



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA

RACCOMANDAZIONI sull'impiego degli inibitori dell'aromatasi (IA)
nel trattamento adiuvante delle pazienti con tumore mammario
in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+)

Prima edizione
luglio 2006

Conferma

Revisione e aggiornamento
settembre 2008

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento

pag. 2

Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

pag. 3

Raccomandazioni

pag. 7

Bibliografia

pag. 15

Membri del panel

Regione Emilia-Romagna: Dino Amadori, Fabrizio Artioli, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Giancarlo Bisagni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Beatrice Di Blasio, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Lorenzo Gianni, Marina Grappa, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta: Michela Donadio

Gruppo di coordinamento metodologico

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

Contributi

- La revisione della letteratura e la preparazione delle "tables of evidence" GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

Ringraziamenti

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

Redazione a cura di

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

Impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

La necessità di aggiornamento della raccomandazione è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sulla attualità delle precedenti raccomandazioni e sulla eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

In base alle valutazioni raccolte e agli esiti della revisione della letteratura, il panel ha concordato sulla necessità di procedere all'aggiornamento della raccomandazione che si è svolta attraverso:

1. la preparazione di tabelle sintetiche che presentano le prove di efficacia e sicurezza del farmaco realizzate in accordo al metodo GRADE;
2. la discussione collegiale delle prove di efficacia e sicurezza per singolo *outcome* e complessivamente;
3. la votazione del bilancio tra benefici ed effetti avversi o indesiderati;
4. la votazione della direzione (positiva/negativa) e la forza (forte/debole) della raccomandazione.

Nell'aggiornamento delle raccomandazioni, così come nella loro stesura originale, si è utilizzato il metodo GRADE

(<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni.

Il gruppo di coordinamento metodologico ha deciso di includere nelle tabelle sintetiche delle prove di efficacia solamente gli studi randomizzati e/o le metanalisi pubblicate *in extenso*. Sono esclusi gli studi osservazionali e i lavori in *abstract*, a meno che non siano aggiornamenti di RCT già pubblicati e che riportino tutti i dati idonei alla preparazione delle tabelle.

In coerenza con gli sviluppi del metodo GRADE, il gruppo metodologico ha ritenuto opportuno eliminare la categoria “nessuna raccomandazione”.

In fase di aggiornamento il panel ha ritenuto opportuno riformulare la raccomandazione iniziale:

“Nelle pazienti con tumore mammario e positività dei recettori estrogenici (HR+) in post-menopausa è raccomandato l'uso degli inibitori dell'aromatasi invece del tamoxifene (TAM) come terapia adiuvante?”

articolandola in modo più analitico, ovvero prendendo in considerazione i dati disponibili **per singolo farmaco**

- anastrozolo
- letrozolo
- examestane

e per tempistica (modalità) di utilizzo degli inibitori dell'aromatasi rispetto al trattamento con tamoxifen:

- a) *up front* (somministrazione dell'inibitore all'inizio del trattamento in alternativa al tamoxifen)
- b) *early switch* (passaggio all'uso dell'inibitore dopo 2-3 anni di trattamento con tamoxifen)
- c) *late switch* (passaggio all'uso dell'inibitore dopo 5 anni di trattamento con tamoxifen)

Le raccomandazioni valutate sono 5, in quanto per alcuni specifici quesiti che teoricamente potevano essere affrontati (es. examestane con modalità *up front* o letrozolo *early switch*, ecc.) non esistono studi.

La tabella seguente riassume la disponibilità della letteratura per i singoli *outcome* per i tre farmaci e le tre modalità di somministrazione.

Disponibilità della letteratura per i singoli *outcome* per i tre farmaci e le tre modalità di somministrazione

<i>Outcome</i>	Valutazione <i>outcome</i>	Letrozolo			Anastrozolo			Exemestane		
		<i>up front</i>	<i>early switch</i>	<i>late switch</i>	<i>up front</i>	<i>early switch</i>	<i>late switch</i>	<i>up front</i>	<i>early switch</i>	<i>late switch</i>
Sopravvivenza globale a 5 anni	Essenziale	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Intervallo libero da malattia a 5 anni	Essenziale	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Intervallo libero da malattia da 2 a 5 anni	Importante	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Tossicità cardiovascolare	Essenziale	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Fratture	Essenziale	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Incidenza di neoplasie dell'endometrio	Essenziale	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Incidenza di 2° tumore primario	Essenziale	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Procedure invasive sull' endometrio	Importante	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Qualità della vita	Importante	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO



PROGRAMMA PRI E-R - Appropriatelyzza in oncologia

Gli inibitori dell'aromatasi (IA) nel trattamento adiuvante delle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+)

Quesiti e popolazione *target*

- QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso del letrozolo per 5 anni (*up front*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?
- QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso del letrozolo dopo 5 anni di terapia con tamoxifene (*late switch*)?
- QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso dell'anastrozolo per 5 anni (*up front*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?
- QUESITO 4.** Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso dell'anastrozolo dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (*early switch*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?
- QUESITO 5.** Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso dell'exemestane dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (*early switch*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?

Raccomandazioni

QUESITO 1. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante potrebbe essere usato il **letrozolo** assunto per 5 anni (*up front*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

QUESITO 2. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante potrebbe essere usato il **letrozolo** dopo 5 anni di terapia con tamoxifene (*late switch*)

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

QUESITO 3. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante potrebbe essere usato l'**anastrozolo** assunto per 5 anni (*up front*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

QUESITO 4. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante potrebbe essere usato l'**anastrozolo** dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (*early switch*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

QUESITO 5. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+) come terapia adiuvante, potrebbe essere usato l'**exemestane** dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (*early switch*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

Considerazioni generali sulla raccomandazione

- La suddivisione del quesito in sottoquesiti specifici per i cinque farmaci e per modalità di somministrazione non ha modificato nel complesso la forza delle raccomandazioni che restano tutte debolmente positive. La principale motivazione della positività delle raccomandazioni sta nel possibile aumento dell'intervallo libero da malattia dimostrato dagli studi.
- Il livello di incertezza sul bilancio tra benefici e rischi è in generale elevato e solo per l'anastozolo in modalità *early switch* il panel ha ritenuto che i benefici sopravanzino i rischi.
- Per nessun farmaco e modalità di somministrazione è stato ad oggi dimostrato un aumento di sopravvivenza globale tranne che per l'anastozolo in modalità *early switch*, per il quale la metanalisi di Jonat (13) e lo studio ARNO95 (14) (peraltro incluso nella metanalisi stessa) sembrerebbero mostrare un lieve incremento nella sopravvivenza. Questi studi hanno però un *follow up* mediano breve (circa 30 mesi) e il numero di eventi è basso. Il valore clinico di questo dato resta discutibile.
- Pur ritenendo che gli inibitori dell'aromatasi possono essere un'alternativa accettabile, il panel ha unanimemente considerato che il **tamoxifene rimane a tutt'oggi il farmaco di riferimento e un'opzione irrinunciabile nell'armamentario terapeutico del trattamento adiuvante del tumore mammario.**

Studi disponibili

Inibitori delle aromatasi	
Studio	Commenti
ATAC trial Lancet Oncology 2008	Somministrazione <i>up front</i> anastrozolo. Aggiornamento a 100 mesi di <i>follow up</i> (mediana).
Cella (ATAC trial) Breast Cancer Research Treat 2006	Somministrazione <i>up front</i> anastrozolo. Solo dati su qualità della vita.
Coates (BIG 1-98) JCO 2007	Somministrazione <i>up front</i> letrozolo. Aggiornamento a 51 mesi di <i>follow up</i> (mediana).
Mouridsen (BIG 1-98) JCO 2007	Somministrazione <i>up front</i> letrozolo. Solo dati su eventi avversi cardiovascolari. Non incluso nelle <i>tables of evidence</i> perché già dati già tabulati in Coates.
Crivellari (BIG 1-98) JCO 2008	Somministrazione <i>up front</i> letrozolo. Non incluso nelle <i>tables of evidence</i> perché fornisce i dati di intervallo libero da malattia ed effetti avversi di una sottopopolazione non confrontabile.
Coombes (IES) Lancet 2007	Somministrazione <i>early switch</i> exemestane. Aggiornamento a 55,7 mesi di <i>follow up</i> (mediana).
Fallowfield (IES) JCO 2006	Somministrazione <i>early switch</i> exemestane. Solo dati su qualità della vita.
Coleman (IES) Lancet Oncology 2007	Somministrazione <i>early switch</i> exemestane. Non incluso nelle <i>tables of evidence</i> perché fornisce i dati sugli effetti di exemestane sulla bone-mineral density in un sottogruppo di pazienti.
Jonat Lancet Oncology 2006	Somministrazione <i>early switch</i> anastrozolo. Metanalisi di dati individuali degli studi ITA trial, ABCSG 8 e ARNO 95.
Kaufmann (ARNO 95) JCO 2007	Somministrazione <i>early switch</i> anastrozolo. Aggiornamento a 30,1 mesi di <i>follow up</i> (mediana).
Boccardo (ITA trial) Annals of Oncology 2006	Somministrazione <i>early switch</i> anastrozolo. Aggiornamento a 64 mesi di <i>follow up</i> (mediana).
Boccardo Cancer 2007	Somministrazione <i>early switch</i> anastrozolo. Non incluso nelle <i>tables of evidence</i> perché è una <i>pooled analysis</i> di 2 studi: ITA trial (già incluso) e GROCTA (pubblicato nel 2001).
Goss (MA.17) J Natl Clin Inst 2005	Somministrazione <i>late switch</i> letrozolo. Aggiornamento a 30 mesi di <i>follow up</i> (mediana).
Goss (MA.17) Seminars in Oncology 2006	Somministrazione <i>late switch</i> letrozolo. Non incluso nelle <i>tables of evidence</i> perché presenta i dati dopo la rottura della cecità dello studio.
Goss (MA.17) JCO 2007	Somministrazione <i>late switch</i> letrozolo. Non incluso nelle <i>tables of evidence</i> perché è un'analisi retrospettiva per sottogruppi.

Valutazione della qualità delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione

QUESITO 1. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante potrebbe essere usato il **letrozolo** assunto per 5 anni (*up front*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

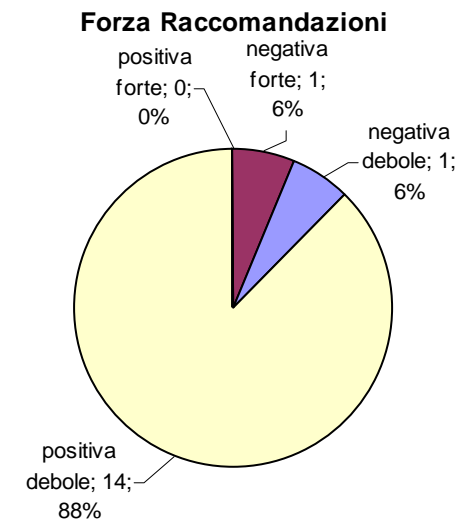
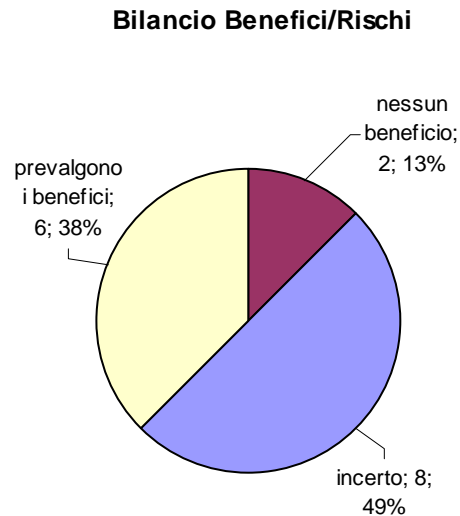
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "intermedia".

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

Metà dei componenti del panel (8/16) ha considerato "incerto" il rapporto tra i benefici del trattamento e gli effetti avversi; il giudizio dei restanti otto va in direzioni opposte: per sei il bilancio benefici/rischi è favorevole, mentre per due non vi sono benefici.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La netta maggioranza dei componenti del panel (14/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "debolmente positiva"; i rimanenti due si sono espressi invece per una raccomandazione negativa: uno per una raccomandazione debole e uno per una forte.



QUESITO 2. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso del **letrozolo** dopo 5 anni di terapia con tamoxifene (*late switch*)?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "bassa".

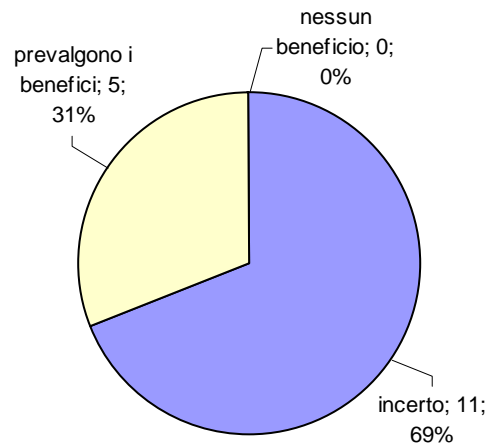
b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (11/16) ha considerato "incerto" il rapporto tra i benefici del trattamento e gli effetti avversi mentre per i rimanenti 5 il bilancio benefici/rischi è favorevole.

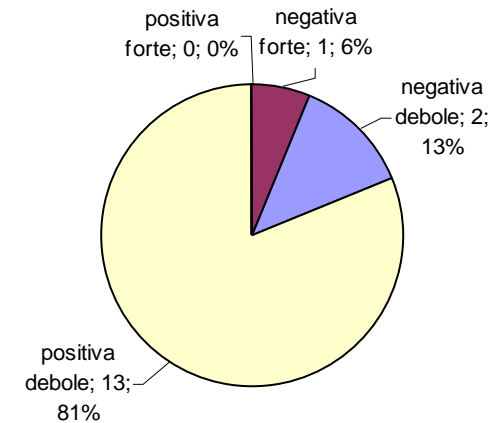
c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (13/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "debolmente positiva"; i rimanenti tre si sono espressi invece per una raccomandazione negativa: due per una raccomandazione debole e uno per una forte.

Bilancio Benefici/Rischi



Forza Raccomandazioni



QUESITO 3. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso dell'**anastrozolo** per 5 anni (*up front*) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

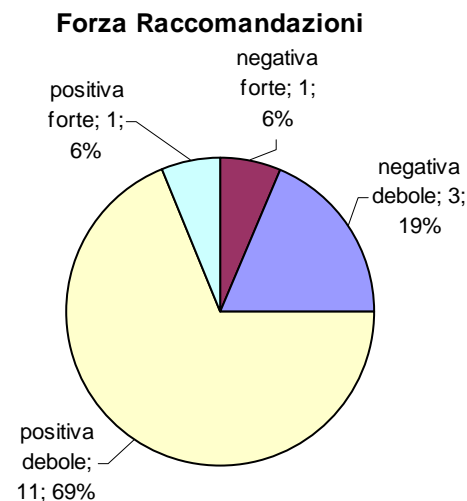
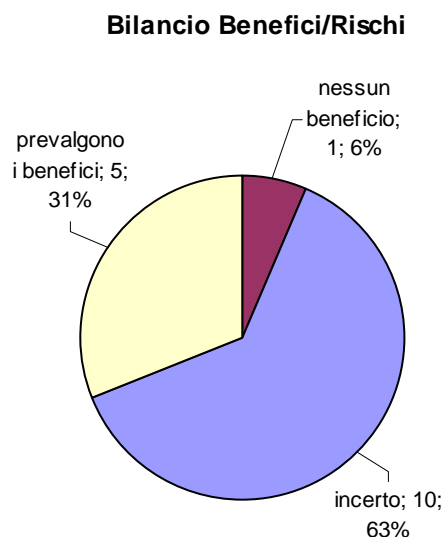
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "intermedia".

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (10/16) ha considerato "incerto" il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi. Dei rimanenti sei, cinque hanno ritenuto che prevalgono i benefici mentre per un panelista non vi sono benefici.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (11/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "debolmente positiva". I rimanenti cinque hanno espresso giudizi discordanti: tre si sono espressi per una raccomandazione "debolmente negativa", uno per una raccomandazione "fortemente negativa" e uno per una raccomandazione "fortemente positiva".



QUESITO 4. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso dell'**anastrozolo** dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (**early switch**) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

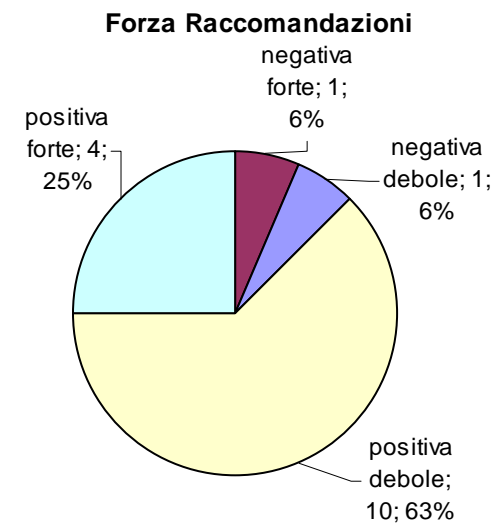
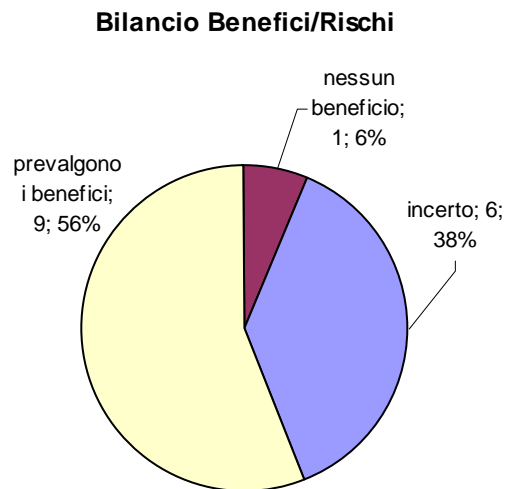
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere **"intermedia"**

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (9/16) ha ritenuto che **"prevalgono i benefici"** sugli effetti avversi. Dei rimanenti sette, sei hanno ritenuto incerto il bilancio benefici/rischi, mentre per uno non vi sono benefici.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (10/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione **"debolmente positiva"**. I rimanenti sei hanno espresso giudizi discordanti: quattro si sono espressi per una raccomandazione "fortemente negativa", uno per una raccomandazione "debolmente negativa" e uno per una raccomandazione "fortemente positiva".



QUESITO 5. Nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+), come terapia adiuvante è raccomandato l'uso dell'**exemestane** dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (**early switch**) invece del tamoxifene (TAM) assunto per 5 anni?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

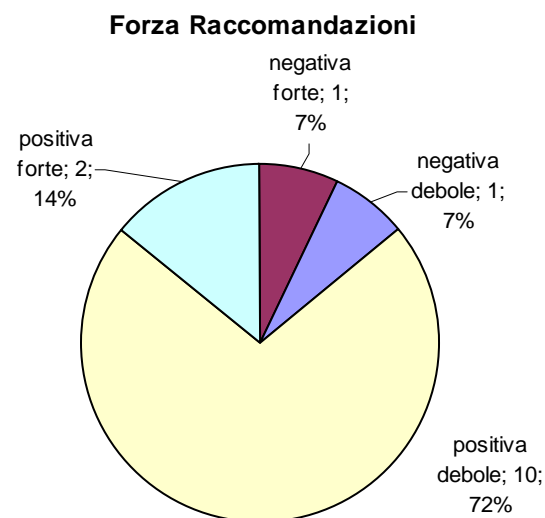
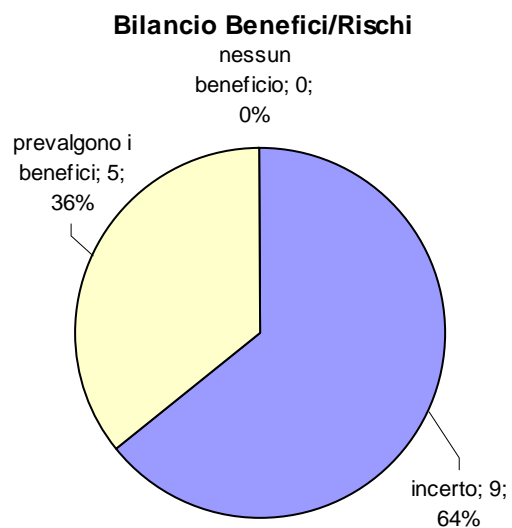
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere **"intermedia"**

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (9/14) ha considerato **"incerto"** il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi. I rimanenti cinque ritengono invece che il bilancio benefici/rischi sia favorevole.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (10/14) ha ritenuto di formulare una raccomandazione **"debolmente positiva"**. I rimanenti quattro hanno espresso giudizi discordanti: due si sono espressi per una raccomandazione "fortemente positiva", uno per una raccomandazione "debolmente negativa" e uno per una raccomandazione "fortemente negativa".



Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazioni

- Gli IA, rispetto al tamoxifene, hanno mostrato un maggiore rischio di effetti collaterali a livello osseo, particolarmente fratture osteoporotiche. È pertanto controindicato l'impiego degli IA in pazienti ad alto rischio di fratture.

Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- La generale incertezza sul bilancio benefici/rischi e il diverso profilo di effetti collaterali delle due classi di farmaci richiedono che la paziente sia informata su base individuale sui possibili vantaggi e svantaggi nel suo caso specifico.

Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). La ricerca bibliografica ha incluso studi clinici randomizzati e controllati e revisioni sistematiche pubblicati *in extenso* da gennaio 2002 a dicembre 2007. Sono stati inoltre valutati studi pubblicati nei primi sei mesi del 2008, nel caso fossero aggiornamenti di studi precedenti o pubblicazioni *in extenso* di *abstract* pubblicati nel periodo della ricerca bibliografica.

Bibliografia

Full text

1. Boccardo F, Rubagotti A, et al. (2006). Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Annals of Oncology*, 17 (SUPPL. 7): vii10-vii14.
2. Boccardo F, Rubagotti A, et al. (2007). Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer*, 109 (6): 1060-1067.
3. Cella D, Fallowfield L, et al. (2006). Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 100 (3): 273-284.
4. Coates AS, Keshaviah A, et al. (2007). Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25 (5): 486-492.
5. Coleman RE, Banks LM, et al. (2007). Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncology*, 8 (2): 119-127.
6. Coombes RC, Kilburn LS, et al. (2007). Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 369 (9561): 559-570.

7. Crivellari D, Sun Z, Coates S. (2008). Letrozole compared with Tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG1-98 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26 (12): 1972-1979.
8. Fallowfield LJ, Bliss JM, et al. (2006). Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: A randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6): 910-917.
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. (2003). A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 349 (19):1793-1802.
10. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. (2007). Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol*, 25 (15): 2006-2011.
11. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. (2005). Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 97 (17): 1262-1271.
12. Goss PE. (2006). Preventing relapse beyond 5 years: the MA.17 extended adjuvant trial. *Semin Oncol*, 33 (2 Suppl 7): S8-S12.
13. Jonat W, Gnant M, et al. (2006). Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 7 (12): 991-996.
14. Kaufmann M, Jonat W, et al. (2007). Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (19): 2664-2670.
15. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 9: 45-53.