

# Le tamoxifène en situation adjuvante dans le cancer du sein : trente ans d'expérience

Tamoxifen as adjuvant therapy in breast cancer: 30 years experience

**Mots clés :** Cancer du sein, Tamoxifène, Hormonothérapie, Adjuvant, Récepteurs d'estradiol.

**Keywords :** Breast neoplasms, Tamoxifen, Hormonal treatment, Adjuvant, Estradiol receptors.

T. Delozier <sup>(1)</sup>

**L**e tamoxifène a été pendant près de trente ans l'hormonothérapie de référence dans le traitement (adjuvant) du cancer du sein. Le tamoxifène a été le standard défini dans tous les consensus internationaux européens ou américains. Il reste le standard chez la femme non ménopausée.

En 30 ans d'essais cliniques, les données sur son mode d'action, sa tolérance, sa toxicité, son efficacité et ses indications se sont accumulées.

## Historique

### *L'arrivée du tamoxifène*

Dans les années 1970, les hormonothérapies disponibles comprenaient la suppression ovarienne (chirurgie ou radiothérapie) chez la femme non ménopausée, les progestatifs, les androgènes ou les estrogènes à forte dose chez la femme ménopausée. Si la suppression ovarienne faisait l'objet d'essais en adjuvant, les effets secondaires des progestatifs, des estrogènes et des androgènes ne permettaient pas d'envisager leur utilisation en situation adjuvante.

En 1975, le tamoxifène fait son apparition dans le cancer du sein. C'est le premier anti-estrogène disponible. Les premières études dans le cancer du sein métastatique montraient

---

1. Centre François-Baclesse, avenue du Général-Harris, BP 5036, 14076 Caen Cedex.

qu'il avait une efficacité comparable à celle des hormonothérapies alors disponibles. Le taux de réponses objectives était de l'ordre de 30 %. Il se caractérisait essentiellement par un excellent profil de tolérance. Certes, il entraînait des bouffées de chaleur, mais il n'entraînait pas la prise de poids des progestatifs, les effets virilisants des androgènes, ni les effets thromboemboliques des progestatifs ou des estrogènes. Pour ces raisons, il a rapidement remplacé toutes les hormonothérapies disponibles à cette époque dans le cancer du sein métastasé de la femme ménopausée. De plus, il a démontré son efficacité chez la femme non ménopausée et a été utilisé seul ou en association avec la suppression ovarienne (définitive à cette époque). Le tamoxifène a été mis sur le marché en France en 1976.

### ***Les premiers essais adjuvants***

La bonne tolérance du tamoxifène permettait d'envisager son utilisation en adjuvant. Les premiers essais en adjuvant ont été initiés dès 1975. Les essais comparaient tous le tamoxifène à un bras contrôle sans hormonothérapie. Les essais différaient par les critères d'inclusions, les doses de tamoxifène et les durées de traitement. Ils pouvaient concerner une population large : toutes les femmes traitées pour un cancer du sein, sans tenir compte de l'âge, de l'envahissement ganglionnaire ou des récepteurs hormonaux, ou se limiter à une population très ciblée : femmes ménopausées avec envahissement ganglionnaire et récepteurs hormonaux positifs ou inconnus.

Les premiers résultats ont été publiés dans le début des années 1980. Les résumés de quelques articles montrent la diversité des études et des résultats.

L'essai du *Christie Hospital* [1] concernait 1 005 femmes ménopausées ou non, avec ou sans envahissement ganglionnaire. Le tamoxifène était prescrit pour 1 an à la dose de 20 mg par jour. L'essai comparait *tamoxifène à surveillance* chez les femmes ménopausées et *tamoxifène à suppression ovarienne* chez les femmes non ménopausées. La première publication analyse les 961 premières inclusions. Elle ne retrouve pas de différence significative de survie entre tamoxifène et suppression ovarienne, de même chez les femmes ménopausées, il n'y a pas de différence significative de survie entre tamoxifène et surveillance. Cependant, le bénéfice en survie est retrouvé si l'analyse est faite en associant les femmes ménopausées et non ménopausées et en stratifiant sur l'envahissement ganglionnaire. L'essai met en évidence une réduction significative des rechutes ( $p = 0,04$ ) et une réduction particulièrement marquée des métastases à distance chez les femmes ménopausées.

L'essai du *NATO* [2] concernait 1 285 femmes ménopausées ou non, avec ou sans envahissement ganglionnaire. Le tamoxifène était prescrit pour 2 ans à la dose de 20 mg par jour. Le taux de rechute à 21 mois était de 14,2 % dans le groupe tamoxifène versus 20,5 dans le groupe témoin, sans bénéfice sur la survie.

Un essai français de taille plus modeste [3] concernait 179 femmes ménopausées, opérées pour un cancer avec envahissement ganglionnaire et récepteurs hormonaux positifs ou inconnus. Les femmes traitées recevaient 40 mg de tamoxifène pendant 3 ans. L'analyse à 5 ans ne retrouvait pas de bénéfice sur la survie mais une amélioration significative de la survie sans récurrence (61 versus 44 % ;  $p = 0,008$ ). Chez les femmes RE+ la réduction du risque de rechute était plus importante avec un bénéfice significatif sur la survie (83 versus 63 %).

L'essai B14 du NSABP [4] incluait 2 644 femmes avec cancer du sein sans envahissement ganglionnaire et récepteurs d'estrogènes positifs. Les femmes traitées recevaient 20 mg de tamoxifène pendant 5 ans. À 4 ans, il retrouvait une réduction significative des rechutes (survie sans rechute 83 versus 77 %), mais ne montrait pas de différence de survie. Le bénéfice était retrouvé indépendamment de l'âge, mais était plus important chez les femmes de plus de 50 ans avec une réduction du risque de rechute de 44 %.

L'essai écossais [5] comparait, chez 747 patientes opérées pour un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire, le tamoxifène pendant 5 ans avec une simple surveillance. À l'issue de 5 ans de traitements, 236 patientes qui n'avaient pas présenté de récurrence ont été randomisées secondairement entre arrêt ou poursuite du tamoxifène jusqu'à la rechute. Le tamoxifène augmentait la survie sans rechute chez les femmes ménopausées ou non et lorsque les récepteurs d'estradiol étaient supérieurs à 19 fmol/mg de protéine. Les courbes de survie tracées par la méthode de Kaplan et Meier montraient la même tendance. Le tamoxifène réduisait également le taux des cancers contralatéraux.

Ainsi, analysés individuellement, les essais mettaient en évidence la réduction du risque de rechute liée au tamoxifène, suggéraient le bénéfice sur la survie, mais ne permettaient de conclure ni sur la durée ni sur la dose. D'autre part, l'interaction avec la chimiothérapie restait incertaine. Enfin, certains effets secondaires rares pouvaient passer inaperçus.

## Les méta-analyses

En 1983, à l'initiative de Richard Peto, l'Early Breast Cancer Adjuvant Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) démarrait sa série de méta-analyses sur données individuelles. Depuis, des mises à jour régulières sont programmées tous les 5 ans. Les méta-analyses de l'EBCTCG sont fondées sur une recherche la plus exhaustive possible de tous les essais portant sur le sujet, sur le recueil des données individuelles de chaque patient inclu dans un essai. L'analyse des survies, survie sans rechute, survie sans métastase est identique pour tous les essais. La banque de données de l'EBCTCG regroupe 33 000 femmes incluses dans des essais qui comparaient le tamoxifène pendant 1 ou 2 ans avec une simple surveillance, 15 000 femmes randomisées dans des essais avec 5 ans de tamoxifène. Les essais comparant deux durées de tamoxifène concernent 28 000 femmes, 20 000 dans des essais comparant 1 ou 2 à 5 ans et 8 000 dans des essais comparant 5 à 10 ans de traitement.

La méta-analyse confirmait, dès 1985, la réduction de rechute, le bénéfice sur la survie [6]. Les analyses ultérieures ont confirmé les premiers résultats (**figure 1**). L'effet du tamoxifène paraissait indépendant de l'âge (avant ou après 50 ans), de l'envahissement ganglionnaire, d'une chimiothérapie associée. Les comparaisons indirectes montraient qu'il n'y avait aucune différence de résultat entre 20 et 40 mg de tamoxifène. Les récepteurs d'estradiol n'étaient pas recherchés systématiquement dans tous les essais. La difficulté du dosage radio-immunologique utilisé et l'absence de contrôle de qualité systématique augmentaient le nombre de faux négatifs inclus dans les essais. Ainsi, les patientes RE (-) semblaient tirer bénéfice du tamoxifène. La première publication précisait : "Il n'est pas possible de mettre en évidence une population totalement réfractaire au tamoxifène." Au fil des méta-analyses, le bénéfice dans les formes RE (-) s'est amenuisé pour aboutir à une absence de bénéfice (**figure 2**). Il est maintenant admis que le tamoxifène n'est pas indiqué dans les cancers RE (-).

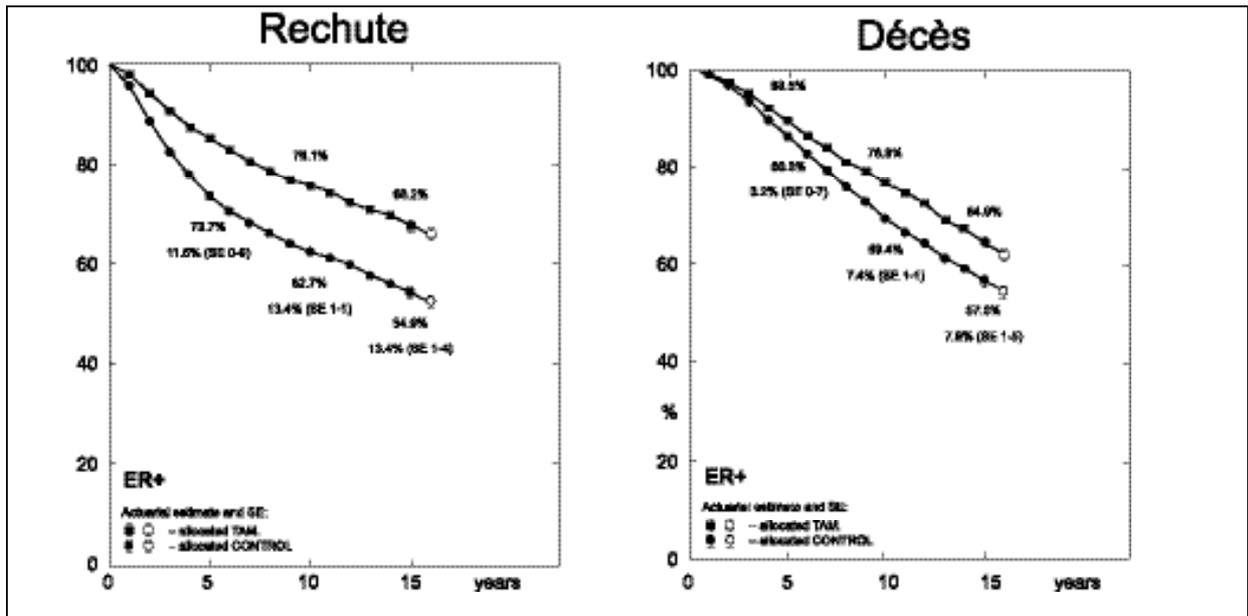


Figure 1. Réduction du risque relatif de rechute et de décès avec le tamoxifène adjuvant pendant 5 ans dans les tumeurs RE+.

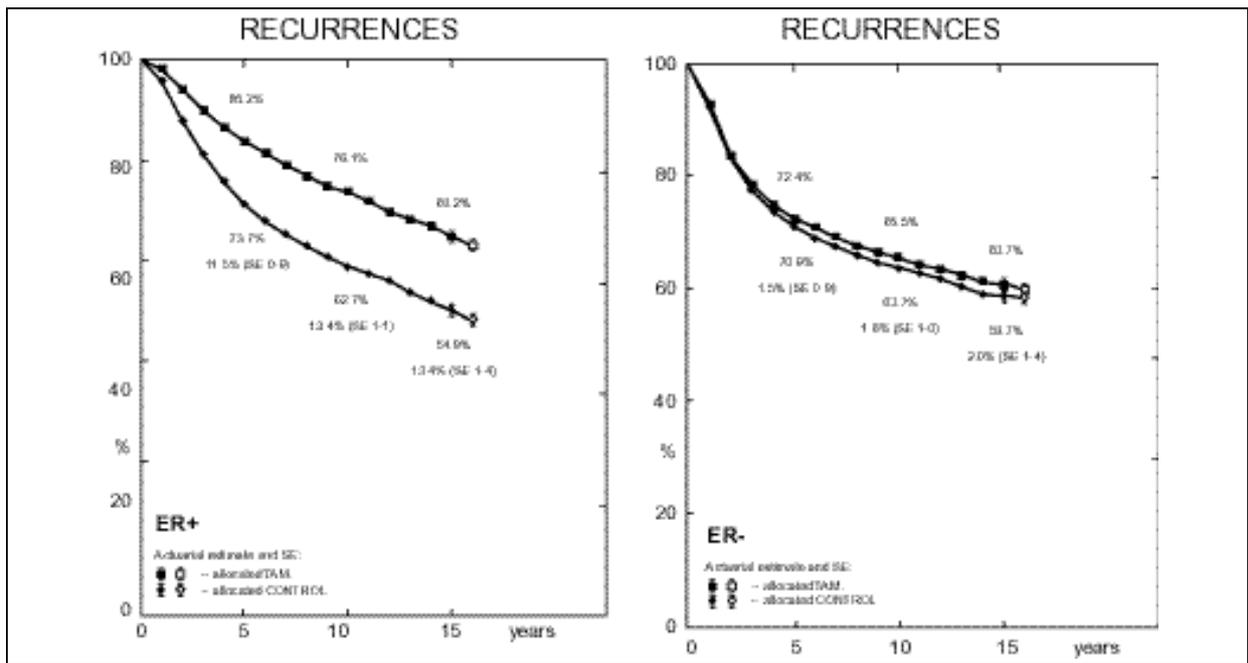


Figure 2. Réduction du risque relatif de rechute avec le tamoxifène adjuvant pendant 5 ans en fonction des récepteurs d'estradiol (RE).

## État actuel des connaissances

### La tolérance

Les bouffées de chaleur, la prise de poids sont les effets secondaires les plus fréquemment rapportés. La plus grande durée de prescription, le recul supérieur ont permis de mettre en évidence

la toxicité à long terme du tamoxifène. L'augmentation du risque thromboembolique et de l'incidence du cancer de l'endomètre ont été les principales toxicités mises en évidence.

### **Risque thromboembolique**

L'augmentation du risque thromboembolique est retrouvée dans toutes les études. Le risque relatif varie de 2,5 dans l'*essai IBIS I* [7] à 7 dans la publication de *Meier* [8]. En clinique courante, on peut estimer que le risque de phlébite sous tamoxifène est de 4,3% à 4 ans [9]. Le risque augmente avec la durée du traitement [10] et en cas de chimiothérapie concomitante [11].

### **Cancer de l'endomètre**

Le tamoxifène se comporte au niveau de l'endomètre comme un estrogène. Il induit une hypertrophie de l'endomètre. Le risque de polypes de l'endomètre est multiplié par 11 [12]. L'augmentation du risque de cancers de l'endomètre a été retrouvée dans la plupart des essais randomisés [13, 14]. Le risque augmente avec la durée du traitement [10]. Le risque relatif est estimé à 2 pour 1 ou 2 ans de tamoxifène, il est de l'ordre de 4 à 7 pour les traitements plus longs [15, 16]. En l'absence de lésions préexistantes, l'échographie transvaginale n'est pas un examen de dépistage recommandé [17] du fait d'un taux trop élevé de faux positifs [18, 19].

### **Densité osseuse**

Des mesures régulières de la densité osseuse ont montré que le tamoxifène était associé à une baisse significative de la densité osseuse chez la femme non ménopausée [20], alors qu'il augmentait la densité osseuse chez les femmes ménopausées [20-22]. Les études cliniques retrouvent une diminution de l'incidence des fractures [23, 24] sous tamoxifène.

## ***Le tamoxifène : standard actuel de l'hormonothérapie adjuvante***

Les indications, les modes de prescription, les limites et les toxicités sont maintenant définis et acceptés par tous.

Le tamoxifène est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein lorsque la tumeur primitive contient des récepteurs d'estradiol et ou de progestérone. Il est prescrit à la dose de 20 mg par jour. Le traitement est poursuivi pendant 5 ans. Il apporte un bénéfice quel que soit le statut ganglionnaire, qu'il y ait ou non chimiothérapie adjuvante. Il doit être prescrit après la fin de la chimiothérapie adjuvante et apporte un bénéfice chez les femmes ménopausées comme chez les femmes non ménopausées. Le tamoxifène augmente le risque de thromboses veineuses et l'incidence de cancers de l'endomètre.

Malgré la simplicité apparente de ce standard, son élaboration a pris du temps et a demandé de nombreux essais thérapeutiques, chaque phase ayant apporté son lot de questions et de controverses.

## **Questions restantes**

### ***La durée du traitement***

Les essais initiaux ne testaient pas la durée du traitement, cependant les durées variables d'un essai à l'autre ont permis des comparaisons indirectes. Elles suggéraient une augmenta-

tion de l'effet avec la durée du traitement (*tableau I*). Néanmoins, seules des comparaisons directes des durées différentes de traitement permettent de conclure. Plusieurs essais ont été initiés dans ce sens.

De 1983 à 1991, l'essai suédois [25] a recruté 3 887 femmes ; 3 545 (91 %) femmes étaient vivantes et indemnes de

rechute à 2 ans et ont pu contribuer à la comparaison 2 ans contre 5 ans de traitement. La dose de tamoxifène variait de 20 à 40 mg par jour selon les institutions. Les résultats étaient en faveur du traitement le plus long.

L'essai anglais du CRC [26] comparait également 2 et 5 ans de tamoxifène. La randomisation était effectuée au terme de 2 ans de tamoxifène. Au 31 décembre 1994, 2 937 patientes avaient été randomisées. L'essai montrait une réduction de 19 % du risque de rechute et une réduction non significative du risque de décès.

L'essai TAM01 [27] comparait 2-3 ans de tamoxifène contre un traitement à vie. Cependant, l'analyse initiale à 70 mois de traitement le situe dans une comparaison de 2 à 3 ans contre 5 ans. De 1986 à 1995, 3 793 femmes ont été incluses. Une réduction de risque de rechute de 23 % était mise en évidence sans amélioration de la survie. Tous ces essais confirmaient les comparaisons indirectes des méta-analyses.

La poursuite du tamoxifène au-delà de 5 ans a été étudiée soit par des deuxième randomisations dans des essais qui posaient initialement une autre question [28, 29], soit dans des essais spécifiques [27, 30]. Seuls les premiers ont présenté des résultats.

La seconde randomisation de l'essai NSABP B-14 [32, 33] concernait 1 172 femmes qui avaient reçu 5 ans de tamoxifène et étaient indemnes de rechute au terme du traitement. Parmi elles, 593 ont poursuivi les traitements et 579 ont reçu un placebo. Quatre ans après la seconde randomisation, un avantage sur la survie sans rechute (92 versus 86 %) et la survie globale (96 versus 90 %) était détecté en faveur des femmes qui avaient arrêté le tamoxifène. Sept ans après la seconde randomisation, un petit avantage en survie sans rechute (82 versus 78 %) et survie globale (94 versus 92 %) est retrouvé chez les femmes qui ont interrompu le tamoxifène.

La seconde randomisation de l'essai écossais [33] ne concernait que 342 femmes, 169 ont interrompu le tamoxifène et 173 ont poursuivi le traitement. L'analyse de cette seconde partie de l'essai ne retrouvait aucun bénéfice à la poursuite du tamoxifène.

Les deux essais retrouvaient une augmentation des cancers de l'endomètre liée à la poursuite du tamoxifène.

## Le tamoxifène avant la ménopause

L'efficacité du tamoxifène chez la femme non ménopausée a été prouvée dans plusieurs études et confirmée dans les méta-analyses [15]. Son indication en traitement adjuvant dans les

**Tableau I.** Effet de la durée du tamoxifène sur la réduction du risque de rechute. Données de trois méta-analyses de l'EBCTCG.

Durée du tamoxifène	Années de l'analyse		
	1990	1995	2000
1 an (%)	16	18	18
2 ans (%)	27	25	23
5 ans (%)	38	42	41
Test entre groupes	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0005

cancers porteurs de récepteurs hormonaux est admise par tous. Des effets d'hyperstimulation ovarienne ont été décrits sous tamoxifène seul, s'accompagnant d'une augmentation de l'estradiolémie. L'estradiol est en compétition avec le tamoxifène au niveau des récepteurs hormonaux, ce taux élevé d'hormones pourrait limiter l'action du tamoxifène. Cette conception pourrait justifier l'association du tamoxifène avec une suppression ovarienne (chirurgicale ou médicale). En traitement adjuvant, aucune étude comparant tamoxifène seul et tamoxifène + analogue de LH-RH n'est publiée. Les seules données concernent le traitement des métastases [34-36].

### **Le tamoxifène chez la femme ménopausée**

Reste-t-il une place pour le tamoxifène chez les femmes ménopausées ? Il est concurrencé actuellement par les inhibiteurs de l'aromatase qui ont fait la preuve de leur supériorité en situation métastatique [37]. En traitement adjuvant, plusieurs essais suggèrent qu'ils apportent un bénéfice, qu'ils soient prescrits d'emblée [38, 39], ou en remplacement du tamoxifène après 5 ans de tamoxifène [40]. D'autres essais sont en cours de recrutement ou en cours d'analyse, ils préciseront certains points encore discutés quant aux indications des inhibiteurs de l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase sont en train de devenir le standard dans le cancer du sein de la femme ménopausée. Reste-t-il une place pour le traitement séquentiel ?

## **Conclusion**

Les données accumulées, après presque trente années d'utilisation, ont permis de préciser les avantages et les inconvénients du tamoxifène. Cependant, certaines questions n'ont pas été résolues :

- Si le tamoxifène a fait la preuve de son efficacité chez la femme non ménopausée, il n'est toujours pas défini clairement si une suppression ovarienne associée est indispensable.
- L'arrêt du traitement à 5 ans repose sur peu d'essais, dont le plus important concernait des tumeurs N (-) avec peu de risque de rechute.
- L'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase bouleverse les notions acquises et de nouvelles questions se posent. Il a fallu inclure 70 000 femmes dans des essais thérapeutiques pour préciser la place du tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein, espérons qu'il en faudra moins pour définir la place des inhibiteurs de l'aromatase. 

## **Références bibliographiques**

- [1] Ribeiro G, Swindell R. The Christie Hospital tamoxifen (Nolvadex®) adjuvant trial for operable breast carcinoma-7-yr results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21(8):897-900.
- [2] Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex® Adjuvant Trial Organisation. *Lancet* 1983;1(8319):257-61.
- [3] Delozier T, Julien JP, Juret P, Veyret C, Couette JE, Graic Y et al. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1986;7(2):105-9.
- [4] Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J et al. A randomized clinical trial evalua -

- ting tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84.
- [5] Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. *Scottish Cancer Trials Breast Group. J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):117-20.
- [6] Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med* 1988; 319(26):1681-92.
- [7] First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360(9336):817-24.
- [8] Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(6):608-12.
- [9] Cutuli B, Petit JC, Fricker JP, Schumacher C, Velten M, Abecassis J. Thromboembolic accidents in postmenopausal patients with adjuvant treatment by tamoxifen. Frequency, risk factors and prevention possibilities. *Bull Cancer* 1995;82(1):51-6.
- [10] Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1529-1542.
- [11] Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol* 1996;14(10):2731-7.
- [12] Bakour SH, Gupta JK, Khan KS. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76(2):165-8.
- [13] Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(7):527-37.
- [14] Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *Stockholm Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst* 1995;87(9):645-51.
- [15] Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998;351(9114):1451-67.
- [16] Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. Lancet* 2000;356(9233):881-7.
- [17] Lhomme C, Pautier P, Zagame L, Taieb S, Descamps P, Delalogue S et al. Endometrial surveillance of women on tamoxifen. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31(7-8):647-56.
- [18] Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3464-70.
- [19] Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2050-4.
- [20] Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14(1):78-84.
- [21] Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(13):852-6.
- [22] Love RR, Barden HS, Mazess RB, Epstein S, Chappell RJ. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med* 1994;154(22):2585-8.
- [23] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
- [24] Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT, Andersen KW, Lauritzen JB. Femoral fractures in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1996;39(3):321-6.
- [25] Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *Swedish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1543-9.
- [26] Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1834-9.

- [27] Delozier T, Spielmann M, Mace-Lesec'h J, Janvier M, Hill C, Asselain B et al. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Breast Group. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3507-12.
- [28] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five 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* 2001;93(9):684-90.
- [29] Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(6):456-62.
- [30] Earl H, Gray R, Kerr D, Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(3):141-3.
- [31] Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1529-42.
- [32] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five 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* 2001;93(9):684-90.
- [33] Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(6):456-62.
- [34] Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5(4):337-42.
- [35] Buzzoni R, Biganzoli L, Bajetta E, Celio L, Fornasiero A, Mariani Let al. Combination goserelin and tamoxifen therapy in premenopausal advanced breast cancer: a multicentre study by the ITMO group. *Italian Trials in Medical Oncology. Br J Cancer* 1995;71(5):1111-4.
- [36] Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist versus LH-RH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.
- [37] Buzdar AU. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):876-8.
- [38] ATAC group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
- [39] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
- [40] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802.