



Hormonothérapie par tamoxifène seul chez la femme non ménopausée en situation adjuvante

Tamoxifen as adjuvant treatment of premenopausal breast cancer women

Mots clés : Traitement adjuvant, Non-ménopausée, Étude prospective, Cancer du sein.

Keywords : Adjuvant therapy, Premenopausal women, Prospective study, Breast cancer.

A. Lesur ⁽¹⁾, B. Gairard ⁽²⁾

L'année 2003-2004 a vu paraître successivement les résultats de trois études majeures concernant l'indication des inhibiteurs d'aromatases en situation adjuvante chez la femme ménopausée (*ATAC*, *MA17*, *IES*) [1-3]. Ces résultats apportent des arguments de plus en plus solides, justifiant la prescription de ceux-ci dans un futur proche, en première intention, et dans un schéma qui reste à déterminer [4].

L'hormonothérapie de la femme non ménopausée, quant à elle, reste l'apanage du tamoxifène. L'historique du parcours de cette molécule, mise sur le marché en 1975, est parfaitement retracé dans l'article de *Delozier* [5] et la preuve de l'efficacité de ce traitement chez la femme non ménopausée est obtenue depuis la publication de la méta-analyse de 1998 [6], confirmée en 2000. Par ailleurs, les essais de prévention avec le tamoxifène entrepris dans les années 1990 chez les femmes à risque de cancer du sein [7-11], ont concerné une population non ménopausée pour plus d'un tiers de l'effectif (de l'ordre de 39 %). Le tamoxifène était alors prescrit sans blocage ovarien [12]. Ces études ont globalement démontré la réalité d'une prévention et ont donc permis de mettre en évidence l'efficacité du traitement, même chez ces femmes jeunes, alors que la théorie incitait à la prudence ; en effet, le tamoxifène est inducteur de l'ovulation sur des ovaires fonctionnels et responsable d'une augmentation de

1. Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy.

2. Service de gynécologie, Hospices civils, Strasbourg.

l'estradiolémie circulante (notifiée dans la fiche du médicament du Vidal®). Cette perspective associée à l'éventualité de kystes ovariens, n'avait rien pour séduire ! Alors même que les Américains redécouvrent les propriétés *clomid-like* du tamoxifène dans un article du *Times* [13], (déjà décrites par *Senior* et *Gerhard* en 1978 et 1979 [14, 15]), les Français, fidèles à l'école d'endocrinologie qui leur avait fait réfuter l'entrée dans l'essai de prévention en 1995 [16, 17], se posent toujours la question de l'opportunité du traitement chez les femmes non ménopausées en situation adjuvante.

Rationnel de la question : tamoxifène seul ou tamoxifène et analogues de la LH-RH ?

Avant que ne soient publiées les données de la méta-analyse de 1998 confirmant l'efficacité en situation adjuvante du tamoxifène en préménopause, les résultats d'essais l'utilisant chez les femmes jeunes dans les cancers métastatiques plaident en sa faveur puisque le taux de réponses était d'environ 30 % [18]. Le nombre de patientes était modeste, mais les résultats étaient comparables à ceux obtenus par la castration ou chez des patientes ménopausées [19, 21].

Peu d'études font état de la prescription du tamoxifène dans cette situation hormonale en adjuvant. Cependant, *Ryden et al.* [22] viennent de publier leurs résultats à long terme d'un essai randomisé chez des femmes non ménopausées. Entre 1986 et 1991, 564 suédoises ont été randomisées entre tamoxifène (276) et pas de traitement (288). À dix ans, la survie sans récurrence est significativement meilleure chez les femmes traitées (64,8 % contre 53,5 %). Or ces patientes porteuses de récepteurs hormonaux positifs n'étaient pas ménopausées au diagnostic et seules 9 d'entre elles avaient reçu une chimiothérapie ou un analogue de la LH-RH.

Cependant, alors que les analogues de la LH-RH ont fait la preuve de leur efficacité dans divers essais, faut-il encore se poser la question de la prescription du tamoxifène seul ?

Conséquences gynéco-endocriniennes liées à la prescription du tamoxifène seul

Les partisans de l'association à une suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités, évoquent le retentissement du tamoxifène sur les ovaires, conduisant à une estradiolémie fréquente pouvant atteindre des taux tels, qu'ils peuvent faire supposer une perte d'efficacité du traitement dans le cadre d'un mécanisme compétitif [23, 26]. Certains auteurs ont même retrouvé une augmentation de risque de cancer bilatéral dans cette situation [27, 28].

Si la notion d'hyperestradiolémie circulante est connue, peu de données sont cependant disponibles concernant les taux, la durée et la fréquence, chez les patientes concernées [29- 31].

Associée ou non à cette augmentation du taux d'estradiol sanguin, l'apparition de kystes de l'ovaire, asymptomatiques ou compliqués, a été décrite, le plus souvent dans des petites séries, et leur incidence exacte n'est pas connue. Le mécanisme vraisemblable serait une hyperstimulation ovarienne [32, 33]. L'utilisation d'analogues de la LHRH pendant trois mois les fait généralement régresser, sans qu'il soit nécessaire d'envisager d'explorations invasives

[34]. Sur une série de 142 cancers du sein traités par tamoxifène et survenus chez des femmes ménopausées ou non, *Mourits et al.* [35] ont corrélé la survenue de kystes de l'ovaire au taux d'estradiol plasmatique ainsi qu'à l'âge. Les femmes réglées sous tamoxifène présentaient majoritairement des kystes de l'ovaire, ceux-ci étant la plupart du temps asymptomatiques (diagnostic échographique).

Dans l'essai de prévention anglais rapporté par *Powles* en 1994 [36], l'existence de kystes de l'ovaire est également rapportée, ainsi que d'autres signes gynécologiques (pertes vaginales, troubles de la libido, bouffées de chaleur, etc.).

Qualité de vie

À partir de l'essai *NSABP P-1*, *Day et al.* [37] ont mené une étude de la qualité de vie des patientes sous tamoxifène. Même si celle-ci est globalement satisfaisante, des désordres de type phénomènes vasomoteurs, perturbations des cycles, troubles de la sexualité ont été mentionnés, notamment dans le groupe des femmes les plus jeunes de 35 à 49 ans (curieusement, cependant, 66 % des femmes de 35-49 ans sous placebo présentait des bouffées de chaleur, ce qui paraît élevé pour des femmes non ménopausées).

Même si la tolérance au tamoxifène n'est pas parfaite, elle doit être comparée à celle du tamoxifène associé aux analogues de la LH-RH. Dans les études les comparant à la chimiothérapie chez des femmes jeunes, la tolérance aux analogues de la LH-RH est plutôt satisfaisante. Néanmoins, les effets de la carence hormonale induite par ceux-ci, se conjuguant à ceux du tamoxifène semblent altérer davantage la qualité de vie que le tamoxifène seul [38-40]. Cette notion est plus héritée d'une expérience clinique que des résultats de la littérature, car il existe peu d'essais thérapeutiques comparant le tamoxifène au tamoxifène associé aux analogues de la LH-RH en situation adjuvante (le vécu en situation métastatique est forcément différent). Cependant, l'étude de *Berglund et al.* [41] ciblée sur la sexualité, semble être en faveur du tamoxifène seul. Analysées de façon comparative, après ou sans chimiothérapie par rapport à l'absence de traitement, les différentes modalités du traitement hormonal ne semblent pas équivalentes en termes d'effets secondaires : le vécu difficile de la chimiothérapie pendant et à distance (probablement par l'effet d'une aménorrhée induite persistante) est confirmé. Les analogues seuls induisent également des perturbations qui disparaissent à l'arrêt du traitement. Le tamoxifène seul dans cette étude n'occasionne pas d'effets secondaires. Les bouffées de chaleur sont majorées lorsque les analogues de la LH-RH sont prescrits avec le tamoxifène.

Une étude récente préconise l'utilisation des analogues de la LH-RH dans cette situation [42]. Les auteurs confirment, sur une série de 85 patientes d'âge moyen de 35 ans (25-43 ans), l'absence d'effets secondaires gynécologiques liés au tamoxifène lorsque les analogues de la LH-RH sont prescrits concomitamment. Après deux ans de suivi, aucune anomalie n'est notée. La densité osseuse reste inchangée. On sait cependant que la densité osseuse est élevée à cet âge (majorité des patientes inférieur à 40 ans) et que des variations minimales ne peuvent être mises en évidence sur un suivi court. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas pris en compte le facteur qualité de vie, ne permettant pas de conclure sur ce point majeur concernant des femmes jeunes et déjà perturbées dans leur sexualité par la maladie et son traitement [43].

La question reste donc d'actualité, même si la prescription d'analogues de la LH-RH bloquant l'effet ovarien du tamoxifène simplifie indéniablement la surveillance, ce d'autant qu'elle règle alors la question délicate de la contraception.

Indications des prescriptions

Depuis la dernière métaanalyse [6], l'attitude standard en situation adjuvante est d'associer chimiothérapie et hormonothérapie chez les patientes traitées pour cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs. Cette attitude a été confirmée lors de la 7^e Conférence internationale de Saint-Gallen en février 2001 [44, 45]. Le tamoxifène peut alors être prescrit chez des femmes ayant des ovaires fonctionnels ou bien dont l'activité a été mise au repos de façon plus ou moins transitoire par la chimiothérapie. La réversibilité de l'aménorrhée chimio-induite est liée de façon étroite à l'âge et aux doses des produits cytotoxiques [46]. Le pourcentage de femmes dont les ovaires sont encore fonctionnels après une chimiothérapie est mal connu. Le tamoxifène, au titre de son activité *clomid-like* pourrait exercer un effet stimulant sur les ovaires, mais il n'existe aucune donnée le prouvant [47].

Association avec castration ?

Même si *Aebi et al.* [48] démontrent l'utilité chez des patientes de moins de 35 ans, avec des récepteurs positifs, d'associer un versant hormonal à la chimiothérapie, rarement pourvoyeuse d'aménorrhée à cet âge, il n'y a pas de preuve actuellement, en situation adjuvante, de la supériorité du tamoxifène associé aux analogues par rapport au tamoxifène seul. Ainsi que le formule *Henri Roché* [49] le passionnel reste souvent de mise face à la castration, terme honni des patientes, et la question n'est pas résolue. Cette réponse devrait être disponible dans les années à venir, suite aux résultats des essais en cours, randomisant chez des femmes préménopausées, après la chimiothérapie, plusieurs modalités hormonales (tamoxifène seul, tamoxifène et analogues de la LH-RH, antiaromatases et analogues de la LH-RH (*SOFT, TEXT, PERCHE*) [50].

Alternatives

Dans un certain nombre de cas, face à des tumeurs de petite taille, avec des facteurs de pronostic favorable, la substitution d'une chimiothérapie classique par un traitement hormonal qui serait, dans ce cas, soit des analogues de la LH-RH, soit du tamoxifène seul, soit du tamoxifène associé aux analogues peut être proposée [39]. Dans cette alternative, la question de l'efficacité du tamoxifène seul est majeure puisqu'il n'y a pas eu de chimiothérapie créant potentiellement une aménorrhée.

Extension d'indications

Certaines équipes prescrivent du tamoxifène chez des patientes traitées pour des carcinomes canaux in situ (CCIS) et ce, au vu des résultats de l'essai *B24 de Fisher* complété par la communication d'*Allred* à San Antonio, montrant une optimisation des résultats lorsque les récepteurs sont positifs [51, 52]. Compte tenu de l'excellent pronostic de ces patientes lorsqu'un traitement optimal est appliqué (marges saines et radiothérapie), il paraît primordial de

ne pas altérer leur qualité de vie. Il en est de même si la prescription est envisagée en préventif chez des femmes à haut risque de cancer du sein. La prescription d'analogues de la LH-RH, dans ces situations, risquerait d'augmenter le taux d'abandon du traitement déjà élevé [53]. En clinique, les patientes chez qui des analogues de la LH-RH sont ajoutés pendant quelques mois en raison de kystes de l'ovaire, rapportent le plus souvent une altération de leur qualité de vie, notamment en termes de bouffées de chaleur et de troubles de la sexualité. Ces constatations sont celles connues des gynécologues traitant des pathologies bénignes, de type endométriose ou fibrome utérin évolutif avec les analogues de la LH-RH [54].

En conclusion, la qualité de vie est d'autant plus importante à prendre en compte que la tumeur est survenue chez une femme jeune et qu'elle est d'excellent pronostic [55]. L'impact fonctionnel et psychologique du cancer du sein, récemment étudié à partir de la *Nurse Health Study* américaine est d'autant plus marqué que la patiente est plus jeune [56].

Protocole de suivi

Tous ces arguments réunis, ainsi que l'incertitude sur l'efficacité comparable des deux propositions thérapeutiques (tamoxifène ou tamoxifène et blocage ovarien), nous ont incité à proposer un protocole de suivi, prospectif, de patientes non ménopausées au diagnostic et soumises à un traitement par tamoxifène. Il s'agissait donc d'une étude d'enregistrement prospectif, de tolérance bioclinique d'un traitement par tamoxifène 20 mg pendant 5 ans. L'objectif initial était d'évaluer les effets secondaires gynécologiques du traitement chez des patientes à axe gonadotrope conservé, ou en aménorrhée potentiellement transitoire chimio-induite. L'objectif secondaire était l'évaluation de la tolérance fonctionnelle du traitement sur le climatère et en termes de qualité de vie. Le protocole a été ouvert en janvier 2001, après avoir reçu l'avis favorable du CPPRB en septembre 2000. Il a rassemblé 14 centres recruteurs et inclut 307 patientes en 28 mois. Le protocole prévoyait une première consultation avant la mise en route du tamoxifène, afin de faire le point gynéco-endocrinien, avec notamment échographie pelvienne et dosages hormonaux au 10^e jour du cycle (FSH-17-bêtaestradiol) et de délivrer une information sur le traitement.

Ultérieurement, des visites étaient prévues à 3, 6 et 12 mois, avec interrogatoire précis permettant de connaître les effets secondaires éventuels, la conservation ou non de cycles menstruels ou leur réapparition s'il existait une aménorrhée chimio-induite, les dosages au 10^e jour du cycle, ainsi qu'une échographie pelvienne.

Cette étude est en cours d'analyse et se heurte aux difficultés de collecte des différentes informations, avec notamment une perte importante de retour de données concernant les dosages hormonaux, et les renseignements purement gynécologiques. Cette constatation souligne la difficulté de réalisation d'études dans un protocole non randomisé en double aveugle, imposant une méthodologie stricte et un contrôle régulier par l'intermédiaire des attachés de recherche clinique. Les premiers résultats seront présentés lors du congrès.

Conclusion

L'incidence en augmentation du cancer du sein, tout âge confondu, laisse prévoir un nombre important de femmes non ménopausées, porteuses de petites tumeurs au pronostic globalement favorable. L'utilisation du tamoxifène sans blocage ovarien nous paraît une bonne alternative, sous réserve qu'elle soit correctement expliquée aux patientes et suivie avec des compétences gynéco-endocriniennes. Nos premiers résultats plaident en ce sens. 

Références bibliographiques

- [1] Baum M, Buzdar A, Cuzik J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC(Arimidex®, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:2131-9.
- [2] Goss PE, Ingle JN, Martino S 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;349:1793-802.
- [3] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- [4] Morandi P, Rouzier R, Altundag K et al. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma. *The M.D. Anderson Cancer Center Evidence-Based Approach. Cancer* 2004;101:1482-9.
- [5] Delozier T. Le tamoxifène en situation adjuvante dans le cancer du sein: trente ans d'expérience. *Sein, Hormones et Antihormones. 26^{es} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Nancy 2004, Ed DaTeBe:308-16.*
- [6] Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- [7] Fisher B, Costantino J, Wickerham DL 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;90:1371-88.
- [8] Powles TJ, Eeles R, Ashley SE et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
- [9] IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
- [10] Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002;359:1122-4.
- [11] Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
- [12] Vogel VG, Lo S. Preventing Hormone-dependant breast cancer in High-risk women (editorial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):91-3.
- [13] Henderson M. Cancer drug may also restore patients fertility. *The Times Wednesday January 08 2003. (TIME - SONLINE www.timesonline.co.uk/Healt)*
- [14] Senior BE, Cawood ML, Oakley BE et al. A comparison of the effects of clomiphene and tamoxifen treatment on the concentrations of estradiol and progesterone in the peripheral plasma of infertile women. *Clin Endocrinol* 1978;8(5):381-9.
- [15] Gerhard I, Runnebaum B. Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation. *Arch Gynecol* 1979;227:279-88.
- [16] Serin D. Cancer du sein: prévention primaire du cancer du sein par le tamoxifène, tentative de définition de la population cible, alternatives aux propositions anglaises. *Bull Cancer* 1995;82(suppl 3):168s-171s.
- [17] Eisinger F, Laffargue F, Maraninchi D et al. Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLL) concernant les essais de prévention médicamenteuse par le tamoxifène dans le cancer du sein. *Bull Cancer* 1995;82(suppl3):237s-238s
- [18] Tormey DC, Lippman ME, Edwards BK et al. Evaluation of tamoxifen doses with and without fluoxymesterone in advanced breast cancer. *Am Intern Med* 1983;98(2):139-44.

- [19] Sawka GA, Pritchard KI, Paterson AH et al. Role and mechanism of action of tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast carcinoma. *Cancer Res* 1986;46(6):3152-6.
- [20] Buchanan RB, Blamey RW, Durant Kr et al. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4(9):1326-30.
- [21] Ingle JN, Krook JE, Green SJ et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4 :178-85.
- [22] Ryden L, Jönsson PE, Chebil G, et al. Two years of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer: a randomised, controlled trial with long-term follow-up. *Eur J Cancer* 2004, sous presse.
- [23] Groom GV, Griffiths K. Effect of antiestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal premenopausal women. *J Endocrinol* 1976;70:421-8.
- [24] Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S et al. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long term adjuvant therapy with tamoxifen as a single agent. *J. Natl Cancer Inst* 1991;83(20):1488-91.
- [25] Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC et al. Endocrine status of premenopausal node positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer Res* 1988;48(4):1026-9.
- [26] Sherman BM, Chapler FK, Crekard K et al. Endocrine consequences of continuous antiestrogen therapy with tamoxifene in premenopausal women. *J Clin Invest* 1979;64(2):398-404.
- [27] Baum M, Houghton J, Rirey D. Results of the cancer research campaign adjuvant trial for preoperative cyclophosphamide and long-term TAM in early breast cancer, reported at the tenth year follow-up. *Acta Oncol* 1992; 31:251-7.
- [28] Borner MM, Bacchi M, Castiglione M. Possible deteriorious effect of tamoxifen in premenopausal women with locoregional recurrence of breast cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A(12)2173-6.
- [29] Renaud R, André G, Gairard B. Place du traitement des mastopathies bénignes dans la prophylaxie des cancers du sein. *Traitement médical. 4^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Paris: Masson* 1982;179-95.
- [30] Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Endocrine effects of adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen administration on node-positive patients with breast cancer. *Cancer Res* 1987;47:624-30.
- [31] Sasco AJ, Ah-Song R, Saez S et al. Effets secondaires médicaux d'une intervention de chimioprévention: l'exemple du tamoxifène. *Bull Cancer* 1995;82(suppl 3):186s-206s.
- [32] Cohen I, Figer A. Ovarian stimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure : comparison between tamoxifen-treated and non-treated breast cancer patients. *Gyn Oncol* 1999;72(2):202-7
- [33] Hochner-Celnikier D, Anteby E, Yagel S. Ovarian cysts in tamoxifen-treated premenopausal women with breast cancer: a management dilemma (letter). *AM J Obstet Gynecol* 1995;172(4):1323-4.
- [34] Cohen I, Tepper R. Successful co-treatment with LH-RH-agonist for ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55(2):119-22.
- [35] Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH et al. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79(11-12):1761-4.
- [36] Powles TJ, Jones AL, Ashley SE et al. The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31(1):73-82.
- [37] Day R, Gantz PA, Costantino JP, et al. Health-related quality of life and Tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel-Project P-1 Study. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2659-69.
- [38] De Haes H, Olschewski M, Kaufmann M et al. Quality of life in Goserelin-treated versus cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil-treated premenopausal and perimenopausal patients with node-positive, early-breast cancer: the Zoladex® Early Breast Cancer Research Association Trialists Group. *J Clin Oncol* 2003;21(24):1-7.
- [39] Goodwin PJ. Reversible ovarian ablation of chemotherapy: are we ready for quality of life to guide adjuvant treatment decisions in breast cancer ? *J Clin Oncol* 2003;21(24):1-2.
- [40] Nystedt M, Berglund G, Bolund C et al. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2004;21(9):1836-44.
- [41] Berglung BG, Nystedt MN, Bolund C. Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomised study. *J Clin Oncol* 2001;19:2786-96.
- [42] Berlière M, Galant C, Marques G et al. LH-RH agonists offer very good protection against the adverse gynaecological effects induced by tamoxifen. *Eur J Cancer* 2004 Aug;40(12) :1855-61
- [43] Gantz PA, Rowland JH, Meyerowitz BE et al. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life on breast cancer survivors.. *Recent Results Cancer Res* 1998;152:396-411.

- [44] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;18:3817-27.
- [45] Kerbrat P, Roché H. Traitement adjuvant du cancer du sein: 7^e Conférence Internationale Saint-Gallen, 21-24 février 2001. *La Lettre du Sénologue* numéro spécial:7-11.
- [46] Goodwin BJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;178:2365-70.
- [47] Lesur A, Maudelonde T, Kerbrat P et al. Tamoxifène en hormonothérapie adjuvante chez les femmes non ménopausées traitées pour cancer du sein. Conséquences endocriniennes et gynécologiques. *Ref Gynecol Obstet* 2001;10:21-6.
- [48] Aebi S, Gelber S, Castiglione Gertsch M. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen receptor hormonal positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
- [49] Roché H. Faut-il utiliser les analogues de la LH-RH chez toutes les femmes jeunes? Sein, Hormones et Antihormones. 26^e Journée de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Nancy 2004, Ed. DaTeB:298-306.
- [50] Pritchard KI. Should tamoxifen be used to treat premenopausal women with breast cancer? *Cancer Invest* 2000;18(7):685-6.
- [51] Fisher B. Prevention of invasive breast cancer in women with DCIS; An update of the NSABP experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.
- [52] Allred DC et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker. Abstract n°30 S36 San Antonio 2002.
- [53] Partridge AH, Wang PS, Winer EP et al. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):602-6.
- [54] Surrey ES, and the Add-Back Consensus Working Group. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? *Fertility and Sterility* 1999(march);71(3):420-4.
- [55] Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer* 1999;86:1768-74.
- [56] Kroenke CH, Rosner B, Chen WY et al. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1849-55.