

PERAN TERAPI HORMONAL PADA KANKER PAYUDARA

Daan Khambri

Afiliasi Penulis : Bagian Bedah FK Universitas Andalas, **Korespondensi** : Divisi Bedah Onkologi, Bagian Bedah FK Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, email : daan_khambri@yahoo.com, Telp \ HP : 0811662223

Pendahuluan

Kanker payudara hormon reseptor-positif mewakili sebagian besar kanker payudara didunia. Sekitar 60% sampai 75% dari wanita dengan kanker payudara dengan reseptor estrogen positif (ER+) dan 65% dari kanker ini juga memiliki reseptor progesteron positif (PgR)¹⁻⁴. Terapi hormonal adjuvant sangat efektif dan tepat pada hampir semua wanita dengan ER- dan atau tumor dengan Progesteron (PR+), sehingga pengobatan tersebut paling banyak diresepkan sebagai terapi untuk pasien dengan kanker payudara pada negara maju dan berkembang. Selama beberapa dekade, penggunaan tamoxifen selama 5 tahun adalah pengobatan hormonal adjuvan standar. Pasien yang menopause juga telah ditawarkan pilihan untuk menggunakan inhibitor aromatase inhibitor (AI) sebagai alternatif untuk tamoxifen atau secara berurutan setelah tamoxifen⁵.

Update saat ini adalah dalam menanggapi data dari penelitian acak secara multinasional yang ditujukan untuk durasi terapi hormonal. Dalam hal ini termasuk dua penelitian acak, satu diterbitkan dan yang lainnya dipresentasikan pada pertemuan ASCO

2013 untuk jangka waktu penggunaan tamoxifen^{9,10}. Standar durasi penggunaan monoterapi tamoxifen selama 5 tahun, karena penelitian sebelumnya terapi tamoxifen yang diperpanjang tidak menunjukkan manfaat klinis untuk pengobatan lebih dari 5 tahun.

Metode

Rekomendasi untuk update ini dikembangkan oleh sekelompok ahli multidisiplin menggunakan bukti dari fase III percobaan acak klinis (RCT) dan pengalaman klinis sebagai panduan. Clinical Practice Guideline Update disetujui oleh ASCO Clinical Practice Guideline Committee. Tinjauan sistematis di Medline dilakukan dari Januari 2009 hingga Maret 2013 dan untuk memenuhi abstrak sampai Juni 2013. Artikel yang dipilih untuk dimasukkan dalam tinjauan sistematis yaitu:

- artikel jurnal diterbitkan dari literatur medis
- Tahap III RCT
- abstrak rapat, jika presentasi atau poster tersedia
- ulasan sistematis dengan atau tanpa meta-analisis

- Populasi penelitian: wanita

Hasil

Setiap studi ini membandingkan 5 tahun penggunaan tamoxifen terhadap jangka waktu lebih lama: baik tanpa batas atau untuk total 10 tahun. Data dari dua studi merupakan hasil yang tersedia baru-baru ini. Periode percobaan yang diidentifikasi antara tahun 1982-2005, periode 23-tahun, dan tanggal publikasi antara tahun 1996-2013, periode 17 tahun. Hasil utama untuk semua percobaan adalah keberhasilan terapi, didefinisikan sebagai overall survival (OS), DFS, rekurensi free survival (RFS), waktu kekambuhan (TRR), rasio tingkat kejadian (ERR), dan tingkat tahunan rata-rata kekambuhan.

Rekomendasi

Pertanyaan Klinis I

Perawatan hormonal adjuvant manakah yang harus ditawarkan untuk wanita dengan hormon reseptor-positif kanker payudara pra atau perimenopause? Apakah durasi tepat?

Rekomendasi 1. Wanita didiagnosis dengan kanker payudara reseptor hormon positif yang pra atau perimenopause harus ditawarkan terapi hormonal adjuvan dengan:

Rekomendasi IA. Tamoxifen untuk durasi awal 5 tahun.

Rekomendasi IB. Setelah 5 tahun, wanita tersebut harus menerima terapi tambahan berdasarkan status menopause.

Rekomendasi IB1. Jika wanita pra atau perimenopause, atau jika status menopause tidak diketahui atau tidak dapat ditentukan, mereka harus diberikan tamoxifen lanjutan untuk total

durasi 10 tahun. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat).

- Rekomendasi IB2. Jika wanita telah jelas menopause, mereka harus ditawarkan pilihan melanjutkan tamoxifen untuk durasi total 10 tahun atau beralih ke AI hingga 5 tahun, dengan total durasi hingga 10 tahun terapi hormonal adjuvan. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*, untuk tamoxifen: Tinggi, *Evidence Quality* untuk AI: Tinggi; Kekuatan Rekomendasi: Kuat).

Pertanyaan Klinis II

Hormonal terapi adjuvant manakah yang harus ditawarkan untuk wanita dengan kanker payudara reseptor hormon positif yang menopause? Apakah durasi tepat?

Rekomendasi II. Wanita didiagnosis dengan hormon reseptor positif kanker payudara yang menopause harus ditawarkan terapi hormonal adjuvan dengan salah satu pilihan awal berikut: Rekomendasi IIA. Tamoxifen untuk jangka waktu 10 tahun. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat); atau Rekomendasi IIB. AI untuk jangka waktu 5 tahun. Data saat ini cukup untuk merekomendasikan AI dengan durasi lebih dari 5 tahun. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat); atau Rekomendasi IIC. Tamoxifen untuk durasi awal 5 tahun, kemudian beralih ke AI hingga 5 tahun, dengan total durasi hingga 10 tahun terapi hormonal adjuvan. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat); atau Rekomendasi IID. Tamoxifen untuk durasi 2 sampai 3 tahun dan beralih ke

AI hingga 5 tahun, dengan total durasi hingga 7 sampai 8 tahun terapi hormonal adjuvan. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat).

Pertanyaan Klinis III

Apa urutan yang tepat dari terapi hormonal adjuvan?

Rekomendasi III. Wanita postmenopause dan tidak toleran baik tamoxifen atau AI harus ditawarkan jenis alternatif terapi hormonal adjuvan.

Rekomendasi IIIA. Jika wanita telah menerima pengobatan AI tapi dihentikan kurang dari 5 tahun, mereka dapat ditawarkan tamoxifen untuk total 5 tahun. (Tipe: *Informal consensus, Evidence Quality*: Rendah, Kekuatan Rekomendasi: Lemah).

Rekomendasi IIIB. Jika wanita telah menerima tamoxifen selama 2 sampai 3 tahun, mereka harus ditawarkan pilihan untuk beralih ke AI hingga 5 tahun, dengan total durasi hingga 7 sampai 8 tahun terapi adjuvan hormonal. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat; lihat juga Rekomendasi IB2, IIC, dan IID dan III).

Rekomendasi IV. Wanita yang telah menerima 5 tahun tamoxifen sebagai terapi hormonal adjuvan harus ditawarkan tambahan pengobatan hormonal adjuvan.

Rekomendasi IVA. Jika wanita pascamenopause, mereka harus diberikan tamoxifen lanjutan untuk total durasi 10 tahun atau pilihan untuk beralih ke AI hingga 5 tahun, dengan total durasi hingga 10 tahun terapi hormonal adjuvan. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat)

Rekomendasi IVB. Jika wanita dengan status pra atau perimenopause, atau menopause tidak dapat dipastikan, mereka harus ditawarkan 5 tahun tambahan tamoxifen, untuk total 10 tahun terapi hormonal adjuvan. (Tipe: *Evidence Based, Evidence Quality*: Tinggi, Kekuatan Rekomendasi: Kuat).

Tinjauan Pustaka dan Analisis

Bagian ini merangkum hasil efikasi untuk jangka waktu dari tamoxifen lebih dari 5 tahun, berdasarkan lima penelitian prospektif.

OS dan Mortalitas

Kelima studi yang dilaporkan pada OS dan mortalitas, meskipun tidak semua populasi di semua studi diketahui memiliki tumor status ER. Baru-baru ini, penelitian menyarankan manfaat survival untuk jangka waktu yang lebih lama dari tamoxifen. Dalam percobaan ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter), mortalitas kanker payudara spesifik adalah 2,8% lebih rendah pada mereka yang mengambil tamoxifen selama 10 tahun ($P=0.01$), dibandingkan dengan mereka yang mengambil tamoxifen selama 5 tahun (ERR=0,83; 95% CI, 0,72-0,96). Demikian pula, survival pasien kanker payudara tertentu ditingkatkan dengan pengobatan tamoxifen diperpanjang di pemeriksaan aTTom (Adjuvant Tamoxifen)¹⁰ dan pemeriksaan Eastern Cooperative Oncology Group¹⁵. Keseluruhan mortalitas meningkat pada tiga dari lima percobaan^{9,10,15}. Namun, mortalitas lebih tinggi pada kelompok tamoxifen diperpanjang di dua studi lainnya^{12,13}. Pada National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSBAP) percobaan

B14, hasil ditindak lanjuti lebih dari 5 tahun¹² (Tabel 2)

DFS dan RFS

Kelima studi melaporkan adanya rekurensi, menggunakan langkah-langkah termasuk DFS, rekurensi atau relapse free survival, dan waktu rekurensi. Dalam percobaan ATLAS dan aTTom, terapi tamoxifen diperpanjang menurunkan risiko kekambuhan kanker payudara. Hal ini juga berlaku pada ER positif pada percobaan Eastern Cooperative Oncology Group. Namun, baik di Skotlandia dan percobaan NSABP B-14, terapi diperpanjang dengan tamoxifen dikaitkan dengan risiko yang lebih besar terhadap risiko rekurensi kanker dan / atau disingkat DFS.

Risiko Kekambuhan per Tahun

Dalam sidang ATLAS, rasio risiko tingkat kekambuhan (RR) secara signifikan lebih rendah dengan jangka waktu yang lebih lama, di 21,4% selama 10 tahun (RR 0,75; 95% CI, 0,62) dibandingkan 25,1% untuk 5-9 tahun (RR 0,90; 95% CI, 0,79-1,02; P =0,002)⁹. Untuk percobaan aTTom, dalam pra analisis rekurensi per tahun dari tindak lanjut, manfaat dari tamoxifen tambahan adalah signifikan secara statistik pada tahun 7 sampai 9 tahun hingga tahun 10 sampai 14, sedangkan untuk periode waktu yang lebih pendek atau lebih, perbedaan tersebut tidak signifikan¹⁰. Statistik dalam studi lain, yang tidak mendukung tamoxifen, interaksi waktu pengobatan secara statistik signifikan (P=0,03); rekurensi lebih signifikan secara statistik pada tahun nol sampai 5 tahun dan tidak lebih dari 6 tahun¹².

Kanker Payudara Kontralateral

Tiga dari lima studi melaporkan kejadian kanker payudara kontralateral^{9,12,14}. Satu studi menunjukkan bahwa risiko sebesar 12% lebih rendah dengan tamoxifen, (RR 0,88; 95% CI, 0,77-1,00; P= 0,05)⁹. Analisis dari semua pasien, terlepas dari status ER, sedangkan studi Skotlandia NSABP-14 menunjukkan perbedaan tidak signifikan secara statistik pada tingkat kanker payudara kontralateral antara populasi pasien.

Efek Samping

Kelima studi melaporkan efek samping. Efek samping tersebut dijelaskan dengan durasi terapi diperpanjang dengan tamoxifen, yang semuanya telah diidentifikasi pada laporan kanker endometrium sebelumnya⁵⁻⁸. Kanker endometrial secara signifikan lebih sering terjadi pada wanita yang menerima terapi diperpanjang dengan tamoxifen dibandingkan dengan mereka yang tidak: 3,1% dibandingkan 1,6%⁹ (risiko kumulatif) dan 2,9% dibandingkan 1,3% (kejadian)¹⁰. Contoh numerik dari mortalitas akibat kanker endometrium juga lebih tinggi dengan diperpanjangnya pengobatan tamoxifen, meskipun kejadian seperti itu jarang terjadi. Ada juga risiko yang lebih tinggi untuk emboli paru dengan tamoxifen. Ada risiko yang lebih rendah dari penyakit jantung iskemik pada wanita yang menerima terapi tamoxifen diperpanjang yang dilaporkan pada ATLAS⁹ dan NSABP B-14 yaitu peningkatan risiko untuk penyakit jantung iskemik, tetapi ada beberapa kejadian stroke sama pada studi tersebut⁹. Tidak ada satupun dari lima studi melaporkan efek samping lain

yang dianggap berhubungan termasuk gejala menopause (Tabel 3).

Kualitas hidup

Tidak ada studi yang dilaporkan pada hasil kualitas hidup. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa terapi hormonal adjuvan dikaitkan dengan kualitas hidup yang cukup tinggi bagi sebagian besar pasien, bukan dengan efek samping terkait pengobatan diantaranya klimakterik, muskuloskeletal, dan gejala urogenital. Dokter yang akrab dengan penggunaan agen ini didorong untuk mengukur kualitas hidup terkait kesehatan antara pasien yang menerima terapi hormonal adjuvan untuk menentukan bagaimana pengobatan dapat mempengaruhi mereka.

Analisis melalui status menopausal

Tamoxifen aktif tanpa memperhatikan status dan merupakan satu-satunya agen yang direkomendasikan untuk wanita yang pra atau perimenopausal⁵. Tiga studi yang disajikan analisis antara subset pasien didefinisikan oleh status menopause awal^{9,14,15}. Penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan kualitatif dalam hasil untuk durasi yang lebih lama pengobatan dengan tamoxifen antara wanita yang pra atau pasca menopause. Dalam ATLAS, khususnya, wanita pra atau perimenopause merasakan manfaat besar dari terapi diperpanjang dengan tamoxifen.

Interpretasi klinis

Terapi hormonal adjuvan adalah andalan terapi untuk wanita dengan kanker payudara ER-positif. Pembaruan pedoman ini mencerminkan muncul data tentang durasi pengobatan tamoxifen.

Ada total lima studi pengobatan tamoxifen selama lebih dari 5 tahun. Dua studi terbesar melaporkan tindak lanjut yang menunjukkan keunggulan kelangsungan hidup kanker payudara dengan penggunaan tamoxifen dalam jangka waktu yang lebih lama yaitu 10 tahun terapi. Efek menguntungkan dari tamoxifen menjadi lebih jelas dengan panjang tindak lanjut, sehingga minimum pengobatan diperpanjang selama 5 tahun (yaitu, 10 tahun sejak diagnosis) diperlukan untuk melihat manfaat klinis. Selain peningkatan survival, terapi diperpanjang dengan tamoxifen untuk total 10 tahun dibandingkan dengan 5 tahun dikaitkan dengan risiko rekurensi lebih rendah dan risiko lebih rendah terkena kanker payudara kontralateral. Tamoxifen diperpanjang tidak mempengaruhi angka mortalitas pada pasien kanker payudara. Sesuai dengan laporan sebelumnya tentang efek terapi hormonal adjuvan, hanya pasien dengan tumor ER-positif yang memperlihatkan manfaat dari penggunaan terapi diperpanjang dengan tamoxifen.

Efek samping yang dilaporkan oleh peneliti dari durasi 5 dan 10 tahun penggunaan tamoxifen, termasuk gejala menopause dan risiko kanker endometrium dan tromboemboli, tampaknya bertahan dengan jangka waktu pengobatan yang lebih lama. Namun, tidak ada efek samping khusus terkait dengan jangka waktu yang lebih lama dari tamoxifen diidentifikasi dalam tinjauan saat ini. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa banyak pasien memiliki gejala menopause yang sedang berlangsung dengan durasi diperpanjang terapi tamoxifen, namun bukti saat ini tidak definitif. Pedoman ASCO

sebelumnya telah merekomendasikan pengobatan wanita premenopause dengan 5 tahun tamoxifen, dan wanita postmenopause dengan minimal 5 tahun terapi adjuvant baik menggunakan AI atau penggunaan tamoxifen diikuti oleh AI⁵. Sebagaimana dibahas di pedoman 2010, Alhanya digunakan untuk wanitapostmenopausal. Wanita yang pascamenopause menerima tamoxifen sebagai pengobatan awal adalah kandidat untuk hormonaladjuvant diperpanjang baik dengan penggunaan tamoxifen untuk total 10 tahun, atau dengan beralih ke AI. Tidak ada perbedaan dalam kepentingan (atau ketiadaan) terlihat dengan terapi tamoxifen diperpanjang di subkelompok didefinisikan oleh status menopause. Karena tidak ada data keamanan terapi AI lebih dari 5 tahun, apakah dimulai sebagai terapi awal atau setelah tamoxifen sebelumnya.

Dari lima uji coba dianalisis dalam pembaruan pedoman ini. Tiga uji coba^{9,10,15} menunjukkan hasil positif untuk pengobatan tamoxifen diperpanjang melampaui 5 tahun, dan dua uji coba¹²⁻¹⁴ tidak. Uji coba dengan ukuran sampel terbesar dan terpanjang follow up^{9,10} menghasilkan hasil dengan manfaat klinis yang ditandai dan membuat rekomendasi yang dominan mencerminkan skala dan lingkup studi tersebut. Untuk dokter dan pasien, ada dua pertanyaan yang berbeda mengenai terapi hormonal adjuvan optimal. Salah satu pusat pada pilihan pengobatan awal yang optimal bagi wanita menopause, yang bisa menerima terapi dengan tamoxifen atau AI. Pembaruan pedoman ini telah difokuskan pada pertanyaan durasi, khusus pada terapi hormonal tamoxifen

diperpanjang lebih 5 tahun. Terapi hormonaladjuvan diperpanjang dengan AI setelah 5 tahun dari tamoxifen mengurangi risiko kambuhnya kanker pada wanita pascamenopause. Hal ini tidak diketahui strategi mana yang lebih disukai; tamoxifen dan AI memiliki profil efek samping yang berbeda dan preferensi pasien berdasarkan tolerabilitas pada wanita harus dipertimbangkan penggunaan keduanya. Tamoxifen efektif tanpa memandang status menopause. Sedangkan AI merupakan pilihan pengobatan yang tepat bagi wanita menopause, tamoxifen adalah pengobatan pilihan bagi perempuan pra atau perimenopause; wanita dengan status menopause tidak pasti karena pengobatan tamoxifen, histerektomi, atau keadaan medis lainnya; atau wanita yang tidak mentolerir perlakuan AI.

Saat ini, hanya tersedia data hingga 5 tahun terapi hormonal adjuvan dengan AI, dan hingga 10 tahun terapi hormonal adjuvan dengan tamoxifen atau dengan urutan kumulatif tamoxifen dan AI. Uji klinis berlangsung membandingkan jangka waktu terapi diperpanjang dengan AI selama 5 tahun untuk menjawab pertanyaan dari durasi pengobatan. Tidak ada data baru mengenai pengobatan optimal hormonal awal untuk wanita menopause, apakah yang harus digunakan untuk terapi, tamoxifen atau AI.

Pengobatan awal dengan AI atau dengan tamoxifen yang akan diikuti oleh AI tetap berlaku. Data menunjukkan bahwa jangka waktu yang lebih lama terapi hormonal (baik tamoxifen atau tamoxifen diikuti oleh AI) yang dikaitkan dengan risiko lebih rendah rekurensi kanker.

Atas dasar tersebut akan mendorong pasien dan dokter untuk memulai pengobatan hormonal adjuvan dengan arah jangka waktu terapi yang lebih lama, tetapi tidak melebihi 10 tahun. Rekomendasi untuk terapi hormonal adjuvan terus menunjukkan jumlah jangka waktu yang berbeda dari pengobatan berdasarkan strategi pengobatan awal. Saat ini, data yang tersedia mengenai wanita yang menopause atau premenopause yang memulai pengobatan dengan tamoxifen. Namun, bagi wanita menopause yang memulai pengobatan dengan AI, tidak ada data yang menunjukkan bahwa jangka waktu lama secara klinis efektif, juga tidak ada data untuk beralih ke tamoxifen setelah 5 tahun. Mengantisipasi data dari uji coba yang sedang berlangsung akhirnya akan mengklarifikasi kegagalan ini dalam durasi pengobatan keseluruhan. Faktor klinis termasuk ukuran tumor; status nodal; ER, PGR, dan HER2 biomarkers¹⁶; dan diagnostik molekuler assays¹⁷ berfungsi sebagai faktor prognostik untuk rekurensi kanker payudara. Namun, tidak ada tindakan klinis atau biomarker tertentu yang kuat dan selektif dalam memprediksi awal dibandingkan akhir rekurensi, atau memprediksi apakah tamoxifen atau terapi AI merupakan perawatan yang tepat, atau menentukan apakah jangka waktu yang lebih lama dari terapi hormonal adjuvan secara klinis ditunjukkan. Mengidentifikasi penanda tersebut merupakan prioritas penelitian yang penting. Data klinis yang luas, khususnya termasuk data dari uji coba pengobatan adjuvant diperpanjang, menunjukkan bahwa lebih kecil dan / beresiko lebih rendah untuk rekurensi

setelah 5 tahun terapi hormonal adjuvan¹⁸⁻²¹. Untuk alasan ini, besarnya manfaat jangka waktu diperpanjang terapi adjuvant tentu lebih rendah untuk pasien dengan kanker stadium I dibandingkan mereka dengan tumor stadium tinggi. Meskipun pasien dengan tumor prognosis baik mungkin mengalami risiko lebih daripada manfaat dengan pengobatan adjuvant diperpanjang, faktor klinikopatologi untuk mendefinisikan pasien tersebut tidak ditetapkan. Beberapa manfaat dari pengobatan adjuvant diperpanjang berasal dari pencegahan rekurensi di payudara dan / atau kanker^{9,18-22} wanita yang telah menjalani mastektomi bilateral tidak beresiko untuk kejadian ini, mengurangi kemungkinan mereka dari terapi diperpanjang. Pertimbangan manfaat dan risiko atas dasar efek samping yang dialami oleh pasien yang diberikan dapat membantu tim klinis membuat rekomendasi individual pada kesesuaian pengobatan yang sedang berlangsung untuk wanita tertentu.

Wanita yang menerima terapi adjuvan hormonal diperpanjang beresiko untuk efek samping seperti gejala menopause, dan efek samping yang lebih serius. Tamoxifen dikaitkan dengan risiko tromboemboli dan kanker rahim. AI yang terkait dengan risiko osteoporosis. Dokter harus memantau pasien untuk gejala sisa pengobatan sesuai dengan yang ditetapkan guidelines²³. Kepatuhan terhadap, dan ketekunan dengan terapi hormonal adjuvan untuk kanker payudara merupakan tantangan klinis. Efek samping pasien, preferensi kesehatan pribadi, dan biaya semua berkontribusi untuk menghilangkan kepatuhan pasien dengan terapi hormonal adjuvan. Mengingat

pentingnya pengobatan hormonal adjuvant untuk meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada wanita dengan kanker payudara ER-positif, dokter dianjurkan untuk menanyakan tentang kepatuhan pengobatan dan efek samping terkait pengobatan dan untuk mengejar intervensi guna mengurangi efek samping dan meningkatkan kepatuhan.

Daftar Pustaka

1. College of American Pathologists: Breast Cancer: Invasive Ductal Carcinoma. 2011 [http://www.cap.org/apps/docs/reference/myBiopsy/Breast Invasive Ductal Carcinoma.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/reference/myBiopsy/Breast_Invasive_Ductal_Carcinoma.pdf)
2. WebMD: Types of Breast Cancer: ER Positive, HER2 Positive, and Triple Negative. <http://www.webmd.com/breast-cancer/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive>, 2012
3. National Cancer Institute: Hormone Therapy for Breast Cancer. 2012 <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/hormone-therapy-breast>
4. Caring 4 Cancer. Estrogen Receptor Status May Determine Chemotherapy Use. 2010 <https://www.caring4cancer.com/go/breast/treatments/chemotherapy/estrogen-receptor-status-may-determinechemotherapy-use.htm>
5. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, 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* 28:3784-3796, 2010
6. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment working group update: Use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 21:2597-2599, 2003
7. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2002. *J Clin Oncol* 20:3317-3327, 2002
8. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. *J Clin Oncol* 23:619-629, 2005
9. Davies C, Pan H, Godwin J, 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 randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013
10. Gray RG, Rea D, Handley K, 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* 31, 2013 (suppl; abstr 5)
11. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, et al: Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: Development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc* 19:94-101, 2012
12. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al: Five versus more than 5 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* 93:684-690, 2001

13. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, et al: Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 74:297-299, 1996

14. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP: Scottish adjuvant tamoxifen trial: A randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 93:456-462, 2001

15. Tormey DC, Gray R, Falkson HC: Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond 5 years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88:1828-1833, 1996

16. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract* 6:195-197, 2010

17. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:5287-5312, 2007

18. Goss PE: Letrozole in the extended adjuvant setting. *Breast Cancer Res Treat* 105:45-53, 2007(suppl 1)

19. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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. *J Clin Oncol* 25:2006-2011, 2007

20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349:1793-1802, 2003

21. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al: Intention-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG. *Ann Oncol* 19:877-882, 2008

22. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al: Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: Intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 26:1965-1971, 2008

23. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al: Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:961-965, 2013

24. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, et al: Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 134:459-478, 2012

25. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, et al: The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: A literature review. *Int J Clin Pract* 62:338-351, 2008

26. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS: Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 125:882-887; e1, 2012

27. Gomez Sandoval YH, Braganza MV, Daskalopoulou SS: Statin discontinuation in high-risk patients: A systematic review

- of the evidence. *CurrPharm Des* 17:3669-3689, 2011
28. Perreault S, Ellia L, Dragomir A, et al: Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *Am J Med* 122:647-655, 2009
29. Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al: Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: A meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13:898-909, 2011
30. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F: Discontinuation of antiepileptic drugs after successful surgery: Who and when? *Epileptic Disord* 14:363-370, 2012
31. Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, et al: Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 8:e149-e157, 2012
32. Friese CR, Pini TM, Li Y, et al: Adjuvant endocrine therapy initiation and persistence in a diverse sample of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 138:931-939, 2013
33. American Cancer Society: *Cancer Facts & Figures for African Americans 2011-2012*. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2011
34. Centers for Disease Control and Prevention, National Program of Cancer Registries: *United States Cancer Statistics: 1999-2008 Incidence and Mortality Data*. 2012 www.cdc.gov/uscs
35. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/
36. Mead H, Cartwright-Smith L, Jones K, et al: *Racial and Ethnic Disparities in U.S. Health Care: A Chartbook*. New York, NY, The Commonwealth Fund 2008
37. Yen TW, Czepinski LK, Sparapani RA, et al: Socioeconomic factors associated with adjuvant hormone therapy use in older breast cancer survivors. *Cancer* 117:398-405, 2011
38. Wu XC, Lund MJ, Kimmick GG, et al: Influence of race, insurance, socioeconomic status, and hospital type