölümler) gruplar arasında fark görülmedi.<sup>86</sup>

Tedavi seçimi; tümör özellikleri, hastanın ek sağlık sorunları-istekleri ve ilaç yan etkileri dikkate alınarak, hastaya gerekli bilgiler verilerek yapılmalıdır.

Bütün meme kanserli hastalara sağlıklı beslenmenin, düzenli fizik aktivitenin ve ideal kiloda olmanın yararları ve önemi anlatılmalıdır.<sup>116</sup> Bu kurallara uyulması yan etkilerin azalmasına ve hastalığın prognozunun olumlu yönde etkilenmesine yardımcı olacaktır.

## Endokrin Tedavi Seçimini Etkileyen ve Tedavi Süresini Belirleyen Prediktif Faktörler Var mıdır?

Endokrin tedavi yalnızca HR pozitif (ER ve/veya PR) hastalarda etkilidir. Erkek meme kanserlerinde adjuvan tedavide yalnız tamoksifen kullanılabilir; Aİ kullanılamaz, yeterli veri yoktur.<sup>2,85</sup>

ALN durumu, grade, Ki-67 proliferasyon skoru 11'in altı ve üstü) (BIG 1-98), HR ekspresyon seviyesi, HER-2 ekspresyonu (ATAC, BIG 1-98), PR etkisi (ATAC, BIG 198), 21 gen nüks skoru (ATAC çalışması), HOXB13 /IL17BR

(Homeobox 13 /İnterlökün17B reseptör) oranı (H/I) Breast cancer Index (BCI), 5 gen moleküler grade indeks (MGI) (ABCSG 8) Aİ çalışmalarında retrospektif olarak incelenmiştir.<sup>117-129</sup> Bu parametrelerin etkileri tedavi seçimi açısından net yönlendirici olamamıştır. Ancak BIG 1-98 çalışmasında Ki-67 >11 olan hastalarda HS açısından letrozol yararının daha belirgin olduğu (letrozol vs tamoksifen HR:0.53) görülmüştür. Yine yüksek grade, düşük HR seviyeleri, büyük tümör ve ALN metastazı olan hastalarda, tamoksifen tedavisi altında ilk 2-3 yılda metastaz riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu yüksek riskli hasta grubunda öncelikle Aİ kullanılması tercih edilebilir.<sup>62</sup>

Beden kitle indeksiyle (BKİ) tamoksifen veya Aİ etkisi açısından farklılık olup olmadığı 4 randomize çalışmada (postmenopozal hastalardaki ATAC, BIG 1-98, TEAM çalışmaları ve premenopozal hastalardaki ABCSG 12 çalışması) araştırılmıştır.<sup>130</sup> Postmenopozal hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, Aİ'lerin tamoksifene üstünlüğü tüm BKİ değerlerinde görülmekteydi. BKİ ile letrozol etkisi arasında fark görülmezken; anastrozol etkisi ince hastalarda daha belirgindi. ABCSG 8 çalışmasında ise premenopozal ve BKİ yüksek olan hastalarda prognoz, anastrozol kolunda tamoksifenden daha kötüydü.

ABCSG 6a çalışmasında 634 hastada BKİ ile uzatılmış Aİ tedavisi sonrasındaki prognoz açısından ilişki olup olmadığı retrospektif olarak araştırıldı.<sup>131</sup> Normal kilolu hastalarda uzatılmış anastrozol tedavisiyle hastalık nüksünün, uzatılmış tedavi almayanlara göre yarı yarıya azaldığı (HR:0.48; p=0.02) görüldü. Fazla kilolu ve obes hastalarda ise uzatılmış Aİ tedavisinin yararı gösterilemedi (HS açısından HR:0.93; p=0.68).

MA 17 çalışmasında uzatılmış adjuvan hormonal tedavi sonrası GS avantajı elde edilen hastalar yalnızca ALN pozitif olan hastalardır (HR:0.61; p=0.04). Daha sonra yapılan bir değerlendirmede ER ve PR birlikte pozitif olan hastalarda yararın daha da belirgin olduğu görülmüştür.<sup>122</sup>

ATAC çalışmasından alınan 940 hastanın değerlendirilmesinde, çok değişkenli analizlerde, 5-10. yıllar arasında prognozu belirleyen en önemli faktörlerin tümör çapı ve ALN durumu olduğu görülmüştür.<sup>123</sup> İngiltere'de yapılmış olan bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>63</sup> Beş yıl tamoksifen tedavisinden sonra remisyonda olan 1086 hastanın ortanca 10.5 yıl izlemi sonucunda N1 vs N0 hastalıkta relatif ölüm riskinin 3,1 kat (p=0.003) ve relatif nüks riskinin 1.7 kat (p=0.037) daha fazla olduğu belirlendi. Düşük grade'li ve ER seviyesi yüksek olan tümörlerde prognoz daha iyiydi.

Son bir meta-analizde (88 çalışma ve 62.923 hasta) ER pozitif erken evre meme kanserli ve 5 yıl adjuvan ET den sonra remisyonda olan ve tedavisiz izlenen hastaların 5-20. yıllar arasındaki seyri değerlendirilmiş ve geç nüksler üzerine tümör çapı (T) ve nodal durumun (N) etkisi değerlendirilmiştir.<sup>132</sup> Uzak metastaz riskinin T ve N durumuyla güçlü korelasyonunun olduğu görüldü. T ve N arttıkça metastaz riski artmaktaydı. Orijinal TN durumuna göre 5-20. yıllar arasında uzak metastaz riski %10 ila %41 arasında değişmekteydi. Tümör grade'i ve Ki-67 diğer önemli parametrelerdi. T1 N0 tümörlerde grade'ine göre %10 ila %17 arasında değişen (grade 1, 2, 3 sırasıyla %10; %13; %17) net uzak metastaz riski saptandı.

Histolojik tipler hormonal tedavi etkisi açısından ilişki var mıdır? BIG 1-98 çalışmasında tümörler, invazif lobular karsinoma (İLK) ve invazif duktal karsinoma (İDK) olmalarına ve, LA ve LB özelliklerine göre tamoksifen ve letrozol yararı açısından karşılaştırılmıştır.<sup>133</sup> İkibidokuzyüzyirmiüç hastanın ortanca 8.1 yıllık izlemi sonucunda, adjuvan letrozol yararının LB benzeri tümörlerde LA benzeri tümörlerden daha fazla olduğu (p=0.01) ve, İLK da İDK dan daha fazla olduğu (p=0.006) görülmüştür: İLK alt grubunda LA benzeri grupta letrozol tamoksifene göre hastalık nüksünü %66 oranında, LB benzeri grupta da %50 oranında azaltmaktadır. İDK alt grubunda letrozol LB benzeri tümörlerde hastalık nüksünü tamoksifene göre %35 oranında azaltmakla birlikte, LA benzeri tümörlerde tedavi kolları arasında fark görülmemektedir.

BIG 1-98 çalışmasının histolojik tipler açısından yapılan bir diğer alt-grup analizinde; tüm grupta letrozol tamoksifenden daha iyiyken, müsinöz veya tübüler/kripriform histolojilerde iki grup arasında fark saptanmadı.<sup>71</sup> Bu nadir histolojilerde tamoksifen uygun bir tedavi seçeneği olabilir

TransATAC (Translational arm of the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial) çalışmasında 21-gen recurrence score assay'in [OncoType DX RS (Recurrence Score)] uzak nüksleri belirlemede prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>124</sup> 1231 hastanın analizinde risk gruplarına göre (düşük:<18, orta:18-30 ve yüksek risk:>30) 9 yıldaki nüks olasılığı N0 hastalıkta sırasıyla %4, %12 ve %25; N+ hastalıkta sırasıyla %17, %28 ve %45 olarak bulunmuştur. Bu prognostik bilgi anastrozol ve tamoksifen kollarında benzerdir.

ET den sonraki 5-10. yıllar arasındaki seyri belirlemede OncoType DX RS, IHC4 ve PAM50 ROR (Risk Of Recurrence)'un yeri araştırılmıştır. PAM50 ROR skorun uzak metastaz riskini öngörmede (düşük veya yüksek risk) en güçlü moleküler prognostik faktör olduğu görülmüştür.<sup>123,126</sup>

BCI skor düşük olduğunda UMS oranı yüksektir, geç nüksler açısından prognostik değeri vardır.<sup>119</sup>

TransATAC ve ABCSG8 çalışmalarından 2137 hastayla yapılan diğer bir çalışmada da, 5-10. yıllardaki uzak nüksleri belirlemede PAM50 ROR skorun hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analizlerde önemli bir prognostik parametre olduğu yeniden gösterilmiştir.<sup>127</sup> 5-10. yıllar arasındaki uzak nüks riski PAM50 ROR skora göre düşük risk grubunda %5.7; orta risk grubunda %14.6 ve yüksek risk grubunda %29.3 olarak bulunmuştur.

ABCSG 6 ve ABCSG8 çalışmalarından 1702 PMHRP hastanın analizinde EndoPredict (EP) testinin de tek başına veya, nodal durum ve tümör çapı gibi klinik parametrelerle birlikte (EPclin) geç nükslerde düşük risk grubunu (10 yıllık izlemde %1.8 uzak nüks riski) belirlemede oldukça belirleyici olabildiği gösterilmiştir.<sup>129</sup>

OncoType DX, Mammprint, PAM50, BCI ve EP gen ekspresyon analizlerinin, sadece ET'den fayda görecekt hastaların seçiminde kullanılmaları önerilmektedir.<sup>128,132,134</sup>

Endokrin tedavi seçimini ve süresini (5 yıl veya 10 yıl veya 15 yıl) daha iyi belirleyebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son ASCO kılavuzu, nod pozitif hastalarda 10 yıl adjuvan ET yi, Aİ dahil olmak üzere, önermektedir.<sup>135</sup> Nod negatif hastalarda da prognostik risk faktörlerine göre 10 yıla kadar adjuvan ET düşünülmesi önerisini yapmaktadır. Uzatılmış tedavinin yararları (nüksler ve ikinci meme kanserlerinde azalma) ve beklenen yan etkiler (özellikle kemikle ilgili) hekim tarafından hastaya anlatılmalı, tedavinin uzatılması açısından ortak karar verilmesi teşvik edilmelidir.

**CYP2D6 izoenzimi** tamoksifeni aktif metaboliti olan endoksifene çeviren enzimdir. Tamoksifenin metabolitleri olan 4-hidroksi tamoksifen ve endoksifen, tamoksifenden 40-100 kat daha aktiftirler. Bu enzimde farmakogenetik farklılıklar (polimorfizm) sonucu enzim aktivitesi değişiklikler gösterebilmektedir ve tamoksifen metabolizması değişebilmektedir. CYP2D6 4 alleli değişiklikleri özellikle Kafkas ırkında sık görülmektedir ve azalmış enzim aktivitesiyle birlikte.<sup>62,85,136</sup> Bu konudaki çalışmalar henüz tam yeterli değildir ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle de endokrin tedavi (tamoksifen) planlanan hastalarda **enzim aktivitesinin rutin olarak çalışılması önerilmez**. Bazı ilaçlar, özellikle SSRI (Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri) grubu antidepresanlar (fluoksetin, paroksetin, sertralin gibi) ve sigara bıraktırma tedavisinde kullanılan bir antidepresan olan bupropion CYP2D6 enzimini inhibe etmektedirler (Tablo 9). Bu enzimi inhibe eden bir ilacı kullanması zorunlu (kinidin, amiodaron gibi) olan hastalarda tamoksifen kullanılmasından kaçınılmalıdır. Tamoksifen kullanan hastalarda da CYP2D6 inhibitörü etkisi olmayan alternatifler seçilmelidir. ASCO ve NCCN kılavuzlarında, tamoksifen önerilen hastalarda **CYP2D6 testinin yapılması**, çalışma verilerinin çelişkili olması nedeniyle **önerilmemektedir**.<sup>13,15,85</sup>

**Tablo 9:** Sık Kullanılan CYP2D6 İnhibitörleri<sup>85</sup>

<b>Kuvvetli İnhibitörler</b>	<b>Orta Kuvvette İnhibitörler</b>	<b>Zayıf İnhibitörler</b>
Bupropion	Duloksetin	Amiodaron
Fluoksetin	Terbinafin	Simetidin
	Sertralin	
Paroksetin		
Kinidin		
Sinakalset		

Maliyet açısından bakıldığında Aİ tamoksifen'den daha pahalıdır. Ancak yapılan maliyet-yarar analizleri Aİ'lerin maliyet-etkin olduğunu göstermektedir.<sup>137</sup>

Yaşam kalitesi açısından bakıldığında tamoksifen ve Aİ arasında belirgin farklılık olmadığı görülmektedir.<sup>85,109</sup>

## SONUÇ

ET erken evre opere meme kanserinin adjuvan tedavisinin çok önemli bir parçasıdır. ET için tek prediktif faktör HR (ER ve/veya PR) pozitifliğidir. Adjuvan ET seçimi hastanın menopoza durumuna göre yapılır.

**Pre-peri-menopozal hastalarda** standart adjuvan ET tamoksifen'in 20 mg/gün dozunda 5-10 yıl süreyle kullanılmasıdır. Son çalışmalar genç (özellikle <35 yaş), kemoterapi alması gerekli görülen yüksek riskli ve kemoterapi sonrası halen premenopozal olan hastalarda tek başına tamoksifenin yeterli olmadığını, OS ile tamoksifen veya Aİ kombinasyonunun hastalık nüksünü anlamlı oranda azalttığını ve sağkalımı anlamlı oranda uzattığını göstermektedir.

SOFT/TEXT çalışmalarının ortanca takip süreleri henüz 8 yıl olup, HR pozitif bir meme kanseri için kısadır ve uzatılmış adjuvan endokrin tedaviyle karşılaştırması yoktur. Uzun süreli takip sonuçları yan etkiler ve sağkalım açısından daha iyi aydınlanmamızı sağlayacaktır.

OS konusunda cevaplanmamış pek çok soru vardır:

- *LHRHa arasında fark var mıdır? Bire bir karşılaştıran çalışma yoktur*
- *LHRHa ne zaman başlanmalıdır? KT ile birlikte veya KT bitimi?*
- *Optimum kullanma süresi nedir? 2 yıl-5 yıl?*
- *OS sonrası over fonksiyonlarının geri dönmesinin sağkalıma etkisi var mıdır?*
- *Prediktif markır var mıdır? PR? HER-2?*

**Postmenopozal hastalarda** standart adjuvan endokrin tedavi tamoksifen veya Aİ'dir. Aİ endokrin tedavinin bir parçası olmalıdır (başlangıç, değiştirme, veya uzatılmış adjuvan); maksimum kullanma süresi 5 yıldır (hasta tamoksifen de almışsa toplam endokrin tedavi süresi 5-10 yıldır). Aİ'nin optimum kullanma süresi ve şekli henüz tam bilinmemekle birlikte son yapılan bazı çalışma verilerinden sonra 10 yıla kadar kullanılabilirler. Seçilmiş düşük riskli hastalarda, veya kas-iskelet sistemi veya kardiyovasküler sistemle ilgili ciddi sağlık sorunları olan hastalarda tamoksifen tek başına kullanılabilir.<sup>6,9-15,135</sup> Endokrin tedaviye, hasta KT de alacaksa, KT bittikten sonra başlanmalıdır. RT ile eş zamanlı kullanılmalarında sakınca yoktur.<sup>6,8,14</sup> Erkek meme kanserlerinde adjuvan ET ilacı tamoksifendir.<sup>6,9-15,135</sup>

İlaçların ideal kullanma sürelerini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Gen ekspresyon profillerinin tedavi seçimindeki önemi giderek artmaktadır.

Günümüzde önerilen adjuvan ET uygulamaları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Erken Evre Hormone Reseptör Pozitif Meme Kanserinde Menopoz Durumuna Göre Adjuvan Endokrin Tedavi Seçimi, Süresi ve Kanıt Düzeyleri (NCCN v.4 2018)<sup>14</sup>

Tanıda menopoz durumu	İlk Tedavi seçenekleri	İlk tedavi sonrası menopoz durumu	Tedavinin devamı
<b>Premenopozal</b>	Tamoksifen 5 yıl (kategori 1) ± OA veya OS (kategori 1)	Postmenopozal	Aİ 5 yıl (kategori 1) veya +5 yıl tamoksifen düşün (toplam 10 yıl)
	Aİ + OA veya OS (kategori1)	Premenopozal	+5 yıl tamoksifen düşün (toplam 10 yıl) veya Tedavisiz izlem  -----
<b>Postmenopozal</b>	Aİ 5 yıl (kategori 1) veya Aİ 2-3 yıl (kategori 1) veya Tamoksifen 2-3 yıl		Aİ +5 yıl düşün  Tamoksifen'le ET'yi 5 yıla tamamla (kategori1)  Aİ ile ET'yi 5 yıla tamamla, (kategori 1) veya Aİ'yi 5 yıla kadar kullan (kategori 2B)
	Tamoksifen 4,5-6 yıl		Aİ 5 yıl (kategori 1) veya Tamoksifen'i +5 yıl düşün, 10 yıla tamamla
	Aİ kullanması kontrendike olan, veya Aİ tolere edememiş veya Aİ kullanmak istemeyen hastalar		5 yıl tamoksifen (kategori 1) veya 10 yıla kadar tamoksifen düşün

OA: Ovaryan ablasyon; OS: Ovaryan supresyon; Aİ: Aromataz İnhibitörleri  
Kanıt düzeyi belirtilmemiş olanlar : Kategori 2A.

## KAYNAKLAR

1. [Ferlay J](#), [Soerjomataram J](#), [Dikshit R](#), [Eser S](#), [Mathers C](#), [Rebelo M](#), et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E86.
2. Harinhand-Herdt S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine Therapy for Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland III EM, eds. *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia 2009:pp.1263-85.
3. Beatson G. On the treatment of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;II:105-7.
4. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1962;18:387-414.
5. Elias AD, Bowles D, Kabos P. Adjuvant systemic Therapy. In: Jacobs L, Finlayson CA, eds. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Breast Cancer*. Expert Consult. Series Philadelphia :Saunders;2011.p.291-306.
6. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members. Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
7. Allison KH. Estrogen receptor expression in breast cancer: we can not ignore the shades of gray. *Am J Clin Pathol* 2008;130:853-54.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J & Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B & Senn H-J, Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
10. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Ilorca P, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl5):vii8-vii30.
11. Breast Cancer. In *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2011 National Comprehensive Cancer Network* 2011.
12. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhard M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
13. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v4.2018 (NCCN.org).
15. [Curigliano G](#), [Burstein HJ](#), [P Winer E](#), [Gnant M](#), [Dubsky P](#), [Loibl S](#), et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-12.
16. Furr BJ, Jordan VC. Tamoxifen pharmacology and clinical uses. *Pharmacol Ther* 1984;25:127-205.
17. Robert NJ. Clinical efficacy of tamoxifen. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(2 suppl 1):15-20.
18. Consensus Conference. Adjuvant Chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985;254:3461-63.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
20. Al-Baini KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine responsive, node positive breast cancer. a phase III, open label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055-63.

21. Oksuzoglu B, Guler N. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:79
22. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-90.
23. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP: Scottish adjuvant tamoxifen trial: A randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:456-62.
24. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph-node positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1828-33.
25. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, RAÍna V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
26. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:Abst 5.
27. Jankowitz RC, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer: How long is enough? *Oncology* 2013;27:1-4.
28. Baumann CK, Castiglione-Gersch M. Estrogen receptor modulators and down regulators. optimal use in postmenopausal women with breast cancer *Drugs* 2007;67:2335-53.
29. Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004;15:1749-59.
30. Boyd S. On oophorectomy in the treatment of cancer. *BMJ* 1897;2:890-6.
31. Paterson R, Russell MH. Clinical trials in malignant disease. 2. Breast cancer: value of irradiation of the ovaries. *J Faculty Radiologist* 1959;10:130-3.
32. Nissen-Meyer R. Castration as part of the primary treatment for operable female breast cancer. *Acta Radiologica* 1965;(suppl 249).
33. Clarke MJ. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case reports to Cochrane review. *BMJ* 1998;317:1246-48.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
36. Walshe JM, Denduluri N, SwAín SM: Amenorrhoea in premenopausal women after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5769-79.
37. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amorosa D, Balestrero M, D Matteis A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer. Results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337-42.
38. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R et al. Combined tamoxifen and luteinising-hormone-releasing hormone agonists (LHRHa) versus LHRHa alone in premenopausal advanced breast cancer: A metaanalysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;92:343-53.
39. Sanchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. *Clin Transl Oncol* 2007;9:369-74.
40. Schmid P, Untch M, Kosse V, Bondar G, Vassilijef L, Tarutinov V, et al. Leuprorelin acetate every 3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The TABLE study. *J Clin Oncol* 2007;25:2509-15.



41. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, et al. Survival analysis from the ZEBRA study. Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-17.
42. Davidson NE, O'Neil AM, Vukov AM, Osborne CK, White DR, Abeloff MD. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor positive breast cancer: result from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-82.
43. Castiglione-Gertsch M, O'Neil A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: A randomized trial. (International Breast Cancer Study Group). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
44. Baum M, Hackshaw A, Rutqvist HJ, Formander T, Nordenskjöld B, Nicolucci A and Sainbury R. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42:895-904.
45. Hubalek M, Brandner C, Marth C. Adjuvant endocrine therapy of premenopausal women with early breast cancer: an overview. *Wien Med Wochenschr* 2010;160/7-8:167-73.
46. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
47. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women (Review) The Cochrane Collaboration Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD004562. Review (s1-33).
48. Tewaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3948-58.
49. Francis P, Fleming G, Nasi ML, Pagani O, Perez E, Walley B, et al. Tailored treatment investigations for premenopausal women with endocrine responsive (ER+ and/or PGR+) breast cancer. The SOFT, TEXT, PERCHE trials. *Breast* 2003;12(suppl 1):s44.abst 104
50. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus Zoledronic Acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.
51. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313-20.
52. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-18.
53. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-46.
54. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016;34:2221-31.
55. Glassman D, Hignett S, Rehman S, Linforth R, Salbah M. Adjuvant endocrine therapy for hormone-positive breast cancer, focusing on ovarian suppression and extended treatment: An update. *Anticancer Res* 2017;37:5329-41.
56. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 2016;34:1684-71.

57. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122-37.(+appendix)
58. Regan MM, Walley BA, Francis PA, Fleming GF, Lang I, Gomez HL, et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analyses of TEXT and SOFT. *Ann Oncol* 2017;28:2225-32.
59. Cheung KL, Agrawal A, Folked E, Dowsett M, Robertson JF, Winterbottom L Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in premenopausal women. *Eur J Cancer* 2010;46:2936-42.
60. Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2008;15:278-90.
61. Rugo HS. The importance of distant metastases in hormone-sensitive breast cancer. *The Breast* 2008;17:3-8.
62. Kennecke HF, McArthur H, Olivotto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2008;112:1437-44.
63. [Kennecke HF](#), [Olivotto IA](#), [Speers C](#), [Norris B](#), [Chia SK](#), [Bryce C](#), [Gelmon KA](#). Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 2007;18:45-51.
64. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T. Anastrozole alone and 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;359:2131-39.
65. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar AU, Tobias JS, Baum M. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
66. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncol* 2010;11: 1135-41.
67. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Breast International Group (BIG)1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
68. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac A, Forbes JF, 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;25:486-92.
69. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median. *The Lancet Oncol* 2011; 12:1101-108.
70. Chirgwin J, Smith I, Price KN, Thürlimann B, Ejlertsen B, Bonnefoi H, et al. The advantage of letrozole over tamoxifen in the BIG 1-98 trial is consistent in younger postmenopausal women and in those with chemotherapy-induced menopause. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:295-306.
71. Munzone E, Giobbie-Hurder A, Gusterson A, Mallon E, Viale G, Thürlimann B, et al. Outcomes of special histotypes of breast cancer after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the monotherapy cohort of the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2015;26:2442-49.
72. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburger A, Rae D, Vannetzel J, Paridaens R, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(2 suppl1):Abstract 15.
73. van de Velde CJH, Rea D, Seynaeva C, Putter H, Hasenburger A, Jones S, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-31.

74. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Phil M, Parideans R, Jassem J, 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;350:1081-92.
75. Morden JP, Alvarez I, Bertelli G, Coates AS, Coleman R, Fallowfield L, et al. Long-term follow-up of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol* 2017;35: 2507-14.
76. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S, et al. Phase III randomized study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: NSAS-BC03 study. *Breast Cancer res Treat* 2010;121:379-87.
77. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Pöstbelger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and Anastrozole As a Sequencing Strategy: A Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;7:722-28.
78. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen combined results of ABCSG 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
79. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer, after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2664-70.
80. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
81. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Poriglia M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2013;49: 1546-54.
82. Derks MGM, Blok EJ, Seynaeve C, Nortier JWR, Kranenbarg EMK, Liefers GJ, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2017;18:1211-20.
83. BIG 1-98 Collaborative Group: Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-76.
84. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-18.
85. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3784-96.
86. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level metaanalysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341-52.
87. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27: a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1398-404.
88. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntly K, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1041-48.
89. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v1.2014 (NCCN.org).
90. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.

91. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Muss HB, Piccart MJ, 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;97:1262-71
92. Cianfrocco M. Overcoming recurrence risk: extended adjuvant endocrine therapy. *Clin Breast Cancer* 2008;8:493-500.
93. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-53.
94. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham L, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): Intent to treat analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-71.
95. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-19.
96. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. A randomized double-blinded, placebo controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant therapy with an aromatase inhibitor (AI): results from NRG Oncology/NSABP B-42. San Antonio Breast Cancer Symposium 2016;TX, abstract S1-05.
97. Tjan-Heijnen VC, Van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncol* 2017;18:1502-11.
98. [Blok EJ](#), [Kroep JR](#), [Meershoek-Klein Kranenbarg E](#), [Duijm-de Carpentier M](#), [Putter H](#), [van den Bosch J](#), et al. Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy: results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(1). doi: 10.1093/jnci/djx134
99. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin JH, Aebi SP, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2018;19:127-38.
100. Gnant M, Steger G, Greil R, et al: A prospective, randomized, multi-center, phase-III trial of additional 2 years of anastrozole versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy—Results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. SABCS 2017; [Abstract GS<sub>3</sub>-01](#).
101. Ohtani S, et al. A prospective randomized multicenter, open-label, phase III trial of extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy for 10 years. Results from 1697 postmenopausal women in the N-SAS BC 05 trial: Arimidex Extended Adjuvant Randomized Study (AERAS). SABCS 2018: Abst GS<sub>3</sub>-04.
102. Gray R, et al. Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: A meta-analysis of 22,192 women in 11 randomized trials. SABCS 2018; Abst GS<sub>3</sub>-03.
103. Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine therapy for early breast cancer: Updated review. *Ochsner Journal* 2017;17:405-11.
104. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:(suppl 8):viii26-viii35.
105. Janni W, Hepp P: Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat Rev* 2010;36:249-61.
106. Monnier A. Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(suppl 8):viii36-viii44.
107. Hong S, Didwania A, Olopade O, Ganschow P. The expanding use of third-generation aromatase inhibitors: what the general internist needs to know. *J Gen Intern Med* 24(suppl 2):383-88.
108. Abdulhaq H, Geyer C. Safety of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008;31:595-605.

109. Goss PE. Evaluating long-term safety of aromatase inhibitors. *Postgraduate Institute of Medicine and Clinical Care Options Oncology* 2008;1-21.
110. Brufsky A, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST Study 36 month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009;9:77-85.
111. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole:ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001-10.
112. Brufsky AM. Zoledronic acid for cancer therapy-induced and postmenopausal bone loss. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1013-28.
113. Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M, Dale S, Jackisch C, Merkel D, et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: Clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev* 2008;34:275-82.
114. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contrAindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-87.
115. Colleoni M, Hurder G. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 7):vii107-vii111.
116. Voskuil DW, van Nes JGH, Junggeburst JMC, van de Velde CJH, van Leeuwen FE, de Haes JCM. MAintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2010;21:2094-101.
117. Viale G, Giobbio-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Ki-67 Labeling Index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen With Letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
118. Goetz M, Ames M, Gnant M, et al. Pharmacogenetic (CYP2D6) and gene expression profiles (HOXB13/IL17BR) and molecular grade index for prediction of adjuvant endocrine therapy benefit in the ABCSG 8 trial. *Cancer Res* 2009;69(suppl 2):Abstract 57.
119. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al. Breast cancer index identifies early stage oestrogen receptor positive breast cancer patients at risk for early and late distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013;19:4196-205.
120. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of the late distant recurrence in patients with estrogen receptor positive breast cancer: a prospective comparison of the breast cancer index (BCI) assay, 21 gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *The Lancet Oncol* 2013;14:1067-76.
121. Smith I, Yeo B, Schiavon G. The optimal duration and selection of adjuvant endocrine therapy for breast cancer: How long is enough? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;e16-24.
122. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Efficacy of Letrozole Extended Adjuvant Therapy According to Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status of the Primary Tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA 17. *J Clin Oncol* 2007;25:2006-11.
123. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, [Lopez-Knowles E](#), [Ferree S](#), [Cowens JW](#), [Cuzick J](#). Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1504-11.
124. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.

125. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, [Wale C](#), [Salter J](#), [Quinn E](#), et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273-4278.
126. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, [Sidhu K](#), [Dunbier AK](#), [Cowens JW](#), et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2783-90.
127. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsy P, et al. Prediction of Late Distant Recurrence After 5 Years of Endocrine Treatment: A Combined Analysis of Patients From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials Using the PAM50 Risk of Recurrence Score. *J Clin Oncol* 2014;33:916-22.
128. Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of clinical studies using the 21-gene assay. *Oncologist* 2010;15:447-56
129. Dubsy P, Brase JC, Jakezs R, [Rudas M](#), [Singer CF](#), [Greil R](#), et al. The Endopredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959-64.
130. **Goodwin PJ. Obesity and endocrine therapy: host factors and breast cancer outcome. *Breast* 2013;22(suppl 2):44-7.**
131. Gnant M, Pfeiler G, Sto ger H, Mlineritsch B, Fitzal F, Balic M, et al on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvan endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *BJC* 2013;109:589-96.
132. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836-46.
133. Filho OM, GH Anita, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2772-79.
134. Güler EN. Gene expression profiling in breast cancer and its effect on therapy selection in early-stage breast cancer. *Eur J Breast Health* 2017;13:168-74.
135. Burnstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvan endocrine therapy for women with hormonereceptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2019;37:423-38.
136. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvan tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:113-21.
137. Jang S, Chae YK, Haddad T, MajhAil NS. Conflict of interest in economic analyses of aromatase inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res treat* 2010;121:273-79.

#### **Kısaltmalar:**

Aİ: Aromataz inhibitörleri

ALN: Aksiller lenf nodu

BIG: Breast International Group

BKİ: Beden kitle indeksi

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ER: Östrojen reseptör

GS: Genel sağkalım

HR: Hormon reseptör

HR: Hazard Ratio

HS: Hastaliksız sağkalım

IBCSG: International Breast Cancer Study Group

LA: Luminal A

LB: Luminal B

LHRHa: Luteinizan hormon releasing hormon analogları

MKBÖ: Meme kanserine bağlı ölüm

MKS: Meme kansersiz sağkalım

NS: Nükssüz sağkalım

PR: Progesteron reseptör

RR: Rekürrens risk; relative risk

OA: Ovaryan ablasyon

OS: Ovaryan supresyon

UMKGS: Uzak metastaza kadar geçen süre

UMS: Uzak metastazsız sağkalım

UNKGS: Uzak nükse kadar geçen süre