

Aromataz İnhibitörleri

Aromatase Inhibitors

Mustafa Tireli Cem Güçlü Atilla Yıldırım

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 2. Cerrahi Kliniği, İzmir

ÖZET

Östrojen hormonunun meme kanseri gelişmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bu karsinogenik etki, antiöstrojenler aracılığı ile reseptör blokajı yapılarak veya aromataz inhibitörleri ile östrojen sentezi inhibe edilerek önlenir. Premenopozal dönemde östrojen üretiminin başlıca yeri over iken, postmenopozal dönemde yağ ve kas dokusu, androjenlerin aromatisasyonu sonucu oluşan üretimin temel kaynağı haline gelir. Aromataz inhibisyonu yapan birçok ilaç vardır. Özellikle yeni kuşak aromataz inhibitörlerinin (anastrozol, letrozole) yan etkilerinin az olduğu ve östrojen üretimini yüksek oranda önleyebildikleri gösterilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalar, 3. kuşak ilaçların, ileri evre meme kanserli postmenopozal hastaların tedavisinde, tamoksifenden üstün olduğunu, neoadjuvan olarak kullanımları durumunda da daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur.

Bununa beraber, bu ilaçların; premenopozal kadınlardaki etkinliği, östrojen reseptörü negatif veya ErbB-2 pozitif olgulardaki başarısı, uzun süreli kullanımlarındaki yan etkileri ve birbirlerine olan üstünlükleri konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: aromataz inhibitörleri, meme kanseri

SUMMARY

The important role of estrogens on the development of breast cancer has been well documented. This effect of the estrogens can be prevented either by blocking the estrogen synthesis via antiestrogens or inhibiting the estrogen synthesis by aromatase inhibitors. Aromatisation of androgens in the fat and muscle tissue appears as the main source of the estrogens after the menopause. There are several agents to block this aromatisation. The new generation aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole) are highly effective in inhibiting the estrogen synthesis. Current reports revealed that the third generation aromatase inhibitors were more effective when compared to Tamoxifen in treating patients with progressed breast cancer. It is also shown that these patients had better prognosis when these agents are used at neoadjuvant setting.

However, the long term side effects and the effectiveness of these agents are still obscure in premenopausal women and in estrogen receptor negative or Erb B-2 positive patients. Furthermore: none of these agents has been proven to be better than the other.

Key Words: aromatase inhibitors, breast cancer

Başvuru tarihi: 29.01.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(1):1-6

Östrojen hormonunun, meme kanseri gelişmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Östrojenin meme dokusu üzerindeki bu olumsuz etkisi iki yoldan olabilmektedir (1-3):

1. Yol: Östrojenin, meme dokusu hücrelerinde bulunan kendi reseptörlerine bağlanarak genomik etki oluşturmasıdır. Bu durum, sürekli östrojen uyarısı ve hücre proliferasyonunun

hızlanması ile sonuçlanır ve doğal mutasyon sayısını artırır. Artmış proliferasyon hızı, DNA onarımı için gerekli olan süreci de kısaltarak karsinogenezin başlamasına neden olur.

2. Yol: Östrojenin, katekol-östrojen gibi, kendi metabolitleri aracılığı ile doğrudan hücre DNA'sına zarar vermesidir.

Östrojen, bu iki farklı mekanizmanın birlikte çalışması sonucunda, meme dokusu epitel hücrelerinde tümör oluşumuna yol açmaktadır. Ancak, antiöstrojenler aracılığı ile östrojen reseptörleri bloke edilerek veya aromataz inhibitörleri kullanımı ile östrojen sentezi inhibe edilerek bu karsinogenik etki önlenebilir (1,2,4). Tamoksifen gibi antiöstrojenler, yalnızca reseptör blokajı yaptıklarından, hücre proliferasyonunu önleyebilirlerse de genotoksik metabolitlerin oluşumunu önleyemezler (1,2). Halbuki aromataz inhibitörleri, plazma östrojen düzeylerini düşük tutarak, hem hücre proliferasyonunu, hem de genotoksik metabolit oluşumuna etkilidirler. Bu nedenle aromataz inhibitörlerinin meme kanseri gelişimini önlemede daha etkin oldukları söylenmektedir (1,2,4).

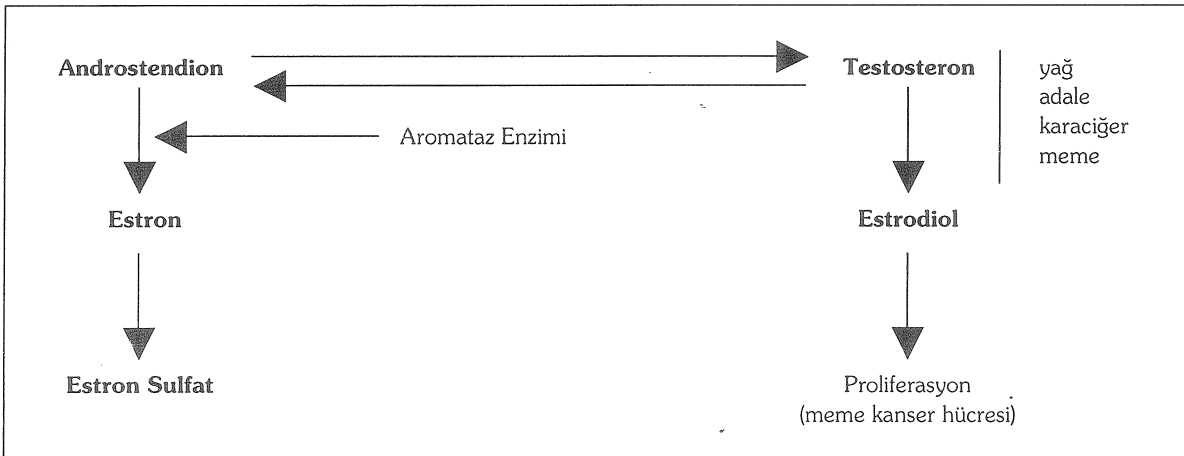
Premenapozal kadında, östrojen üretimi **overdedir**. Ancak, az miktarlarda da olsa, yağ dokusu, kas ve karaciğerde, sürrenal ürünlerinin aromatazasyonuna bağlı oluşan östrojen, menstruasyon periyodunun erken folliküler ve geç luteal fazlarında devam eder (1). Postmenapozal kadında ise, yine sürrenal androjenlerin aromatazasyonu sonucu, **periferik dokudaki** östrojen üretimi

ön plandadır (5). Yağ ve kas dokusu en çok üretim yapılan yerlerdir.

Aromatizasyon, sitokrom p-450 enzimi yolu ile sürrenal androjenlerden östrojen türevi elde edilmesidir (1,2) (Şekil 1). Aromataz enziminin hem normal meme dokusu, hem de memenin kanserli hücrelerinde aktif durumda olduğu gösterilmiştir (6). Aromataz, en çok tümör stromasında olmakla birlikte epitel hücrelerinde de bulunur. Ayrıca meme tümör hücrelerinin plazmadaki östrojeni kullanmayıp, kendi içinde aromatazasyon ile ürettiği hormonu kullandığına ilişkin güçlü kanıtlar vardır (7).

İlk aromataz inhibitörü 1973 yılında bulunmuştur (2,8). Aminoglutetimid, bu grubun, klinik kullanım alanı bulan ilk ilacıdır. Östrojenin yanı sıra steroid yapımını da engellediğinden önemli yan etkileri görülmüş, bu nedenle kullanımı sınırlı kalmıştır (4). Daha sonraki yıllarda, selektif olarak, yalnızca östrojen yapımını engelleyen ve daha güçlü aromataz inhibisyonu yapan ilaçlar geliştirilmiştir. Halen, aromataz inhibisyonu yapan bir çok ilaç kullanımdadır. Tablo 1'de, çeşitli aromataz inhibitörlerinin sınıflaması ve aromataz inhibisyon etkinlikleri sunulmuştur. Üçüncü kuşak ilaçlarda, bu etkinin daha fazla olduğu dikkat çekicidir.

Östrojen süpresyonu sağlama yönünden, aromataz inhibisyonu yapan ilaçlar arasında, karşılaştırmalı klinik çalışmalar yapılmıştır. Prospektif randomize bir çalışmada, ileri evre meme kanserli 12 postmenapozal kadında letrozole ile



Şekil 1. Androjenlerden aromatazasyon yoluyla östrojen üretimi.

Tablo 1. Aromataz inhibisyonu yapabilen ilaçların özellikleri.

İlaç adı	Kuşak	Aromataz inhibisyon etkinliği (%)	Steroid inhibisyonu
Aminoglutetimid	1	90	+
Megesterol asetat	1		
Formestane	2	92	+
Fadrozole	2	93	-
Anastrozole	3	93	-
Letrozole	3	99	-
Exemestane	3	98	+

anastrozolün östrojen supresyon etkinliği karşılaştırılmıştır (9). Sonuç olarak; estrone (E1), estrone sulfat (E1s) düzeylerinin inhibisyonu yönünden letrozol tedavisinin anastrozole göre anlamlı derecede etkili olduğu; meme kanseri etiolojisinde en önemli östrojen kabul edilen estradiol (E2) inhibisyonunda ise iki ilaç arasında farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. Bir diğer çalışma da, ileri evre meme kanserli postmenapozal kadın hastalar üzerinde yapılmış; formestane (n: 31 olgu) ile anastrozol (n: 29 olgu) karşılaştırılmıştır. Anastrozolün estradiolu etkin bir şekilde düşürdüğü görülmüştür ($p < 0.05$) (10).

Aromataz inhibisyonu yapan ilaçların klinik etkinlikleri de pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Bu konudaki araştırmalar, başlangıçta, 1. ve 3. kuşak ilaçların etkinlik ve yan etkileri yönünden ele alınmıştır. Daha sonraki klinik çalışmalar, yeni kuşak ilaçlar ile tamoksifenin karşılaştırılması konusunda yoğunlaşmıştır. Son zamanlarda, 3. kuşak ilaçların birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar gündemdedir.

Buzdar ve ark. (11), anastrozole ile megestrol asetatı, Dornbrowsky ve ark. (12) ise letrozole ile megestrol asetatı ileri evre postmenapozal meme kanserli kadın hastalarda etkinlik ve yan etki yönünden karşılaştırmışlardır. Ortalama sürvi ve iki yıllık yaşam yönünden, anastrozol, megestrol asetatı göre anlamlı derecede etkin bulunmuş, letrozolün istatistiksel anlamlı bir üstünlüğü saptanamamıştır. Gershanovich ve ark. (13), letrozole ile aminoglutetimidin etkinliğini, postmenapozal ileri evre hastalığı olan kadınlarda karşılaştırmışlardır. Genel sürvi ve progresyona kadar geçen süre yönünden, letrozol anlamlı derecede üstün bulunmuştur.

Aromataz inhibitörlerinin, postmenapozal kadın hastalarda, tamoksifenden üstün olup olmadığı son yılların güncel araştırma konusudur. Özellikle, 3. kuşak ilaçlar ile tamoksifenin ileriye dönük karşılaştırmalı araştırma sonuçları son iki yıl içinde yayınlanmıştır. Burada, ülkemizde kullanılan ilaçlardan anastrozol ve letrozolün sonuçlarını irdeleyebiliriz.

Anastrozole ile tamoksifenin karşılaştırıldığı üç çalışma yayınlanmıştır. Tablo 2'de Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çok merkezli randomize çalışmaların sonuçları sunulmuştur (14,15). Her iki çalışma da ileri evre meme kanserli postmenapozal kadınlarda yapılmış olup, anastrozol 1 mg/gün, tamoksifen 20 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Kuzey Amerika Çalışma Grubu (14) tarafından, anastrozolün, klinik etkinlik, hastalığın progresyonuna kadar geçen süre yönünden tamoksifene anlamlı bir üstünlüğünün bulunmasına karşılık; Avrupa Çalışma Grubu'nca (15), anastrozolün tüm seri gözönüne alındığında bir üstünlüğü görülmemiştir. Ancak östrojen veya progesteron reseptörü pozitif hastalarda, anastrozolün, progresyona kadar geçen süre yönünden tamoksifenden üstün olduğu tespit edilmiştir.

9366 postmenapozal kadın hasta üzerinde yapılan bir araştırmada (ATAC Çalışması), anastrozol ile tamoksifen adjuvan tedavi olarak kullanılmış ve sonuçları 2002 yılında yayınlanmıştır (16). Bu çalışmada, birinci grupta anastrozole 1 mg/gün, ikinci grupta tamoksifen 20 mg/gün, üçüncü grupta anastrozole tamoksifen ile birlikte kullanılmıştır. Ortalama 33.3 aylık izlem sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Sonuç olarak, anastrozolün, genel sürvi ve hastalıksız sağ kalım, karşı memede kanser gelişiminin önlenmesi yönlerin-

Tablo 2. Anastrozole – Tamoksifen karşılaştırmalı çalışmaları.

	K. Amerika çalışması			Avrupa çalışması		
	Anastrozole	Tamoksifen	p	Anastrozole	Tamoksifen	p
Hasta sayısı	171	182		511	510	
Objektif yanıt (%)	21.1	17	NS	29	27	NS
Klinik yarar (%)	59.1	45.6	S	57	52	NS
Progresyona kadar geçen süre (ay)	11.1	5.6	S	8.5	7	NS
Reseptör + olguda progresyona kadar geçen süre (ay)				10.7	6.4	S

NS: Anlamsız, S: Anamlı

Tablo 3. Anastrozol-Tamoksifen karşılaştırmalı ATAC çalışması.

	Anastrozol	Tamoksifen	Anast+Tam	p
Hasta sayısı	3125	3116	3125	
Reseptör pozitifliği (%)	83.7	83.4	84.0	NS
Hastaliksız sağ kalım (%)	89.4	87.4	87.2	S
33.3 aylık sürvi (%)	91.2	89.3	88.9	S
Karşı memede kanser	14	33	28	S

NS: Anlamsız, S: Anamlı

den, tamoksifene göre anlamlı derecede üstün olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, ilaçların yan etkileri de incelenmiş, anastrozol kullananlarda, kemik kırıkları ve iskelet sistemi ile ilgili sorunlar anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Vajinal akıntı, kanama, endometrial kanser, derin ven trombozu, tromboemboli gibi sorunlar da tamoksifen alanlarda anlamlı derecede yüksektir.

Ayrıca, Mouridsen ve ark. (17), postmenapozal ileri evre meme kanserli kadınlarda, letrozol ile tamoksifeni karşılaştırmışlar, letrozolü, tamoksifene göre, klinik yanıt, objektif yanıt, progresyona kadar geçen süre yönünden anlamlı derecede üstün bulmuşlardır (Tablo 4).

Mayıs 2002'de, letrozol ile anastrozolün karşılaştırıldığı çalışmanın ilk sonuçları bildirilmiştir (18). Bu çalışmaya 19 ülkeden 110 merkez katılmış; ileri evre metastatik meme kanserli hastaların bir grubuna anastrozole (1 mg/gün), diğer grubuna letrozole (2.5 mg/gün) verilerek, 2 yıllık izlem sonunda klinik ve objektif yanıt yönünden gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Hastala-

Tablo 4. Letrozol ile Tamoksifenin karşılaştırılması.

	Letrozol	Tamoksifen	P
Hasta sayısı	453	454	
Objektif yanıt (%)	30	20	S
Klinik yanıt (%)	49	38	S
Progresyona kadar geçen süre (ay)	9.4	6.0	S

S: Anamlı

rın %48'inde östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitifdir. Objektif yanıtta letrozolün üstünlüğü tespit edilmiş olup, diğer parametreler yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Aromataz inhibitörü ilaçlardan neoadjuvan tedavide yararlanılıp yararlanılamayacağı bir başka araştırma konusudur. Letrozol, iki çalışmada neoadjuvan kullanımda tamoksifen ile karşılaştırılmıştır (19,20) (Tablo 6). Letrozol, postmenapozal kadında, neoadjuvan olarak kullanıldığında, tüm parametreler yönünden, tamoksifene göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

Tablo 5. Anastrozol ve Letrozolün karşılaştırılması.

	Anastrozol	Letrozol	P
Hasta sayısı	357	356	
Yaş ortalaması (yıl)	63	64	
Objektif yanıt (%)	12.3	19.1	0.01
Klinik yararlılık (%)	23	27	NS

NS: Anlamsız

etkin bulunmuştur. Anastrozolun, neoadjuvan olarak kullanıldığı bir başka çalışma da Dixon ve ark. (21) tarafından yayınlanmış; 3 cm'den büyük tümörü olan 23 postmenapozal meme kanserli kadının, 3 aylık izlemi sonucunda, olguların %80.5'inde tümörde küçülme tespit edilmiştir. Bu durum, hastalarda meme koruyucu cerrahi uygulama oranının yükselmesine neden olmuştur.

Aromataz inhibitörü ilaçların yan etkileri

Aromataz inhibitörlerinin 1. kuşaklarında sık görülen ciddi yan etkiler, 3. kuşak ilaçlarda daha az görülmekle birlikte, bazı önemli yan etkiler de bildirilmiştir. Bugünkü veriler, 3. kuşak ilaçların (anastrozol, letrozol vb.), hastaların çoğunluğu tarafından kolayca alınabildiğine işaret etmektedir. Bununla beraber, baş ağrısı, yüz kızarması gibi sıkça görülen yakınmaların yanı sıra, bulantı, kusma, diyare, kilo alımı, dispne, yorgunluk gibi yakınmalardan da söz edilmektedir (1, 2,14,15,20). ATAC Çalışması (16) sonuçları doğrultusunda, aromataz inhibitörü kullanımında kemik kırıkları ve iskelet sistemi patolojilerinin gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak; meme kanserli kadın hastalarda aromataz inhibitörlerinin kullanımı konusunda bu güne kadar yapılan çalışmalar bazı noktaların aydınlanmasına yol açmıştır. Elde edilen veriler; tamoksifen tedavisi sırasında veya sonunda hastalığı nüks eden veya ilerleme gösteren postmenapozal hastalarda, aromataz inhibitörü kullanılabileceğini (ikincil olarak); bu tür ilaçların postmenapozal kadında, adjuvan olarak ilk sırada yer alabileceğini desteklemektedir. Ayrıca bu ilaçların, metastatik hastalığı olan postmenapozal olgularda da kullanılabilişliği gösterilmiştir. Neoadjuvan kullanımda ise, aromataz inhibitörlerinin, tamoksifene üstünlüğünü gösterir işaretler vardır.

Aromataz inhibitörlerinin, ister adjuvan, ister neoadjuvan olarak kullanımlarında, göz önünde tutulması gereken önemli bir nokta da, bu ilaçların östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif hastalarda daha etkili olduklarıdır. Bu ilaçların diğer bir olumlu yönü ise, standart kemoterapötik ilaçlar ile aralarında uyumsuzluk bulunduğu dair bir kanıtın ileri sürülmemiş olmasıdır. Tüm bu olumlu sonuçlara karşın; aromataz inhibitörü ilaçlarla ilgili yeni nesil ilaçlardan hangisinin en etkili olduğu, premenapozal hastalarda kullanılabilişlikleri, östrojen reseptörü negatif hastalardaki ve Erb B-2 (HER-2) pozitif hastalardaki etkinlikleri, uzun süreli kullanımdaki yan etkileri ve tedavi giderlerinin nasıl azaltılabileceği konularını da içine alan geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo 6. Neoadjuvan tedavide Letrozol ile Tamoksifenin karşılaştırılması.

	Eirman et al. (2001)			Ellis et al. (2001)		
	Letrozol	Tamoksifen	p	Letrozol	Tamoksifen	p
Hasta sayısı	154	170		124	126	
Konservatif cerrahi (%)	45	35	S	48	36	S
Genel yanıt (%)	55	36	S	60	41	S
Ultrason yanıtı (%)	35	25	S			
Mamografi yanıtı (%)	34	16	S			

S: Anlamlı

KAYNAKLAR

1. Yue W, Mor G, Naftolin F, Pavley R, Shim WS, Harvey HA, Santen RJ. Aromatase inhibitors in breast cancer. In: Robertson JFR, Nicholins RI, Hayes DF (eds). *Endocrine Therapy of Breast Cancer*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2002.p.75-106.
2. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2620-35.
3. Santen RJ, Yue W, Naftolin F, Mor G, Berstein L. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:235-43.
4. Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocr Rev* 1990;11:221-65.
5. Simpson ER, Merrill JC, Hollub AJ, Graham-Lorence S, Mendelson CR. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells. *Endocr Rev* 1989;10:136-48.
6. Sasano H, Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ovarian malignancies. *Endocr Rev* 1998;19:593-607.
7. Yue W, Wang JP, Hamilton CJ, Demers LM, Santen RJ. In situ aromatization enhances breast tumor estradiol levels and cellular proliferation. *Cancer Res* 1998;58:927-32.
8. Schwarzel WC, Kruggel WG, Brodie HJ. Studies on the mechanism of estrogen biosynthesis. 8. The development of inhibitors of the enzyme system in human placenta. *Endocrinology* 1973;92:866-80.
9. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-7.
10. Vorobiof DA, Kleeberg UR, Perez-Carrion R, Dodwell DJ, Robertson JF, Calvo L, et al. A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:1219-25.
11. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142-52.
12. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-61.
13. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998;9:639-45.
14. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
15. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
16. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
17. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
18. Rose C, Vtoroya O, Pluzanska A, Neave F, Clemens M, Choudri-Ross HA et al. Letrozole (Femara) vs anastrozole (Arimidex) second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. In: Grunberg SM (ed). ASCO 2002. Proceedings of the Thirty-Eighth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002 May 18-21; Orlando, Florida; 2002.p.34a.
19. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
20. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.
21. Dixon JM, Love CD, Renshaw L, Bellamy C, Cameron DA, Miller WR, et al. Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:227-30.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Mustafa TİRELİ
Tepecik Eğitim Hastanesi, 2. Cerrahi Kliniği, İzmir
e-posta: mc-tireli@hotmail.com
