



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations

Hormonothérapie adjuvante dans les cancers du sein non métastatiques

- Mise à jour décembre 2017 -

Sommaire

Elaboration des recommandations.....	3
Méthode d'élaboration	3
Groupe de travail	3
Principes généraux	5
Indications de l'hormonothérapie adjuvante	5
Choix de l'hormonothérapie	6
Chez les femmes non ménopausées.....	6
Chez les femmes ménopausées	7
Durée du traitement.....	7
Particularités	8
Règles de prescription	9
Concernant le tamoxifène.....	9
Concernant les inhibiteurs de l'aromatase	9
Hormonothérapie adjuvante et projet de grossesse	10
Biphosphonates et anti-résorptifs osseux.....	10
Références	11
Annexe n°1 : Calcul du risque présenté dans l'analyse des études TEXT et SOFT	14
Annexe n°2 : Prescription des anti-résorptifs osseux	16

Elaboration des recommandations

Méthode d'élaboration

Depuis la création du RCA en 2000, des Groupes Thématiques Régionaux (GTR) se sont mis en place sur différentes thématiques (par localisation cancéreuse et par discipline transversale). Au sein du GTR Sein, des groupes de travail pluridisciplinaires ont été constitués avec des coordonnateurs.

Les membres du groupe de travail Hormonothérapie ont proposé une mise à jour de la partie « Hormonothérapie adjuvante » du référentiel régional Sein non métastatique, qui a ensuite été validée par les GTR Sein, Gynécologie, Oncologie médicale, Radiothérapie et Anatomopathologie du RCA, avec relecture par les professionnels des réseaux Onco Poitou-Charentes et ROHLim, du fait de la fusion prochaine des 3 réseaux.

Ces recommandations sont mises à disposition sur le site du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (<http://www.canceraquitaine.org>).

La mise à jour des recommandations se fera à intervalles réguliers qui seront définis par le Groupe Thématique Régional Sein :

- chaque fois que les recommandations nationales et internationales connaissent des avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques significatives,
- au minimum tous les deux ans.

L'élaboration de ces recommandations n'a fait appel à aucun financement extérieur, notamment de l'industrie pharmaceutique.

Les membres du groupe de travail participant à la rédaction des recommandations ont effectué une « Déclaration publique d'intérêts » auprès du RCA (formulaire INCa) afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels qu'ils pourraient avoir vis à vis de l'industrie pharmaceutique concernant la thématique traitée dans les recommandations. Ils s'engagent à rester indépendants de la dite industrie pharmaceutique au cours de leurs travaux sur ces recommandations.

La déclaration est actualisée à chaque mise à jour des recommandations.

Groupe de travail

Ce référentiel a été élaboré par le groupe de travail Hormonothérapie du GTR Sein du RCA, avec l'aide des méthodologistes du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine, Laurence DIGUE et Isabelle CIRILO CASSAIGNE.

Coordonnateur	Marc DEBLED
Anatomopathologie	Relecteurs : Evelyne ANCELIN-MALBREIL, Nicolas ZIRGANOS
Chirurgie	Relecteurs : Jean-Sébastien AUCOUTURIER, Gauthier D'HALLUIN, Xavier FRITEL, Benjamin MERLOT, Cédric NADEAU, Romain SAINT-SUPERY
Imagerie	Relecteur : Martine BOISSERIE-LACROIX
Oncogénétique	Rédacteur : Claire SENECHAL-DAVIN
Oncologie médicale	Rédacteurs : Jérôme DAUBA, Marc DEBLED, Nadine DOHOLLOU, Stéphane REMY, Nathalie TRUFFLANDIER Relecteur : Floriane MINNE
Oncologie radiothérapie	Rédacteur : Adeline PETIT Relecteurs : Nathalie BONICHON-LAMICHHANE, Pierre RICHAUD
OMEDIT NA	Relecteurs : Antoine BROUILLAUD, Bertrice LOULIERE, Marie-Claude SAUX

Contact

Isabelle CIRILO CASSAIGNE : icirilo@canceraquitaine.org

Principes généraux

Les indications d'hormonothérapie (HT) adjuvante concernent les tumeurs RH+ (RE et/ou RP \geq 10%).

La réflexion sur la prescription d'HT est effectuée indépendamment du statut d'HER2 [Rasmussen, 2008].

Les médicaments sont utilisés dans le cadre de leur AMM, à savoir :

- Tamoxifène : 20 mg par jour
- Inhibiteurs de l'aromatase (IA) :
 - Anastrozole : 1 mg par jour
 - Letrozole : 2,5 mg par jour
 - Exemestane : 25 mg par jour
- En cas de suppression ovarienne : agoniste de la LH-RH (pas d'AMM au 10/02/2017) : le traitement utilisé dans l'étude SOFT est la triptoréline 3,75 mg IM tous les 28 jours [Francis, 2015]. Une forme retard tous les 3 mois peut être utilisée, mais l'équivalence n'est pas formellement démontrée.

La préférence entre l'administration d'un agoniste de la LH-RH ou une ovariectomie bilatérale par cœlioscopie doit être discutée avec la patiente.

En cas d'association à un IA, l'exemestane doit être préféré (étude SOFT), l'anastrozole n'ayant pas montré de bénéfice [Gnant, 2015].

En cas de chimiothérapie adjuvante, l'HT ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie (hors agoniste de la LH-RH dans une intention de préservation de la fertilité [Moore, 2015]).

En cas de radiothérapie adjuvante, le tamoxifène doit être débuté de façon préférentielle à l'issue de la radiothérapie [Cecchini, 2015]. L'administration d'un inhibiteur de l'aromatase (IA) conjointement à la radiothérapie ne semble pas en augmenter la toxicité [Bourgier, 2016].

Indications de l'hormonothérapie adjuvante

Il y a une indication d'hormonothérapie adjuvante pour toute tumeur RH+.

Cependant, chez les patientes \geq 60 ans, la prescription d'une HT est discutable si les critères suivants sont réunis : \leq 10 mm, pN-, canalaire infiltrant de grade I ou lobulaire infiltrant de grade I ou II, avec un traitement local optimal [Christiansen, 2011].

Choix de l'hormonothérapie

Les IA étant contre-indiqués chez les patientes non ménopausées, les modalités du traitement sont fonction du statut ménopausique de la patiente avant l'initiation du traitement. La ménopause est définie par :

- une aménorrhée spontanée d'une durée minimale de un an,
- une aménorrhée chimio-induite d'une durée minimale de deux ans.

En cas de doute, on prendra l'avis du gynécologue et on pourra s'aider du dosage de FSH et de l'œstradiol, à renouveler si nécessaire. Une aménorrhée persistante peut être observée sous tamoxifène en absence de ménopause.

En cas d'aménorrhée chimio-induite, il n'est pas possible de certifier que celle-ci est définitive. Dans ce contexte, il est préférable, sauf pronostic péjoratif, de débiter par du tamoxifène. Le passage à une anti-aromatase ne doit être envisagé qu'après la réalisation d'un bilan complet en faveur d'une ménopause définitive (clinique, 2 bilans hormonaux concordants à 6 mois d'intervalle et échographie pelvienne) et après avis du gynécologue.

En cas de relais tamoxifène-IA chez une patiente qui n'était pas ménopausée à l'initiation de l'hormonothérapie, ou en cas d'administration d'un agoniste (Ag) de la LH-RH associé à un IA, une surveillance de l'œstradiolémie tous les 3 mois pendant un an, puis à 18 mois et à 2 ans doit être réalisée (stimulation ovarienne des IA ; blocage incomplet des agonistes de la LH-RH chez 15 % des patientes dans l'étude SOFT) [Bellet, 2016 ; Dowsett, 2016 ; Jankowitz, 2014 ; Kadakia, 2015 ; Ortmann, 2011 ; Papakonstantinou, 2016 ; Pfeiler, 2014 ; Pfeiler, 2013 ; Smith, 2006]. Une ovariectomie bilatérale pourrait alors être envisagée en cas de suppression biologique incomplète.

Une surveillance de l'œstradiolémie est également recommandée en cas d'association Ag LH-RH et tamoxifène, même si un taux résiduel d'œstradiol n'a probablement pas les mêmes conséquences du fait du blocage du récepteur de l'œstradiol par le tamoxifène (l'objectif de l'association étant d'obtenir un blocage de la synthèse de l'œstradiol).

Chez les femmes non ménopausées

Le type d'hormonothérapie dépend des facteurs de risque de rechute. Les trois principaux facteurs isolés sont une atteinte ganglionnaire ≥ 4 , l'âge < 35 ans (< 35 ans : HR = 2,2 versus 45-49 ans ; 35-39 ans : HR = 1,7), et le grade II ou III (HR = 2,5 et 3,0 respectivement vs grade I) [Regan, 2016].

Ce risque pourra être au mieux défini en reprenant le calcul d'un score présenté dans l'analyse de l'étude SOFT [Regan, 2016] (Annexe n°1).

Le choix de l'HT pourra être discuté avec la patiente selon le bénéfice escompté et l'acceptation des différents effets indésirables.

Risque faible ou modéré

Le standard est le tamoxifène pendant 5 ans.

Particularité : La suppression ovarienne (sans IA) peut être discutée en cas de contre-indication au tamoxifène (antécédents thrombo-emboliques, obésité morbide). L'équivalence d'efficacité n'est pas démontrée.

Option : Passage du tamoxifène vers un IA chez une patiente qui devient ménopausée en cours de traitement, pour une durée totale de l'hormonothérapie de 5 ans (surv. biol. cf supra) [Goss, 2013 ; Chirgwin, 2012].

Risque élevé

Le standard est la suppression ovarienne + tamoxifène ou suppression ovarienne + exemestane (surv. biol. cf supra) [Coates, 2015].

Un traitement par suppression ovarienne et exemestane est le standard en cas de $N+ \geq 4$ (surv. biol. cf supra) [Coates, 2015].

Remarque : les effets indésirables à long terme de ces associations sont méconnus.

Chez les femmes ménopausées

Chez les patientes ménopausées, le traitement anti-hormonal standard doit comporter un IA soit seul, soit associé au tamoxifène selon un schéma séquentiel.

Un traitement par un IA d'emblée doit être préféré chez les patientes ayant des facteurs de risque de rechute précoce (au moins un des facteurs suivants : atteinte ganglionnaire, invasion vasculaire, grade III, RP-, Her2 +) [Mauriac, 2007].

Un traitement par tamoxifène seul demeure une option chez les patientes dont la tumeur est de bon pronostic (pT1 N0 et grade I ou II et RP > 20%) [Coates, 2015].

Durée du traitement

La durée standard de traitement est de 5 ans.

La prolongation de l'hormonothérapie au-delà de cinq doit être discutée avec la patiente en cas de facteurs de risque de rechute tardive. Les facteurs identifiés sont avant tout l'atteinte ganglionnaire (risque proportionnel au nombre de ganglions atteints). En cas d'atteinte ganglionnaire limitée seront considérés un grade II ou III, l'âge jeune, la taille tumorale.

Un traitement de 10 ans est le standard si $pN \geq 4$ [Curigliano, 2017] ; il peut être discuté en cas d'atteinte d'un à 3 ganglions axillaires, en particulier chez la femme jeune (< 40 ans au diagnostic).

En cas d'administration d'un Ag LHRH, il n'y a pas d'étude ayant évalué sa durée. Une durée de 5 ans est recommandée sur la base de l'étude SOFT.

Il n'y a pas de comparaison directe entre un traitement identique durant 10 ans ou un traitement séquentiel. Les comparaisons indirectes suggèrent un plus grand bénéfice en cas de traitement séquentiel, ce qui permet également de limiter le risque de toxicité cumulative.

Toutes les modalités peuvent être envisagées :

- Poursuite de l'hormonothérapie identique,
- Traitement séquentiel : 2 ans de tamoxifène puis 3 ans d'IA ou 2 ans d'IA puis 3 ans de tamoxifène [Regan, 2011],
- Relais par un IA chez une patiente devenant ménopausée sous tamoxifène (surv. biol. cf supra).

La séquence IA pendant 5 ans puis tamoxifène n'a pas été évaluée.

A noter :

- L'absence de données publiées in extenso d'un traitement par 10 ans avec un inhibiteur de l'aromatase [abstract : Mamounas, 2016]
- Un traitement prolongé par un IA augmente le risque d'ostéoporose durant toute la durée du traitement.
- Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lors d'un traitement par tamoxifène durant 10 ans chez les patientes < 50 ans à l'initiation du traitement [EBCTCG, 2011 ; Davies, 2013].

Particularités

Des analyses de sous-groupe suggèrent :

- Un plus grand bénéfice des IA sur le tamoxifène dans les phénotypes lobulaires [Metzger Filho, 2015].
- Une absence de supériorité, voire une infériorité de l'anastrozole sur le tamoxifène en cas de forte obésité [Pfeiler, 2011]. Pour les femmes ayant un BMI ≥ 30 , on privilégiera le létrozole sur l'anastrozole [Folkerd, 2012].
- Un taux augmenté de phlébite sous tamoxifène chez la personne âgée [Hernandez, 2009], devant conduire à préférer un IA.

Chez l'homme, une méta-analyse a montré que le standard est le tamoxifène [Eggemann, 2013].

Règles de prescription

Un suivi régulier des patientes doit être organisé par le cancérologue, le gynécologue et le médecin traitant, pour favoriser la compliance et aider dans le vécu et la prise en charge des effets indésirables.

Concernant le tamoxifène

Les patientes doivent être prévenues d'un risque augmenté de phlébite sous tamoxifène. Avant l'initiation du traitement, l'anamnèse doit rechercher une notion de maladie thromboembolique personnelle ou familiale. Un antécédent isolé de phlébite ou une phlébite en cours de traitement n'est pas une contre-indication absolue au tamoxifène.

Les patientes non ménopausées doivent être prévenues de l'absence d'action contraceptive et du possible risque tératogène.

Un suivi gynécologique régulier est nécessaire. La surveillance systématique régulière par échographie pelvienne n'est pas indiquée, mais devra être effectuée en cas de saignement gynécologique. Une échographie pelvienne peut être proposée à l'initiation du traitement chez les patientes non ménopausées.

Le tamoxifène a un effet ostéoporotique chez les patientes non ménopausées.

Les inhibiteurs du CYP2D6 sont contre-indiqués en cas de traitement par tamoxifène. Il s'agit principalement de certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine et paroxétine), du ritonavir (Norvir®, Kaletra®, Viekirax® et les formes génériques) et de la terbinafine (Lamisil®, Fungster® et les formes génériques).

Concernant les inhibiteurs de l'aromatase

Une densitométrie osseuse (DMO) doit être réalisée avant ou en début de traitement par un inhibiteur de l'aromatase, et renouvelée en fonction du T score initial [Hadji, 2008]. Un traitement par biphosphonates doit être instauré en cas d'ostéoporose avec avis rhumatologique. En cas d'ostéopénie, la DMO sera renouvelée après un à deux ans [Hadji, 2008].

Chez les patientes en aménorrhée chimio-induite ou sous agoniste de la LH-RH, une surveillance de l'œstradiolémie doit être réalisée tous les 3 mois la 1^{ère} année, puis à 18 mois et 2 ans [Bellet, 2016 ; Dowsett, 2016 ; Jankowitz, 2014 ; Kadakia, 2015 ; Ortmann, 2011 ; Papakonstantinou, 2016 ; Pfeiler, 2014 ; Pfeiler, 2013 ; Smith, 2006]. Le taux d'œstradiolémie doit demeurer < 10 pmol/l. Sinon une suppression ovarienne ou la reprise du tamoxifène est alors nécessaire.

En l'absence d'augmentation démontrée de risque cardio-vasculaire [Amir, 2013], il n'y a pas d'indication formelle à la réalisation de bilan lipidique régulier, sauf cas particulier.

En cas de toxicité, un changement de traitement sera privilégié par rapport à un arrêt d'hormonothérapie : passage à un autre inhibiteur de l'aromatase ou relais par tamoxifène.

Hormonothérapie adjuvante et projet de grossesse

Les patientes jeunes doivent être informées du risque tératogène du tamoxifène et de l'absence d'effet contraceptif du médicament.

Si les traitements antihormonaux n'ont pas d'impact démontré sur la fertilité, leur prescription retarde un projet parental et expose donc à des difficultés ultérieures de conception dû à la diminution physiologique de la fertilité avec l'âge.

Des techniques de préservation de la fertilité peuvent donc être discutées dans le but de faciliter une grossesse à l'issue du traitement anti-hormonal, la survenue d'une grossesse n'ayant pas d'impact démontré sur le risque de rechute, y compris en cas de tumeur RH+ [Azim, 2013].

En cas de souhait de grossesse sous hormonothérapie, l'interruption transitoire du traitement pourra être discutée avec l'oncologue, en collaboration avec le centre de préservation de la fertilité. Ceci fait l'objet actuellement d'une évaluation dans le cadre de l'étude internationale Positive [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308085>]. Une période de trois mois minimum est souhaitée entre l'arrêt du tamoxifène et l'initiation d'une grossesse, compte tenu du risque tératogène. Dans l'étude Positive, la durée minimale de traitement par hormonothérapie est de 18 mois avant son interruption ; la durée maximale d'interruption est de deux ans.

Biphosphonates et anti-résorptifs osseux

En cas d'ostéoporose, un traitement par anti-résorptif osseux doit être prescrit ainsi qu'une activité physique adaptée.

Différentes études ont montré que les biphosphonates et le dénosumab administrés à une dose adaptée (clodronate 1600 mg/jour po pendant 2 ans, zolédronate 4 mg intraveineux tous les 6 mois pendant 3 ans, dénosumab 60 mg sous-cutané tous les 6 mois pendant 3 ans) permettent une diminution du risque relatif de rechute de 14 à 20% chez les patientes ménopausées [Hadji, 2016].

- Un tel traitement peut être prescrit en cas de risque élevé de rechute (Annexe n°2).
- La patiente devra être prévenue que ces médicaments n'ont pas d'AMM dans cette indication.

Un bilan buccodentaire initial doit être effectué de façon systématique (panoramique dentaire + consultation dentaire) avant l'initiation du traitement.

Références

Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 ; 103(17) : 1299-309.

Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):73-9.

Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34(14) : 1584-93.

Bourgier C, Kerns S, Gourgou S, et al. Concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy: final results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2016 ; 27(3):474-80.

Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, D'souza D, Lock M. Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. *Cureus.* 2015 ; 7(10) : e364.

Chirgwin J, Sun Z, Smith I, et al. The advantage of letrozole over tamoxifen in the BIG 1-98 trial is consistent in younger postmenopausal women and in those with chemotherapy-induced menopause. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 ; 131(1):295-306.

Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen B, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 2011 ; 103(18) : 1363-72.

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 ;26(8):1533-46.

Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Y Brucker S, Cardoso F, Carey L, Ciruelos E, Cuzick J, Denkert C, Di Leo A, Ejlertsen B, Francis P, Galimberti V, Garber J, Gulluoglu B, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huang CS, Huober J, Hussein K, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Osborne KC, Paganì O, Partridge AH, Pritchard K, Ro J, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z, Smith I, Toi M, Tutt A, Viale G, Watanabe T, Whelan TJ, Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1700-1712.

Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. 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*. 2013 ; 381(9869) : 805-16.

Dowsett M, Lønning PE, Davidson NE. Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 10;34(14):1580-3.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9793) : 771-84.

Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, Jahn M, Costa SD. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(2):465-70.

Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'Hern RP, Dowsett M. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30(24) : 2977-80.

Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 ; 372(5):436-46.

Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015 ; 26(2):313-20.

Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol*. 2013 ; 24(2): 355-61.

Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 2008 ; 19(8) : 1407-16.

Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol*. 2016 ; 27(3) : 379-90.

Haute Autorité de Santé. Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes à partir de 45 ans. Janvier 2005.

Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009 ; 115(19) : 4442-9.

Jankowitz RC, Puhalla S, Davidson NE. Should we embrace or ablate our urge to (ovarian) suppress? *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3920-2.

Kadakia KC, Henry NL. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal women with breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015 Oct;13(10):663-72.

Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer who have completed previous adjuvant treatment

with an aromatase inhibitor. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-05. Presented December 7, 2016.

Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*. 2007 ; 859-67.

Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33(25) : 2772-9.

Moore HC(1), Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 ; 372(10) : 923-32.

Ortmann O, Pagani O, Jones A, Maass N, Noss D, Rugo H, van de Velde C, Aapro M, Coleman R. Which factors should be taken into account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev*. 2011 Apr;37(2):97-104.

Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for Breast Cancer? *J Clin Oncol*. 2016 May 10;34(14):1573-9.

Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29(19) : 2653-9.

Pfeiler G, Königsberg R, Filipcic L, Greil R, Stoger H, Singer CF, Knauer M, Steger GG, Seifert M, Dubsy PC, Fitzal F, Balic M, Bjelic-Radisic V, Mlineritsch B, Marth C, Gnant M. Follicle stimulating hormone (FSH) as a surrogate parameter for the effectiveness of endocrine therapy with or without zoledronic acid in premenopausal patients with breast cancer: An analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 577).

Pfeiler G, Königsberg R, Hadji P, Fitzal F, Maroske M, Dressel-Ban G, Zellinger J, Exner R, Seifert M, Singer C, Gnant M, Dubsy P. Impact of body mass index on estradiol depletion by aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 2013 Sep 17;109(6):1522-7.

Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 ; 9(1):23-8.

Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016 ; 34(19):2221-31.

Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011 ; 12(12) : 1101-8.

Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, Hayes D. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2444-7.

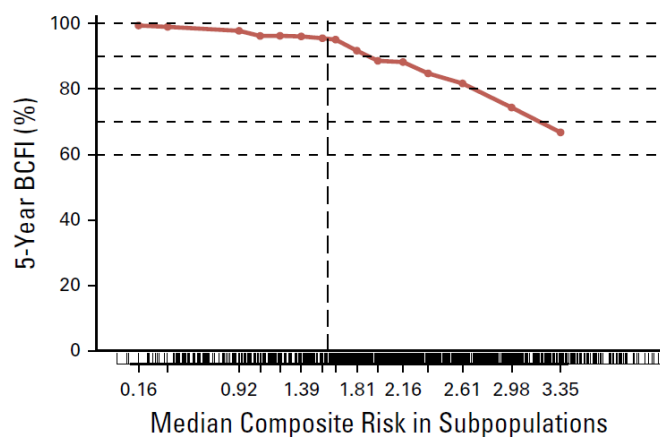
Annexe n°1 : Calcul du risque présenté dans l'analyse des études TEXT et SOFT

Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 2016 ; 34(19) : 2221-31.

Table 2. Cox Proportional Hazards Model for Defining the Composite Measure of Recurrence Risk for the Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Analysis Population of TEXT and SOFT

Parameter	Parameter Estimate	SE	χ^2	P	HR	95% CL
Age at random assignment, years						
< 35	0.81	0.16	25.7	< .01	2.2	1.6 to 3.1
35-39	0.54	0.15	13.4	< .01	1.7	1.3 to 2.3
40-44	0.23	0.14	2.8	.10	1.3	1.0 to 1.7
45-49	0 (ref)					
≥ 50	0.16	0.23	0.5	.49	1.2	0.7 to 1.8
No. of positive nodes						
0	0 (ref)					
1-3	0.38	0.12	9.2	< .01	1.5	1.1 to 1.9
≥ 4	1.12	0.13	69.1	< .01	3.1	2.4 to 4.0
Tumor size, cm						
Unknown	0.61	0.26	5.4	.02	1.8	1.1 to 3.1
≤ 2	0 (ref)					
> 2	0.42	0.10	16.1	< .01	1.5	1.2 to 1.9
ER expression, %						
Unknown	-0.10	0.58	0.0	.86	0.9	0.3 to 2.8
< 50	0.23	0.17	1.8	.18	1.3	0.9 to 1.8
≥ 50	0 (ref)					
PgR expression, %						
Unknown	0.95	0.51	3.5	.06	2.6	1.0 to 7.0
< 20	0.45	0.12	13.7	< .01	1.6	1.2 to 2.0
20-49	0.27	0.14	3.6	.06	1.3	1.0 to 1.7
≥ 50	0 (ref)					
Tumor grade						
1	0 (ref)					
2	0.93	0.21	18.6	< .01	2.5	1.7 to 3.8
3	1.10	0.24	20.8	< .01	3.0	1.9 to 4.9
Ki-67 expression, %						
Unknown	0.08	0.19	0.2	.66	1.1	0.7 to 1.6
< 14	0 (ref)					
14-19	0.07	0.19	0.1	.72	1.1	0.7 to 1.6
20-25	0.29	0.19	2.2	.14	1.3	0.9 to 1.9
≥ 26	0.45	0.21	4.7	.03	1.6	1.0 to 2.3

Abbreviations: CL, confidence limit; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; PgR, progesterone receptor; ref, referent; SOFT, Suppression of Ovarian Function Trial; TEXT, Tamoxifen and Exemestane Trial.



BCFI : Breast Cancer-Free Interval

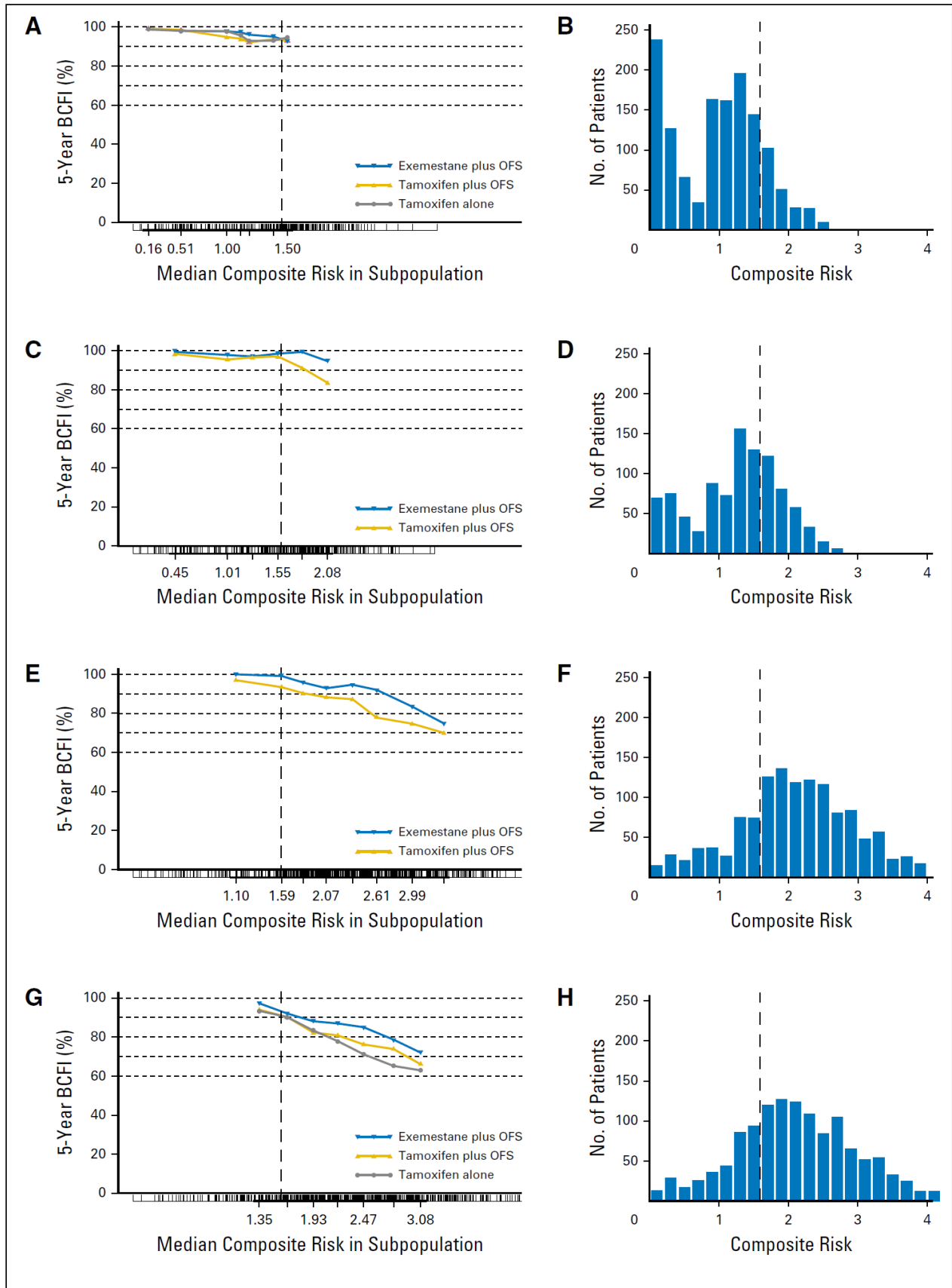


Fig 4. Subpopulation treatment effect pattern plot of 5-year breast cancer-free interval (BCFI) in the hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative population according to (A, C, E, G) composite risk subpopulations and (B, D, F, H) distribution of composite risk for each of the four cohorts defined by trial and chemotherapy use. (A, B) SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) no-chemotherapy cohort, (C, D) TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) no-chemotherapy cohort, (E, F) TEXT chemotherapy cohort, and (G, H) SOFT prior-chemotherapy cohort. The vertical dashed lines indicate the median composite risk of 1.59 in the overall hormone receptor-positive, HER2-negative analysis population. OFS, ovarian function suppression.

Annexe n°2 : Prescription des anti-résorptifs osseux

La prescription des anti-résorptifs osseux a fait l'objet d'une conférence de consensus internationale dont les conclusions ont été publiées avec une recommandation forte de leur utilisation dans le cadre adjuvant du cancer du sein [Hadji, 2016] :

« There was strong consensus that the data supported the use of adjuvant bisphosphonates in postmenopausal (whether natural or induced) women, with some experts (58%) suggesting further restriction to those considered at intermediate or high risk of recurrence rather than unselected use across all risk groups. There was consensus that a lack of regulatory approval for bisphosphonates in this setting should not preclude their use, with the majority indicating they could administer adjuvant bisphosphonates in their health care system as an off label treatment based on a locally or nationally defined protocol or treatment guideline. The Panel was in agreement that either daily oral clodronate or i.v. zoledronic acid (Q6 monthly) are the preferred agents for metastasis prevention and recommended that the potential risks and benefits of adjuvant bone targeted treatment for 3–5 years alongside vitamin D supplementation and adequate calcium intake should be discussed with relevant patients. With these regimens, the risk of osteonecrosis of the jaw is < 1%. »