

Radioterapia e Hormonoterapia a Título Neoadjuvante no Carcinoma Localmente Avançado da Mama: Estado da Arte



Neoadjuvant Radiotherapy and Hormonotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: State of the Art

Marisa PADILHA, Mónica HENRIQUES, Maria João GUARDADO, Cristina MIRANDA, Gilberto MELO, Paula ALVES
Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):422-426

RESUMO

Introdução: O cancro da mama é um problema de saúde de grande magnitude. Nos últimos anos assistimos a um aumento da incidência e diminuição da mortalidade desta doença devido à implementação de campanhas de diagnóstico precoce e à efectividade dos tratamentos existentes. Desde há mais de um século que se conhece a evidência de que o crescimento e desenvolvimento de alguns tumores depende em parte de diversos estímulos hormonais, sendo o objectivo da hormonoterapia impedir o estímulo hormonal sobre a proliferação celular, diminuindo os níveis plasmáticos das diferentes hormonas. A radioterapia, que utiliza de forma controlada radiação ionizante com fins terapêuticos, é uma das modalidades fundamentais no tratamento do cancro. De acordo com as *guidelines* internacionais, estas modalidades de tratamento, radioterapia e hormonoterapia, podem ser utilizadas no tratamento do cancro da mama, tanto no contexto neoadjuvante, adjuvante como paliativo.

Objectivos: Obter dados que sustentem ou não a utilização de radioterapia e hormonoterapia concomitantes a título neoadjuvante, como alternativa à quimioterapia neoadjuvante, em doentes pós menopáusicas com o diagnóstico de carcinoma localmente avançado da mama e receptores hormonais positivos.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE, e sítios de medicina baseada na evidência, utilizando os termos MeSH: *Radiotherapy, Hormonotherapy, Tamoxifen, Neoadjuvante, Endocrine Therapy, Breast*, de artigos publicados em qualquer data, em Inglês, Português, Francês e Espanhol. Foi também pesquisado o Index de Revistas Médicas Portuguesas e Sociedades Científicas dedicadas à Oncologia.

Resultados: Foram analisados 32 estudos (estudos *in vitro*, *in vivo* em animais e estudos clínicos). Verificou-se a existência de interacção antagonista entre a radioterapia e o tamoxifeno nos estudos *in vitro*, que ainda não foi confirmada nem nos estudos *in vivo* em animais nem nos clínicos. Os estudos clínicos sugerem que a aplicação combinada de radioterapia e tamoxifeno aumenta o controlo local no carcinoma ductal *in situ* assim como no carcinoma invasivo. Assim sendo, não demonstram que a aplicação simultânea de radioterapia e tamoxifeno seja desvantajosa, como foi sugerido nos estudos *in vitro*. No entanto a tolerância do tecido pulmonar para a radioterapia pode ser ligeiramente reduzida se o Tamoxifeno for administrado simultaneamente com a radioterapia, tal como o edema da mama e a sua duração podem estar aumentados. Os resultados cosméticos não foram prejudicados no tratamento combinado, à excepção de um dos estudos onde se verificou aumento de telangiectasias e hiperpigmentação. Finalmente, no tratamento combinado ocorreu um aumento de eventos cardiovasculares (morte).

Conclusões: Na literatura existem poucos estudos sobre esta problemática, a maioria dos quais com intenção adjuvante em mulheres com cancro da mama em estádios precoces, sendo os resultados inconclusivos. Existe uma grande incerteza na combinação das duas modalidades. Não existe nenhum estudo randomizado que tenha investigado a existência de diferença no controlo local quando a hormonoterapia é iniciado antes, durante ou após a radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a health problem of great magnitude. In recent years we have seen an increasing incidence and decreasing mortality from this disease due to implementation of campaigns for early diagnosis and the effectiveness of existing treatments. For more than a century that we know the evidence that growth and development of some tumours depends in part on hormonal stimuli, and the purpose of hormone therapy to prevent the hormonal stimulation of cell proliferation, decreasing the plasma levels of different hormones. Radiotherapy which uses a controlled ionizing radiation for therapeutic purposes, it is one of the fundamental modalities in the treatment of cancer. According to the international guidelines these modalities of treatment, radiotherapy and hormone therapy, can be used in the treatment of breast cancer both within the neoadjuvant, adjuvant or palliative treatment.

Objectives: Obtain data to support or not the use of concomitant radiotherapy and neoadjuvant hormone therapy instead to neoadjuvant chemotherapy in post menopausal patients diagnosed with locally advanced breast cancer and positive hormone receptors.

Methods: Bibliographic search in MEDLINE databases, and evidence based review databases, using the MeSH terms: *Radiotherapy, Hormonotherapy, Tamoxifen, Neoadjuvant, Endocrine Therapy, Breast* of articles published at any time and in English, Portuguese, French and Spanish. It was also researched the Index of Portuguese Medical Journal and scientific societies dedicated to Oncology.

Results: We analyzed 32 studies (*in vitro* experiments, animal studies and clinical studies). There was the existence of antagonistic interaction between Radiotherapy and Tamoxifen in the *in vitro* studies, which has not been confirmed in the animal studies and clinical trial. Clinical studies suggest that a combination of radiotherapy and Tamoxifen increases the local control in the *in situ* carcinoma like in the invasive breast cancer. The available clinical studies do not demonstrate that the simultaneous application of Radiotherapy and tamoxifen is disadvantageous, as suggested in the *in vitro* studies. However, the tolerance of lung tissue to radiation may be slightly reduced if tamoxifen is given concurrently with radiotherapy, such as swelling of the breast and its duration can be increased. The cosmetic results were not harmed in the combined treatment, except for one study where there was an increased of hyperpigmentation. Finally, the combined treatment was an increase in cardiovascular events.

Conclusions: In the literature there are few studies on these issues, most of which are adjuvant intention in women with breast cancer

M.P., M.H., M.J.G., C.M., G.M., P.A.: Serviço de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Recebido: 19 de Dezembro de 2011 - Aceite: 18 de Outubro de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

at an early stage, and the results are inconclusive. There is great uncertainty in the combination of the two modalities. There isn't a randomized study where differences in local control when hormonotherapy is initiated before, during or after radiation therapy were investigated.

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é um problema de saúde de grande magnitude. Nos últimos anos assistimos a um aumento da incidência e diminuição da mortalidade desta doença devido a implementação de campanhas de diagnóstico precoce e à efectividade dos tratamentos existentes. Desde há mais de um século que se conhece a evidência de que o crescimento e desenvolvimento de alguns tumores dependem, em parte, de diversos estímulos hormonais; a hormonoterapia tem como objectivo impedir o estímulo hormonal sobre a proliferação celular, diminuindo os níveis plasmáticos das diferentes hormonas. A radioterapia, que utiliza de forma controlada radiação ionizante com fins terapêuticos, é uma das modalidades fundamentais no tratamento do cancro. De acordo com as *guidelines* internacionais estas modalidades de tratamento, radioterapia e hormonoterapia, podem ser utilizadas no tratamento do cancro da mama, tanto no contexto neoadjuvante, adjuvante ou paliativo.¹

A radioterapia e a hormonoterapia adjuvantes são utilizadas em doentes com carcinoma invasivo da mama ou carcinoma ductal *in situ*. Embora a utilização dos dois tratamentos esteja bem definida através de estudos randomizados, o conhecimento acerca das interacções entre as duas modalidades de tratamento, quando administradas concomitantemente, é muito pequeno. Muito poucos investigadores avaliaram a possibilidade desta interacção, que pode ser independente, aditiva, sinérgica ou antagónica.¹ Na verdade, os vários estudos que foram publicados apresentaram resultados controversos. Alguns estudos *in vitro* indicaram que a incubação de linhas celulares de cancro da mama com tamoxifeno pode induzir radiorresistência intrínseca. Outros encontraram um modo aditivo de interacção. Estudos clínicos recentes no carcinoma ductal *in situ* mostraram um efeito positivo na sobrevida livre de doença no tratamento combinado com tamoxifeno e radioterapia. Devido a estes resultados controversos, os médicos têm muitas vezes incertezas em como combinar ambas as modalidades de tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE e sítios de medicina baseada na evidência, utilizando os termos MeSH: *Radiotherapy, Hormonotherapy, Tamoxifen, Neoadjuvante, Endocrine Therapy, Breast*, de artigos publicados em qualquer data e em qualquer língua. Foi também pesquisado no Índice de Revistas Médicas Portuguesas e Sociedades Científicas dedicadas à Oncologia.

RESULTADOS

Neste artigo de revisão foram analisados três tipos de estudos clínicos: *in vitro*, em animais e clínicos.

Nos estudos *in vitro* verificou-se que a incubação de linhas celulares (MCF-7) de cancro da mama com tamoxifeno originava uma interacção aditiva ou radiorresistência

intrínseca.²

A resposta à radioterapia é característica de cada linha celular. Um Gray apenas, metade da dose diária dada durante o fraccionamento convencional, é suficiente para causar quebras nas duplas ligações do DNA. A reparação deste após a radiação é essencial para a sobrevivência celular.²

Os receptores de estrogénio são expressos em cerca de 60-80% de todos os carcinomas da mama. A indução da progressão do ciclo celular pelos estrogénios parece ter um papel importante na carcinogénese hormono-sensitiva, uma vez que mesmo que haja dano no DNA continua a haver progressão do ciclo celular.²

O primeiro estudo *in vitro* foi publicado em 1989 por Wazer, et al. Os autores encontraram uma interacção antagónica entre o tamoxifeno e a radioterapia nas células com receptores hormonais positivos. Já a incubação da mesma linha celular com estradiol levou a um aumento da radiosensibilidade. Os autores assumiram que a interacção do tamoxifeno, estrogénios e radioterapia nas células de cancro da mama com receptores hormonais positivos poderia ser mediada pelo controlo no checkpoint G1 do ciclo celular.³⁻⁶ Estes resultados foram confirmados pelos estudos de Villalobos e Böhning. Os autores concluíram que os estrogénios podem influenciar a via da apoptose após o dano causado pela irradiação de células com receptores de estrogénio positivos. Juntamente com a influência na permanência na fase G1 e com a reparação do dano, este pode ser um segundo mecanismo de interacção entre o tratamento endócrino e a radioterapia nas células de cancro da mama.^{7,8}

Em contraste, Sarkaria e colegas, não encontraram modulação da radiosensibilidade pelo tratamento das células MCF-7 com o metabólito activo do tamoxifeno, 4-hidroxi-tamoxifeno (4OH-TAM).⁹ Newton observou um aumento da apoptose induzida por radiação nas células MCF-7, que tinham sido tratadas durante 24h com tamoxifeno.¹⁰

A maioria dos estudos *in vitro* encontrou uma interacção sinérgica ou aditiva entre o estradiol e a radioterapia, e uma interacção antagónica entre o tamoxifeno e a radioterapia. Esta interacção é mediada pela influência do *checkpoint* G1 do ciclo celular, afectando assim a reparação do dano potencialmente letal do ADN causado pela radiação. Um segundo alvo de interacção entre os estrogénios, tamoxifeno e radioterapia pode ser a regulação das vias da apoptose. Em adição à influência na progressão no ciclo celular, a indução da apoptose é o segundo (*major*) mecanismo pelo qual o tamoxifeno age sobre as células do cancro da mama (estudos *in vitro* e *in vivo*).¹¹

A relevância clínica dos estudos *in vitro* é questionável e provavelmente reflecte as particularidades das condições experimentais. Resultados de estudos clínicos randomizados não suportam uma interacção antagonista entre o ta-

moxifeno e a radioterapia.¹²⁻¹⁶

São necessários mais estudos, utilizar diferentes linhas celulares e analisar outros *endpoints* relevantes que representem possíveis alvos de interação. Um melhor conhecimento das interações entre o tratamento endócrino e a radioterapia permitirá uma utilização óptima dos fármacos para aumentar a eficácia da radioterapia no cancro hormono-sensível.

Nos estudos em animais, a combinação de tamoxifeno e radioterapia não revelou interações antagónicas e o tamoxifeno reduziu a taxa de tumores mamários radioinduzidos.¹⁷⁻¹⁹ Esta observação confirmaria a hipótese que a interação entre o tamoxifeno e a radioterapia poderá ter lugar nos locais de *checkpoint* do ciclo celular.

No estudo de Saunders, et al., verificou-se a inibição da repopulação das células tumorais entre as fracções de radioterapia; utilizando um fraccionamento acelerado (mais fracções por dia com redução do tempo total do tratamento), consegue-se um melhor controlo tumoral local. Os agentes que inibem a proliferação das células tumorais entre as fracções de radioterapia provavelmente inibem a repopulação e assim melhoram a eficácia da radioterapia. São necessários estudos *in vivo* para confirmar esta hipótese.²⁰

Muito poucos ensaios clínicos estão disponíveis, nos quais a interação da radioterapia com o tamoxifeno, no tratamento concomitante e/ou sequencial, foi avaliada e comparada com o efeito da radioterapia isolada.

No estudo da *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14* (NSABP B-14), doentes com receptores hormonais positivos e sem doença ganglionar iniciaram o tamoxifeno após a cirurgia sendo este administrado durante e na sequência da radioterapia. Durante os dez anos de seguimento houve um significativo aumento da sobrevida livre de doença nas doentes que receberam o tamoxifeno, em comparação com as doentes que receberam placebo. Verificou-se também uma redução de 37% da incidência cumulativa de tumores da mama contralateral.¹²

No estudo *Stockholm Adjuvant Tamoxifen Trial*, 423 mulheres pós-menopausadas com o diagnóstico de carcinoma da mama em estadio precoce e sem doença linfática, submetidas a tumorectomia, foram randomizadas em dois grupos. Em todas as doentes a radioterapia foi iniciada um mês após a cirurgia. Das 423 mulheres, 213 receberam tamoxifeno, 40mg diariamente durante 2 ou 5 anos, este tratamento foi iniciado 4 a 6 semanas após a cirurgia. Apesar de não estar claramente especificado no estudo, a maioria das doentes recebeu tamoxifeno e radioterapia simultaneamente. A utilização de tamoxifeno diminuiu a taxa global de tumores da mama contralateral e de recorrências locais. Este estudo conclui com evidência que o tamoxifeno administrado simultaneamente com radioterapia não tem um efeito adverso sobre a sensibilidade à radiação. Em contraste, o controle local melhorou com a utilização adjuvante do tamoxifeno com radioterapia em comparação com radioterapia isolada.¹⁶

Uma actualização do estudo NSABP B-21 mostrou um

claro benefício no tratamento sequencial de radioterapia e tamoxifeno, comparado com o tratamento apenas com radioterapia.^{14,21} A radioterapia foi iniciada no período de duas semanas após a cirurgia. O tamoxifeno foi iniciado no prazo de 35 dias após a cirurgia. A incidência cumulativa de recidivas, oito anos após o tratamento, foi de 9,3% para os doentes tratados com radioterapia e placebo, em comparação com 2,8% para as doentes tratadas com radioterapia e tamoxifeno. A sobrevivência não foi afectada.

Wazer, et al. realizaram um estudo retrospectivo não-randomizado em doentes com o diagnóstico de carcinoma da mama em estadio precoce submetidas a tumorectomia; após este tratamento as doentes foram submetidas a radioterapia isolada ou radioterapia seguida de tamoxifeno. Não foi encontrada diferença no controlo local ou resultado estético.⁶

Bentzen, e colegas encontraram uma associação entre o tratamento com tamoxifeno e fibrose pulmonar acentuada. Das 84 doentes que participaram num estudo randomizado, 38 receberam radioterapia e tamoxifeno, enquanto 46 doentes foram tratadas com radioterapia isolada. Os autores constataram um risco muito elevado de desenvolvimento de fibrose pulmonar em doentes que receberam o tamoxifeno. Esta associação foi atribuída à indução de transformação do factor de crescimento β , que é um efeito não-hormonal conhecido de tamoxifeno.²² Um efeito benéfico do tamoxifeno em combinação com radioterapia pode ser observado em relação ao carcinoma ductal *in situ*.¹³

Nos estudos de Ahn, Harris e Pierce não se verificaram diferenças significativas no risco de recorrência ipsilateral, sobrevida livre de doença e sobrevida global. Não houve evidência de interação entre o tamoxifeno e a radioterapia.²³⁻²⁵

No estudo *Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial*, 1460 doentes foram randomizadas em dois grupos (tamoxifeno adjuvante com ou sem radioterapia sobre a parede torácica e gânglios linfáticos); *follow-up* médio de 123 meses. A radioterapia adjuvante diminuiu o risco de recorrência locoregional e aumentou a sobrevida livre de doença.²⁶

No estudo de Valakh foi efectuado um estudo comparativo entre as mulheres que foram submetidas a radioterapia concomitantemente ou sequencialmente com anastrozole. O autor conclui que o anastrozole administrado concomitantemente com a radioterapia não aumentou a morbidade aguda ou tardia quando comparado com o tratamento sequencial.²⁷ Um outro estudo que compara a administração concorrente ou sequencial da radioterapia e inibidores da aromatase não revelou diferenças significativas no risco de complicações.²⁸

A toxicidade associada com o tratamento concomitante incluiu, na maior parte dos estudos, fibrose subcutânea e pulmonar. Outros efeitos do tratamento combinado foram o aumento de segundas neoplasias e de mortes de causa cardiovascular.²⁹⁻³²

Bollet, et al. estudaram as respostas do tratamento concomitante de radioterapia e hormonoterapia a título neo-

adjuvante em mulheres pós-menopausicas com carcinoma da mama em estádios avançados (*follow-up* médio de 64 meses). Estes autores concluíram que o tratamento concomitante mostrou uma boa eficácia, tanto em resposta completa clínica como patológica.³³

De acordo com o Consenso de St.Gallen 2011, a terapia endócrina está indicada nas doentes com receptores de estrogénio e progesterona positivos como tratamento neoadjuvante ou adjuvante. Não existe um factor biológico preditivo na escolha do fármaco utilizado, no entanto o tamoxifeno é considerado o tratamento padrão nas mulheres pré-menopausicas, sendo este e os inibidores da aromata-se aceites como opção nas mulheres pós-menopausicas. Não foi feita qualquer referência à utilização concomitante da radioterapia no tratamento adjuvante.³⁴

DISCUSSÃO

Na literatura existem poucos estudos sobre esta problemática, a maioria dos quais com intenção adjuvante em mulheres com cancro da mama em estádios precoces, sendo os resultados inconclusivos. Existe uma grande incerteza na combinação das duas modalidades terapêuticas. Não existe nenhum estudo randomizado que tenha investigado se existe diferença no controlo local quando o tamoxifeno é iniciado antes, durante ou após a radioterapia.²⁵

A interacção antagonista entre a radioterapia e o tamoxifeno observada nos estudos *in vitro* ainda não foi confirmada nos estudos *in vivo*. Possivelmente os *endpoints* experimentais nos estudos *in vitro* não são relevantes nos estudos em animais e clínicos, uma vez que os principais determinantes do controlo tumoral radio-induzido, como a repopulação, não podem ser avaliados *in vitro*. Os estudos *in vitro* podem ser influenciados pelas condições da cultura e propriedades genéticas das linhas celulares utilizadas (em particular a linha celular MCF-7).^{2,3,10}

A questão sobre aonde o tamoxifeno interfere com a apoptose radio-induzida ainda não foi avaliada correctamente.

A redução de tumores mamários radio-induzidos em modelos animais, está de acordo com a observação da diminuição de cancro da mama contra-lateral nas doentes submetidas a tratamento combinado de radioterapia e tamoxifeno, comparadas com as que efectuaram apenas radioterapia.^{3,7,8}

Nas células tumorais, os mecanismos de reconhecimento e reparação do dano do DNA podem ser diferentes daqueles das células normais, desde mutações dos genes que monitorizam a integridade do DNA à reparação

e vias apoptóticas, todos são atributos da transformação maligna. Os mecanismos de interacção entre as hormonas e anti-hormonas com o dano do DNA radio-induzido pode ser mais complexa nas células tumorais do que nos tecidos normais.⁷⁻⁹

Os estudos clínicos sugerem que a aplicação combinada de radioterapia e tamoxifeno aumenta o controlo local no carcinoma ductal *in situ* assim como no carcinoma da mama invasivo. Estes estudos não demonstram que a aplicação simultânea de radioterapia e tamoxifeno seja desvantajosa, como foi sugerido nos estudos *in vitro*.¹²⁻¹⁷

A tolerância do tecido pulmonar para a radioterapia pode ser ligeiramente reduzida se o tamoxifeno for administrado de forma concomitante. O edema da mama e a sua duração podem estar aumentados no tratamento combinado. Os resultados cosméticos não foram prejudicados no tratamento. Verificou-se num estudo o aumento de eventos cardiovasculares (alguns dos quais com resolução em morte) no tratamento combinado.^{6,22}

CONCLUSÕES

Embora não houvesse uma clara distinção na maioria dos estudos disponíveis sobre se a hormonoterapia foi administrada concomitantemente com radioterapia ou se este tratamento foi iniciado após a radioterapia, provavelmente um grande número de doentes recebeu tratamento concomitante. Seria interessante reavaliar alguns dos estudos randomizados no que diz respeito ao modo de tratamento, ou iniciar um estudo de fase III.^{13-15,23}

Quando indicado, ambos os tratamentos devem ser iniciados após a cirurgia e podem ser aplicados simultaneamente. Não existe nenhum estudo randomizado que tenha investigado se existe diferença no controlo local quando o tamoxifeno é iniciado antes, durante ou após a radioterapia adjuvante.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

NOTA

Por opção dos autores, o artigo foi escrito sem aplicação do novo acordo ortográfico.

REFERÊNCIAS

- Halperin EA, Perez CA, Brady LW. Breast cancer: locally advanced and recurrent disease, postmastectomy radiation, and systemic therapies. In: Halperin EA, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. New York:Lippincott. Williams & Wilkins; 2008.p.1293-1316.
- De Vita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA. Principles of cancer management: radiation therapy, biologic considerations. In: De Vita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer, principles and practice of oncology*. New York: Lippincott. Williams & Wilkins; 2001.p.270-281.
- Wazer DE, Tercilla OF, Lin PS, Schmidt-Ullrich RK. Modulation in the radiosensitivity of mcf-7 human breast carcinoma cells by 17 β -estradiol and tamoxifen. *Br J Radiol*. 1989;62:1079-83.
- Wazer DE, Joyce M, Solares G, Schmidt-Ullrich RK. Proliferative inhibition of human breast carcinoma cells by high concentration estradiol does not alter radiosensitivity. *Breast Cancer Res Treat*. 1991;18:141-8

5. Wazer DE, Joyce M, Chan W, Gewirtz D, Lin PS, Solares G, et al. Effects of tamoxifen on the radiosensitivity of hormonally responsive and unresponsive breast carcinoma cells. *Radiat Oncol Investig*. 1993;1:20-8.
6. Wazer DE, Morr J, Erban JK, Schmid CH, Ruthazer R, Schmidt-Ullrich RK. The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in conservatively treated breast. *Cancer*. 1997;80:732-40.
7. Villalobos M, Becerra D, Núñez MI, Valenzuela MT, Siles E, Olea N, et al. Radiosensitivity of human breast cancer cell lines of different hormonal responsiveness. Modulatory effects of oestradiol. *Int J Radiat Biol*. 1996;70:161-9.
8. Böhning K, Busch M, Rave-Fränk M, Dühmke E. Effect of tamoxifen and estrogen treatment on the radiosensitivity of mcf-7 breast cancer cells. *Onkologie*. 1996;19:163-9.
9. Sarkaria JN, Miller EM, Parker CJ, Jordan VG, Mulcahy RT. 4-hydroxytamoxifen, an active metabolite of tamoxifen, does not alter the radiation sensitivity of mcf-7 breast carcinoma cells irradiated in vitro. *Breast Cancer Res Treat*. 1994;30:159-65.
10. Newton CJ, Schlatterer K, Stalla GK, Von Angerer E, Wowra B. Pharmacological enhancement of radiosurgery response: studies on an in vivo model system. *J Radiosurg*. 1998;1:51-6.
11. Budtz PE. Role of proliferation and apoptosis in net growth rates of human breast cancer cells (mcf-7) treated with oestradiol and/or tamoxifen. *Cell Prolif*. 1999;32:289-302.
12. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy or breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1529-42.
13. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project b-24 randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1993-2000.
14. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, et al. Findings from recent national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:62-6.
15. Fowle B, Fein DA, Hanlon AL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. The impact of tamoxifen on breast recurrence, cosmesis, complications, and survival in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:669-77.
16. Dalberg K, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE. A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. *Cancer*. 1998;82:2204-11.
17. Kantorowitz DA, Thompson HJ, Furmanski P. Effects of conjoint administration of tamoxifen and high-dose radiation on the development of mammary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:89-94.
18. Lemon MF, Kumar PF, Peterson C, Rodriguez-Sierra JF, Abbo KM. Inhibition of radiogenic mammary carcinoma in rats by estriol or tamoxifen. *Cancer*. 1989;63:1685-92.
19. Inano H, Onoda M, Suzuki K, Kobayashi H, Wakabayashi K. Prevention of radiation induced mammary tumours in rats by combined use of wr-2721 and tamoxifen. *Int J Radiat Biol*. 2002;76:1113-20.
20. Saunders M, Dische S, Barthelemy A, Harvey A, Griffiths G, Parmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (chart) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomized multicentre trial. *Radiother Oncol*. 1999;52:137-148.
21. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimetre or less. *J Clin Oncol*. 2002;20:4141-49.
22. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:918-22.
23. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:24-49.
24. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:95-102.
25. Whelan T, Levine M. Radiation therapy and tamoxifen: concurrent or sequential? That is the question. *J Clin Oncol*. 2005;23:1-4.
26. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: danish breast cancer cooperative group dbcg 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353:1641-48.
27. Valakh V, Trombetta MG, Werts ED, Labban G, Khalid MK, Kaminsky A, et al. Influence of concurrent anastrozole on acute and late side effects of whole breast radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2011;34:245-8.
28. Ishitobi B, Komoike Y, Motomura K, Koyama H, Nishiyama K, Inaji H. Retrospective analysis of concurrent vs sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Anticancer Res*. 2009;29:4791-4.
29. Azria D, Lemanski C, Zouhair A, Gutowski M, Belkacémi Y, et al. Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art. *CancerRadiother*. 2004;8:188-96.
30. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A, et al. Concomitante use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer*. 2004;91:1251-60.
31. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol*. 1992;31:259-63.
32. Rydén S, Fernö M, Möller T, Aspegren K, Berqliung L, Killander D, et al. Long-term effects of adjuvant tamoxifen and/or radiotherapy. *Acta Oncol*. 1992;31:271-4.
33. Bollet MA, Kirova YM, Antoni G, Pierga JY, Sigal-Zafrani B, Laki F, et al. Responses to concurrent radiotherapy and hormone-therapy and outcome for large breast cancers in post-menopausal women. *Radiother Oncol*. 2007;85:336-45.
34. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion. *Breast Care*. 2011;6:136-411.