

HORMÔNIOTERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM ESTÁDIOS INICIAIS

Ana Laura Carvalho Almeida¹
Guilherme Nassif Corrêa¹
Luiza Cividanes Homs¹
Mariana Lima Silva¹
Mariana Silveira Abadia¹
Roberson Guimarães²

Resumo

O câncer de mama é o segundo mais prevalente entre as mulheres brasileiras. Sua fisiopatologia está relacionada com a arquitetura da célula tumoral, como por exemplo, o tipo de receptor hormonal expresso. Nesse contexto, a terapia hormonal adjuvante vem apresentando bons resultados no tratamento do câncer de mama estrogênio positivo. Comparar os diferentes tipos de hormonioterapia adjuvante no câncer de mama estrogênio positivo em estádios iniciais. Trata-se de uma revisão de integrativa de literatura com buscas nas bases de dados Pubmed e Lilacs, a partir dos descritores indexados no DECS: endocrine therapy; aromatase inhibitor; tamoxifen; adjuvant therapy; breast cancer. Foram incluídos trabalhos de 1989 a 2018 e artigos relevantes para essa revisão. Ao total, foram incluídos nesta revisão 23 artigos. Foram encontrados 3 grupos de hormonioterapia adjuvante: uso de moduladores do estrogênio, inibidores da aromatase (IA) e supressão da função ovariana. Os moduladores do estrogênio foram representados pelo tamoxifeno. Seu tratamento apresenta bons resultados para o paciente por diminuir a morbimortalidade, mas foram relatados efeitos adversos danosos ao paciente, como episódios tromboembólicos e íntima relação com o desenvolvimento de câncer de endométrio. Já os inibidores da aromatase foram relacionados a melhores taxas de sobrevida sem a doença, além de melhora na qualidade de vida por menores efeitos adversos. A supressão ovariana, por sua vez, foi uma intervenção associada aos outros 2 grupos, de maneira que a associação entre IA e supressão ovariana obtiveram os melhores resultados em relação ao placebo e tamoxifeno nos critérios de sobrevida sem a doença e qualidade de vida. A hormonioterapia sofreu mudanças com a melhora da qualidade dos medicamentos, resultando em melhor prognóstico, seja na vida do paciente, seja na evolução da patologia. Entretanto, o médico deve conhecer as singularidades de cada paciente e escolher a intervenção mais adequada para cada processo saúde-doença de cada paciente.

Palavras-chave: Câncer de mama. Receptor de estrogênio positivo. Hormonioterapia adjuvante.

ADJUVANT HORMONIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN INITIAL STUDIES

Abstract

Breast cancer is the second most prevalent among Brazilian women. Its pathophysiology is related to the architecture of the tumor cell, such as the type of hormone receptor expressed. In this context, adjuvant hormone therapy has been showing good results in the treatment of estrogen-positive breast cancer. Compare the different types of adjuvant hormone therapy in early estrogen-positive breast cancer. This is an integrative literature review with searches in the Pubmed and Lilacs databases, from the descriptors indexed in DECS: endocrine therapy; aromatase inhibitor; tamoxifen; adjuvant therapy; breast cancer Papers from 1989 to 2018 and articles relevant to this review were included. In total, 23 articles were included in this review. Three groups of adjuvant hormone therapy were found: use of estrogen modulators, aromatase inhibitors (AI) and suppression of ovarian function. Estrogen modulators were represented by tamoxifen. Its treatment presents good results for the patient by decreasing morbimortality, but harmful adverse effects to the patient have been reported, such as thromboembolic episodes and intima relationship with the development of endometrial cancer. In contrast, aromatase inhibitors were related to better survival rates without the disease, as well as improved quality of life due to lower adverse effects. Ovarian suppression, in turn, was an intervention associated with the other 2 groups, so that the association between AI and ovarian suppression obtained the best results in relation to placebo and tamoxifen in the survival criteria without the disease and quality of life. The hormone therapy has undergone changes with the improvement of the quality of the drugs, resulting in a better prognosis, both in the life of the patient and in the evolution of the pathology. However, the doctor must know the singularities of each patient and choose the most appropriate intervention for each health-disease process of each patient.

Keywords: Breast cancer. Estrogen receptor positive. Adjuvant hormone therapy.

1. Introdução

O câncer de mama (CA de mama) é o tipo de câncer mais prevalente entre as mulheres, com exceção do câncer de pele não-melanoma. Sua incidência cresce significativamente a partir dos 35 anos de idade e a estimativa de novos casos da doença para o ano de 2018 no Brasil é de 59.700 (INCA, 2018). Apesar desses dados, nas últimas décadas se observou uma redução na mortalidade decorrente do CA de mama. Acredita-se que esse declínio se deve, em parte, aos avanços nas terapias adjuvantes, dentre elas a hormonioterapia. (TREMONT; LU; COLE, 2017).

Os hormônios esteroidais produzidos pelos ovários são os principais agentes reguladores do crescimento e diferenciação do tecido mamário, exercendo sua função por meio da ligação com receptores celulares para estrogênio e progesterona presentes na mama. Algumas neoplasias malignas de mama apresentam tais receptores hormonais em suas células tumorais, de modo que seu crescimento e desenvolvimento parecem depender de hormônios esteroides, principalmente do estrogênio. Assim, determinar a expressão dos receptores de estrogênio na mama é essencial para definir a sensibilidade do tumor à hormonioterapia, sendo responsivo quando há expressividade dos receptores hormonais esteroidais (HARRIS et al. 2014).

Além de definir a expressão de receptores hormonais, é importante também avaliar o status menstrual da paciente, visto que a eficácia da abordagem escolhida para o tratamento varia de acordo com essa condição. Na pré-menopausa, a escolha da terapia deve levar em consideração a origem da produção do estrogênio, ou seja, periférica e ovariana. Por outro lado, na pós-menopausa prevalece a produção periférica de estrôgenio (LIEDKE, 2006).

Dessa forma, as terapias hormonais adjuvantes têm sido bastante utilizadas tanto para tratamento quanto para a prevenção de recidivas após o diagnóstico precoce e ressecção do tumor em mulheres com câncer de mama receptor estrogênio-positivo (ER positivo) em estádios iniciais (HARRIS et al, 2014).

A relação do estrogênio com o câncer de mama foi verificada pela primeira vez por George T. Beatson em 1896 que, observando o papel da lactação em mamíferos após a remoção dos ovários, sugeriu uma relação entre a mama e a gônada. Dois anos depois, com evidências mais concretas, Beatson realizou a primeira ooforectomia em uma paciente com CA de mama internada no Hospital do Câncer de Glasgow. Após a cirurgia, observou-se não apenas a nítida regressão do tumor mamário, como também uma melhora significativa no estado geral da paciente (BEATSON, 1896). Esse evento foi a base para continuar os estudos mais precisos sobre a hormonioterapia no câncer de mama.

Nesse sentido, dentre os diferentes tipos de hormonioterapia adjuvante para o câncer de mama, destacam-se o tamoxifeno, os inibidores de aromatase (IA) e a supressão de função ovariana (LIEDKE, 2006).

O tamoxifeno é um não-esteróide antiestrogênico aprovado na década de 70, que atua por meio da ligação aos receptores hormonais de estrogênio na mama, impedindo, assim, a associação destes com o estradiol (HARRIS, 2014).

Além disso, no período pós-menopáusic o estrogênio é predominantemente sintetizado de fontes não glandulares através da enzima aromatase. Dessa forma, o bloqueio da enzima tem sido amplamente explorada como tratamento através dos inibidores de aromatase (TREMONT; LU; COLE, 2017).

Já a supressão de função ovariana (SFO) foi uma das primeiras alternativas de terapia adjuvante no tratamento de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, praticada ainda no século XIX. Objetivando a diminuição da produção de estrogênio pelas gônadas femininas, duas abordagens principais são utilizadas: a ablação ovariana, feita por meio do método cirúrgico de ooforectomia ou por radiação ovariana, e o uso de agonistas do hormônio hipotalâmico GnRH. (MATHEW; DAVIDSON, 2015).

Diante do exposto, esse estudo buscou comparar os diferentes tipos de hormonioterapia adjuvante no câncer de mama estrogênio-positivo em estádios iniciais.

2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura na qual foram realizadas buscas nos bancos de dados do PubMed e da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: endocrine therapy; aromatase inhibitor; tamoxifen; adjuvant therapy; breast cancer, termos estes que constam na plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: publicações nas línguas inglesa e portuguesa, com relevância temática para esta revisão, e indexados nos referidos bancos de dados entre os anos de 1989 e 2018.

Foram selecionados 31 artigos, dos quais 24 se adequaram aos critérios previamente estabelecidos. Entre estes, foi utilizado um artigo base de 1896 produzido por George Beatson, referência no assunto abordado. A análise dos artigos selecionados possibilitou a seleção de informações que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho com base na questão norteadora: “Qual a vantagem dos diferentes tipos de hormonioterapia adjuvante no tratamento de câncer de mama em estádios iniciais, a depender do estado reprodutivo?”.

Também foi utilizado o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) como fonte de dados estatísticos para o estudo, além do livro *Diseases of the Breast* de Jay Harris para embasamento teórico.

3. Resultados

Esta revisão dividiu os resultados de acordo com as abordagens analisadas (tamoxifeno, supressão ovariana e inibidor de aromatase) e levou em conta alguns fatores, como: recorrência do câncer, mortalidade, estado reprodutivo, efeitos colaterais e período no qual apresenta mais eficiência.

3.1 Tamoxifeno

Os moduladores de estrogênio são conhecidos por disputar o receptor da célula tumoral com o estrogênio circulante na corrente sanguínea, dificultando a ligação do hormônio esteroide ao receptor. Esse grupo de medicamentos é representado pelo tamoxifeno, um complexo nãoesteroide com amplo espectro farmacológico, homologado no Brasil para tratamento hormonal adjuvante em 2001 (ANVISA, 2018).

Neste contexto, a pesquisa de FISHER et al. (1989) analisou o tratamento com o tamoxifeno por 4 anos e seus resultados mostraram que as pacientes que receberam tal medicamento tiveram 75% mais chance de permanecer sem o câncer em comparação às que receberam placebo. Já os estudos de BIG (2005) e EBCTCG (1998), que observaram o uso do tamoxifeno por 5 anos, concluíram que a terapia nessa duração diminuiu em 47% o risco de recidiva e em 26% o risco de morte em paciente com câncer de mama ER positivo.

Em outros ensaios clínicos foi averiguado o uso prolongado do tamoxifeno por 10 anos, destacando-se o ensaio aTTom (MATHEW; DAVIDSON, 2015; PEDDI et al, 2018) e ATLAS (DAVIES et al, 2013). Este último consistiu em um ensaio clínico randomizado com mulheres (n=12.894) que já receberam tratamento com tamoxifeno por 5 anos, sendo realocados em 2 grupos: placebo por 5 anos e continuação por mais 5 anos com tamoxifeno.

As conclusões do estudo ATLAS somam-se a outras referências encontradas nesta revisão. Tanto a recorrência quanto a mortalidade do câncer de mama ER+ foram menores no tratamento prolongado por mais 5 anos com tamoxifeno, segundo DAVIES et al. (2013) e FRANCIS et al. (2013), em relação ao grupo controle. Ainda, o tratamento com tempo inferior a 5 anos não apresenta benefícios evidentes, além de mulheres acima de 35 anos apresentam menores chances de recorrência (MATHEW; DAVIDSON, 2015).

O uso prolongado de tamoxifeno está relacionado a efeitos colaterais danosos a saúde do paciente. Um desses efeitos foi o desenvolvimento do câncer de endométrio encontrado por GOSS

et al. (2013) e PEDDI et al. (2018), tanto em mulheres que permaneceram com o tratamento, quanto nas que cessaram. Foram relatados, também, eventos tromboembólicos nos estudos de FISHER et al. (1989) e PEDDI et al. (2018) em pacientes com terapia prolongada por mais de 5 anos, situação que desencorajou o uso prolongado sozinho. Fisher et al. (1989) destacou que mulheres mais jovens que receberam tamoxifeno tiveram mais ondas de calor, descargas vaginais e menstruação irregular. Por outro lado, Goss et al. (2003) concluiu que devido ao seu mecanismo farmacológico, o tamoxifeno demonstrou promover proteção não apenas contra fraturas, mas também contra a hipercolesterolemia.

Quanto aos fatores prognósticos relacionados à monoterapia de tamoxifeno, o estatus tumoral e nodal foi considerado importante tanto nos 5 anos de terapia quanto nos 15 anos subsequentes ao uso do medicamento. Já o estatus de receptores de progesterona na mama foi um fator prognóstico independente durante os 5 primeiros anos de uso de tamoxifeno (EBCTCG, 2018).

Ainda acerca do uso adjuvante do tamoxifeno, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2011) também averiguou que a medida do status de ER no tumor primário foi a única característica preditiva na eficácia do tamoxifeno. Em mulheres com baixas medidas de receptores estrogênicos, o tamoxifeno não reduziu substancialmente a taxa de recorrência, além de não reduzir a taxa de câncer colateral.

3.2 Inibidores de Aromatase

Os inibidores de aromatase são medicamentos que bloqueiam a síntese periférica de estrogênio pela glândula adrenal, levando ao bloqueio de cerca de 98% do estrogênio em mulheres pós-menopáusicas. Tais medicamentos atuam sobre o mecanismo enzimático de produção esteroidal, inibindo a ação da enzima aromatase, sendo representados, por exemplo, pelo letrozol e anastrozol (AZMAN, 2018). Assim, devido ao modo como essa classe de medicamentos age no organismo feminino, eles não possuem efeito algum em mulheres na pré menopausa, que apresentam produção ovariana de estrogênio (LIEDKE, 2006).

Comparando o uso de tamoxifeno com a terapia de inibidor de aromatase, o estudo de EBCTCG (2015) conclui que enquanto o tamoxifeno reduz o risco de recorrência do câncer de mama em cerca de metade nos 5 primeiros anos de tratamento, o uso de um inibidor de aromatase reduz em cerca de dois terços. Além disso, a taxa de mortalidade é reduzida em 30% na primeira década com tamoxifeno em comparação com um inibidor de aromatase, o qual reduz em 40%. Isso demonstra que o uso do inibidor de aromatase proporciona melhor prognóstico em relação à recorrência e mortalidade do CA de mama se comparado ao tamoxifeno nas mulheres menopausadas.

Além disso, RYDÉN et al. (2016), por meio de uma metanálise, constatou que os inibidores de aromatase comparados ao tamoxifeno no tratamento por 5 anos melhoraram a taxa de sobrevivência sem a doença, com um benefício absoluto de 3%. Logo, o IA, de maneira geral, apresenta mais benefícios para a paciente em menopausa se comparado ao tamoxifeno.

O principal ensaio clínico envolvendo o uso prolongado dos IAs é o ensaio MA17. Nele, foram randomizados 5187 pacientes, previamente tratados por 5 anos com tamoxifeno, em 2 grupos: placebo e tratamento continuado com letrozol, ambos por mais 5 anos. Foi comprovado uma melhora absoluta de 6% em 4 anos nas taxas de sobrevivência pelo uso de letrozol, favorecendo seu uso comparado ao placebo. O mesmo benefício foi visto em mulheres que estavam na pré-menopausa durante o início do tratamento com tamoxifeno mas que se tornaram menopausadas durante a administração do medicamento (LUCARELLI et al, 2013). Os resultados apresentados no ensaio MA17 também foram observados no ensaio NSABP B33. As conclusões de ambos os ensaios promovem uma alternativa para terapia adjuvante estendida para pacientes na pré ou perimenopausa no início do uso do tamoxifeno e que depois tornaram-se menopausadas. É uma medida atrativa caso esteja claro que a mulher realmente entrará na menopausa antes da terapia com IA começar.

Goss et al. (2016), por meio de um estudo duplo-cego randomizado com grupo controle de placebo, analisou o uso estendido de letrozol após 5 anos de monoterapia com tamoxifeno. Foi observado uma sobrevivência em 5 anos sem a doença de 95% com letrozol e 91% com placebo. Também foram constatados eventos tóxicos nos ossos, que foram mais comuns nos pacientes com uso de letrozol, sendo que em ambos os grupos 86,1% dos pacientes fizeram uso de suplemento de cálcio e 84,5% fizeram uso da suplementação de vitamina D. Já em Goss et al. (2013) foram observados efeitos adversos relacionados ao uso de letrozol após 5 anos do uso de tamoxifeno, tais como fogaços, artrite, artralgia e mialgia, porém foi ressaltado que nessas mulheres foi observada pouca recorrência de sangramento vaginal.

Apesar da maior incidência de lesões esqueléticas e eventos cardíacos, os resultados do uso de letrozol foram mais significativamente positivos no tratamento de câncer de mama metastático em comparação com a terapia com tamoxifeno. Além disso, apresentaram melhores resultados quando se diz respeito ao risco de recorrência, especialmente à distância (BIG, 2005).

No estudo de MATHEW; DAVIDSON (2015), os inibidores de aromatase são recomendados para mulheres na pós-menopausa, uma vez que a seletividade da aromatase ainda não é específica para a célula cancerígena e a sua interação com o organismo na inibição enzimática periférica e central possui mais eficiência nessas mulheres, com uma melhora absoluta de 6% em 4 anos e redução de 39% na mortalidade, em relação ao placebo.

Dentro deste contexto, BLOCK et al. (2009) avaliou a duração ideal do prolongamento da terapia hormonal com inibidores de aromatase, em específico o letrozol, após o tratamento inicial de 5 anos, levando em consideração a eficiência e efeitos colaterais. Neste estudo foi relatado que prolongar a terapia por apenas 2 anos e meio é mais benéfico em relação à extensão por 5 anos, concluindo assim que a duração ideal da terapia com essa classe de medicamento é de no máximo 7 anos e meio. BLOCK também afirma que os benefícios proporcionados pela terapia estendida por 5 anos se dá somente em relação à ocorrência de outras malignidades primárias da mama, ou seja, é apenas uma prevenção secundária que não traz benefícios à recidivas e sobrevida do câncer de mama prévio, informação está igualmente constatada pelo estudo MA17.

Já o estudo de TJAN-HEIJNEN et al. (2017), também avaliando a hormonioterapia adjuvante estendida com inibidor de aromatase após terapia de 5 anos com tamoxifeno, concluiu que não houve diferença significativa de incidência nos grupos que utilizaram anastrozol, outro tipo de IA, por 3 ou 6 anos. Entretanto, a ocorrência de artralgia, mialgia e osteoporose foi maior no uso por 6 anos em comparação à terapia de 3 anos.

Porventura, sua interação enzimática provocou consequências diretas na saúde da paciente. No mesmo ensaio, o MA17, observou-se piora nos sintomas vasomotores da menopausa, manifestações de artralgia e mialgia, além de aumentar o risco de osteoporose (GOSS et al 2016; MATHEW et al, 2015; PEDDI et al 2018). Focando especificamente no risco de osteoporose, a terapia estendida necessitou de reposição de alguns minerais, como o cálcio (GOSS et al, 2016).

3.3 Supressão da Função Ovariana

Existem três diferentes métodos de suprimir a produção de estrogênio ovariano em tratamento de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, sendo eles: ooforectomia, irradiação ovariana e medicamentos agonistas do GnRH (HARRIS et al. 2014).

Neste contexto, GLASSMAN et al. (2017) trouxe informações relevantes acerca de dois estudos clínicos envolvendo a supressão da função ovariana (SFO) em mulheres com câncer de mama ER+. O estudo SOFT teve por objetivo comparar a eficácia da SFO combinada com medicamentos como o tamoxifeno e o exemestano (um inibidor de aromatase) em relação ao uso do tamoxifeno isolado. Em contrapartida, o estudo TEXT comparou apenas a SFO somada ao tamoxifeno com a SFO somada ao exemestano.

Os dois estudos analisaram no total 4690 mulheres, chegando à conclusão de que a taxa de sobrevida sem a doença foi maior no grupo que recebeu SFO com IA (91%) em relação ao grupo tratado com SFO e tamoxifeno (87%). Além disso observaram também que a não recidiva seguiu o mesmo padrão, tendo um melhor resultado no grupo associado ao IA. Nesse grupo, 92,8% das

mulheres não apresentaram recidivas, enquanto que essa taxa foi de 88,8% nas mulheres que receberam SFO associada ao tamoxifeno. Além disso, FRANCIS et al. (2018) chegou à conclusão de que o uso de exemestano com SFO leva a taxas mais elevadas de cura e menor taxa de recorrência distante, porém a taxa de sobrevida global em SOFT em 8 anos foi significativamente maior do que em TEXT.

Ainda em uma análise entre SOFT e TEXT, foi averiguada uma maior incidência de osteoporose na coorte que relacionava exemestano com a SFO comparada ao grupo que utilizava tamoxifeno com SFO. Ambos os grupos apresentaram efeitos colaterais distintos: episódios de fraturas, disfunções sexuais (secura vaginal, dispareunia e libido diminuída) e sintomas musculoesqueléticos foram mais identificados no grupo que utilizava exemestano com SFO, enquanto houve uma maior incidência de fogachos, eventos tromboembólicos e incontinência urinária no grupo que recebeu tamoxifeno com SFO (MATHEW; DAVIDSON, 2015).

MATHEW; DAVIDSON (2015), a partir do ensaio E-3192, também concluiu que pacientes em uso de tamoxifeno com SFO tiveram deterioração dos sintomas da menopausa, da função sexual e da qualidade de vida em comparação à monoterapia de tamoxifeno no final de 3 anos.

4. Conclusão

Conclui-se, através dos estudos analisados, que a terapia hormonal adjuvante apresenta importante papel no manejo clínico do câncer de mama ER positivo. A sua escolha e adequação devem levar em conta fatores singulares do paciente, como história pregressa de eventos trombóticos, recorrência, predisposição a osteoporose e o estado menstrual da paciente.

Dessa forma, nas mulheres que se encontram na pré-menopausa, o tratamento com o tamoxifeno mostrou-se mais eficiente que o tratamento com inibidor de aromatase. Além disso, o uso prolongado de tamoxifeno apresentou diminuição do risco de recorrência do câncer de mama, apesar de efeitos adversos significativos como eventos tromboembólicos, incidência de câncer de endométrio e sintomas do climatério. Já nas mulheres menopausadas, o inibidor de aromatase mostrou-se mais eficaz seja em substituição ao tamoxifeno seja após 2 a 5 anos de uso do tamoxifeno.

Os benefícios do inibidor de aromatase em mulheres na pós-menopausa também foram constatados a partir de uma diminuição no risco de recorrência e mortalidade por CA de mama, além do aumento da taxa de sobrevida sem a doença.

Em relação à supressão ovariana, é possível concluir que a combinação com inibidor de aromatase é mais eficiente que sua combinação com tamoxifeno. Esse padrão se repete ao analisar a taxa de recidiva, que é menor quando associa-se SFO com IA.

Como a tecnologia aplicada ao tratamento do câncer continua a progredir e se tornar cada vez mais acessível, há a possibilidade de desenvolvimento de abordagens personalizadas para cada paciente e para as características da doença.

Referências

AZMAN, S. Inibidores da Aromatase e Função Endotelial. Acesso em: 13/10/2018. Disponível em: <http://www.onconews.com.br/site/noticias/noticias/ultimas/2382-inibidores-dearomatase-e-fun%C3%A7%C3%A3o-endotelial.html>

BEATSON, G. ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES. *The Lancet*, v. 148, n. 3803, p. 162–165, jul. 1896.

BLOK, E. J. *et al.* Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute*, v. 110, n. 1, p. 40–48, 1 jan. 2018.

BREAST INTERNATIONAL GROUP (BIG) COLLABORATIVE GROUP. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 353, n. 26, p. 2747-2757, 2005.

DAVIES, C. *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, v. 381, n. 9869, p. 805–816, 2013.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP *et al.* Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*, v. 386, n. 10001, p. 1341-1352, 2015.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG) *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, v. 378, n. 9793, p. 771–784, 27 ago. 2011.

FISHER, B. *et al.* A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor–positive tumors. *New England Journal of Medicine*, v. 320, n. 8, p. 479-484, 1989.

FRANCIS, P. A. *et al.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 2, p. 122–137, 2018.

GLASSMAN, D. *et al.* Adjuvant endocrine therapy for hormone-positive breast cancer, focusing on ovarian suppression and extended treatment: An update. *Anticancer research*, v. 37, n. 10, p. 5329-5341, 2017.

GOSS, P. E. *et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *The New England journal of medicine*, v. 349, n. 19, p. 1793–802, 2003.

GOSS, P. E. *et al.* Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 3, p. 209–219, 21 jul. 2016.

LUCARELLI, A. P.; MARTINS, M. M.; FORATTINI, A. Inibidores da aromatase no tratamento de pacientes com câncer de mama Aromatase Inhibitors on the treatment of patients with breast cancer. *Arquivos Médicos Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, v. 58, p. 88–91, 2013.

MATHEW, A.; DAVIDSON, N. E. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer. *Breast*, v. 24, p. S120–S125, 2015.

MATHEW, A; DAVIDSON, N E. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer. **The Breast**, v. 24, p. S120-S125, 2015.

PAN, H. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 19, p. 1836-1846, 2017.

PEDDI, P. F. Hormone receptor positive breast cancer: State of the art. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 30, n. 1, p. 51–54, 2018.

RYDÉN, L. et al. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo—meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. **The Breast**, v. 26, p. 106-114, 2016.

SMITH, I. 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. 2017.

TJAN-HEIJNEN, V. CG. et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 11, p. 1502-1511, 2017

TREMONT, A; LU, J; COLE, J T. Endocrine therapy for early breast cancer: updated review. **The Ochsner Journal**, v. 17, n. 4, p. 405-411, 2017.

VAN HELLEMOND, I. EG; GEURTS, S. ME; TJAN-HEIJNEN, V. CG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. **Current treatment options in oncology**, v. 19, p. 1-18, 2018.