



L'hormonothérapie néoadjuvante

Neoadjuvant endocrine treatment

Mots clés : Hormonothérapie néoadjuvante, antiestrogènes, antiaromatases.

Keywords : Neoadjuvant endocrine treatment, antiestrogens, aromatase inhibitors.

L. Mauriac ⁽¹⁾, M. Debled ⁽¹⁾

Définition et rationnel

Les traitements néoadjuvants ont vu le jour dans les années 1970 lorsque la chimiothérapie a pu être administrée à des femmes dont les tumeurs étaient trop évoluées pour pouvoir être traitées seulement par des moyens locorégionaux [1]. Dans la décennie suivante, la chimiothérapie néoadjuvante s'est adressée à des tumeurs opérables, mais dont la taille ne permettait pas de traitement conservateur chirurgical d'emblée. Il est maintenant reconnu que ce traitement médical initial permet de réduire le taux de mastectomie de plus de 50 % sans que la survie des malades ne soit perturbée par le retard apporté au traitement locorégional.

Au même moment, l'hormonothérapie antiestrogénique était mise à la disposition des praticiens tant en phase palliative qu'adjuvante et ses indications étaient de mieux en mieux précisées grâce à la reconnaissance de l'hormonosensibilité des tumeurs [2, 3]. Chez les femmes âgées, elle était même proposée comme seule thérapeutique pour des femmes dont les tumeurs étaient localement avancées [4]. De nombreuses phases II ont été ensuite réalisées, mais seulement quatre études randomisées de phase III ont été publiées [5-8]. Ces quatre études ont porté sur des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable d'emblée. Du fait du critère d'âge d'inclusion (> 70 ans), il était sous-entendu que la majorité de ces tumeurs devaient être hormonosensibles et il n'était donc pas demandé d'analyse préalable des récepteurs hor-

1. Service de médecine, institut Bergonié, Centre régional de lutte contre le cancer, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex.

monaux. Elles ont toutes comparé un traitement par tamoxifène donné de façon continue sans aucun traitement locorégional à une chirurgie première, conservatrice ou non, complétée [4, 7] ou non [5, 6] par du tamoxifène en adjuvant. Avec un suivi médian supérieur à 5 ans pour toutes ces études, les résultats montrent que la chirurgie première obtient un meilleur contrôle local que le tamoxifène donné en continu, mais les patientes traitées par la seule hormonothérapie n'ont pas plus de métastases et ne décèdent pas plus de leur cancer que les autres.

Par ailleurs, la constatation que les tumeurs hormonosensibles régressaient moins bien sous chimiothérapie que les tumeurs dépourvues de réceptivité hormonale, a fait envisager qu'une hormonothérapie première, non encore appelée néoadjuvante à l'époque, pouvait remplacer avec bénéfice une chimiothérapie néoadjuvante [9, 10]. Cela était d'autant plus tentant qu'à l'époque la chimiothérapie adjuvante n'était pas systématiquement prescrite chez les femmes ménopausées [11], le bénéfice absolu attendu paraissant trop faible par rapport à la toxicité réelle de la chimiothérapie [12].

Les traitements disponibles

Le tamoxifène a donc été naturellement utilisé chez les femmes âgées dans les années 1980, suivi ou non par un traitement locorégional [13-17].

Par ailleurs, la constatation de l'efficacité supérieure des antiaromatases par rapport au tamoxifène en phase palliative [18-21] a incité à leur utilisation en phase néoadjuvante, alors même qu'ils n'étaient pas encore validés en traitement adjuvant. Ainsi, *Dixon* montre l'efficacité de l'anastrozole et du létrozole chez des femmes âgées dont les tumeurs sont sélectionnées sur leur hormonosensibilité [22, 23]. L'exémestane est aussi évalué, élargissant ainsi la gamme des produits disponibles [23, 24].

À côté de ces phases II, deux phases III ont été réalisées. La première, publiée en 2001, étude 024 [25] rapporte les résultats d'un essai comparant, chez des femmes ménopausées ayant une tumeur hormonosensible, le tamoxifène au létrozole pendant 4 mois. Toutes les tumeurs étaient jugées trop volumineuses pour être traitées d'emblée par chirurgie conservatrice. Le traitement hormonal était administré en double aveugle avec placebo suivi par un traitement chirurgical dont les modalités étaient fonction de la taille du reliquat tumoral. Le traitement médical adjuvant complémentaire était laissé au libre choix de l'investigateur. Trois cent trente-sept femmes ont participé à cette étude ; les caractéristiques de ces patientes et de leurs tumeurs étaient bien équilibrées dans les deux bras de traitement. Les taux de réponse clinique étaient plus élevés dans le groupe des femmes traitées par le létrozole (55 versus 36% ; $p < 0,001$). Les taux de régression évalués par mammographie ou par échographie étaient également plus élevés avec le létrozole. Dans cette étude, les taux de conservation mammaire étaient également plus importants avec le létrozole (45 versus 35% ; $p = 0,022$) (*tableau I*).

La deuxième étude, présentée à San Antonio en 2003, étude Impact [26] compare le tamoxifène à l'anastrozole et à l'association des deux, en double aveugle avec placebo. Trois cent trente patientes ménopausées ont participé à cet essai. Les taux de réponses sont équivalents dans les trois bras de traitement, qu'ils soient évalués par la clinique ou l'échographie. Parmi les 124 patientes dont la taille tumorale nécessitait la réalisation d'une mastectomie, celles traitées par anas-

trozole avaient un taux de conservation mammaire de 45,7% contre 22,2 et 26,2% pour celles traitées par tamoxifène ou la combinaison des deux ($p = 0,03$).

La troisième compare également tamoxifène à anastrozole (étude PROACT) chez 451 femmes ménopausées dont la tumeur était hormonosensible et pouvait être traitée soit de

façon conservatrice d'emblée, soit par mastectomie [27]. Les taux de réponse tumorale sont plus fréquents avec l'antiaromatase qu'avec l'antiestrogène. Ces deux études, analysées de façon groupée, confirment la meilleure efficacité de l'anastrozole, d'autant plus que le traitement néoadjuvant s'adresse à des femmes dont les tumeurs de grande taille nécessiteraient une mastectomie totale d'emblée [28].

Une seule étude randomisée portant sur peu de patientes ($n = 73$) compare l'efficacité de l'exémestane au tamoxifène en néoadjuvant [29].

Tableau I. Évaluation de la régression tumorale sous létrozole et tamoxifène dans l'étude 024.

	Létrozole (%)	Tamoxifène (%)	p
Clinique	55	36	< 0,001
Échographique	35	25	0,042
Mammographique	34 *	17	< 0,001
Chirurgie conservatrice	45	35	0,022
* 7 réponses complètes			

La stratégie de prise en charge

Elle va comporter quatre étapes successives :

- la réalisation d'un bilan préthérapeutique ;
- le choix du traitement néoadjuvant ;
- le traitement locorégional ;
- le traitement médical adjuvant.

Un bilan préthérapeutique s'impose car il va permettre d'analyser les caractéristiques évolutives de la tumeur et son hormonosensibilité, les particularités cliniques de la patiente, âge, état hormonal et tares éventuelles et la possible dissémination métastatique associée. On obtient ainsi une stadification tumorale qui permet de constater :

- que la tumeur ne peut être accessible à un traitement chirurgical conservateur d'emblée ;
- qu'il n'y a pas d'indication de chimiothérapie néoadjuvante, la lésion n'étant pas en poussée évolutive ;
- que la tumeur exprime une réceptivité hormonale, étant pourvue de récepteurs des estrogènes et/ou de la progestérone ;
- qu'elle n'est pas métastatique, ce qui fera considérer que cette curabilité potentielle nécessitera un traitement locorégional optimal.

Le choix du traitement hormonal se fera entre le tamoxifène et un antiaromatase non stéroïdien. Si l'on considère les résultats des deux études comparatives (024 et Impact), le choix devrait se porter sur les antiaromatases du fait d'une meilleure efficacité immédiate quelles que soient les caractéristiques des tumeurs. En effet, dans l'étude 024, les patientes traitées par létrozole ont leur tumeur qui régressent aussi bien qu'elles hyperexpriment erbB2 ou non, alors que celles traitées par tamoxifène semblent résister au traitement antiestrogénique quand

elles hyperexpriment erbB2 [30] (tableau II). Un résultat identique est rapporté dans l'étude Impact (Smith, San Antonio 2003 BCRT).

Par ailleurs, les tumeurs dont l'expression de la sensibilité hormonale est faible (évaluée avec le score d'Allred) ré-

gressent sous létrozole alors que le tamoxifène n'a pas d'effet [31] (figure 1).

Il paraît donc souhaitable de prescrire un antiaromatase, d'autant que sa toxicité à court terme est moindre que celle du tamoxifène sur les plans gynécologique et vasculaire alors même que la toxicité osseuse avec un risque de fracture ostéoporotique n'aura pas le temps de se manifester [32].

Se pose donc la question de la durée d'administration du traitement néoadjuvant. Dans les deux études de phase III avec le létrozole ou l'anastrozole, la durée du traitement néoadjuvant est de 4 et 3 mois. Il n'y a pas d'étude prospective ayant analysé cette question. Dixon signale que dans

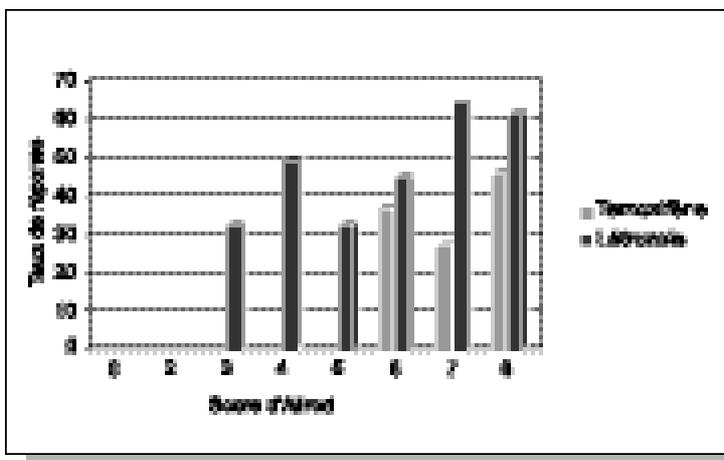


Figure 1. Réponses cliniques sous létrozole et tamoxifène en fonction des RE évalués par le score d'Allred dans l'étude 024 [31].

soit proposer un traitement locorégional qui devra être une mastectomie totale de type Patey, soit mettre en place une chimiothérapie néoadjuvante si le désir de conservation mammaire est primordial chez cette femme ménopausée. Cette attitude peut également être préconisée par l'oncologue si, à l'évidence, il existe une poussée évolutive [33].

À côté des antiaromatases on pourra envisager d'utiliser soit un antiestrogène pur non stéroïdien (ERD ou Estrogen receptor down regulator) comme le fulvestrant [34, 36], soit de structure stéroïdienne comme l'acolibifène [37], mais cela est encore du ressort de la recherche.

Tableau II. Réponses cliniques sous létrozole et tamoxifène pour les tumeurs RE+ hyperexprimant ou non erbB1/2 dans l'étude 024.

Letrozole versus tamoxifene in ErB1 and/or ErB2 positives cases that are also ER positive (clinical response)				
Catégorie	Létrozole	Tamoxifène	Odds-ratio lét vs tam	p
ErbB1/2 (+)	15/17	4/19	28	0,0004
ER + (%)	88	21	4,5-177	
ErbB1/2 (-)	57/104	44/101	1,6	0,11
ER + (%)	55	44	0,9-2,7	

une étude non publiée, la durée de 3 mois semble optimale, arguant du fait que, au-delà, le nombre de tumeurs continuant de régresser ne dépasse pas les 15 % [23]. Il n'y a donc pas de consensus possible fondé sur des preuves, mais l'on peut penser que la durée optimale va de 3 à 6 mois, à condition que la patiente puisse être suivie tous les 2 mois pour évaluer la régression et ne pas laisser passer le moment optimal pour le traitement locorégional.

En cas de progression tumorale au cours de l'hormonothérapie néoadjuvante, deux attitudes sont possibles :

Le traitement locorégional est un impératif qui doit être respecté puisque l'on sait que la poursuite au long cours de l'hormonothérapie s'accompagne d'un taux de récurrence accru. Cette information provient de l'analyse tardive de l'essai publié par *Bates* qui montre qu'après 12,7 années de suivi médian, la mortalité globale comme celle liée au cancer du sein est moins bonne chez les patientes traitées par tamoxifène en continu jusqu'à la reprise évolutive [38].

Comme après la chimiothérapie néoadjuvante, le traitement locorégional doit être conduit avec l'objectif de contrôler à long terme le risque de récurrence locale. À la différence de la chimiothérapie néoadjuvante où plusieurs essais évaluent les rechutes à court et à long terme [39, 40], il n'y a que peu d'études qui concernent ce point après hormonothérapie néoadjuvante [41].

Le traitement adjuvant après hormonothérapie néoadjuvante fait appel à la poursuite de la même hormonothérapie si tant est qu'elle ait été efficace. La définition de cette efficacité reste d'ailleurs à déterminer : s'agit-il de l'obtention d'une réponse tumorale objective, d'une stabilisation ou de l'obtention d'un traitement conservateur ? Aucune étude ne permet à ce jour de répondre à cette question. En cas de progression sous hormonothérapie néoadjuvante, le choix du traitement adjuvant après traitement locorégional pourrait se porter vers une autre hormonothérapie adjuvante sans résistance croisée avec le traitement initial, mais nous n'avons pas encore de critère établi pour évaluer l'hormonosensibilité à un type particulier d'hormonothérapie, anti-estrogènes ou antiaromatases [42] sauf peut-être en ce qui concerne une probable meilleure réponse des antiaromatases par rapport au tamoxifène en cas d'hyperexpression d'erbB2 [31, 43]. Il faut cependant citer une étude d'hormonothérapie adjuvante comparant, chez des femmes préménopausées, la suppression ovarienne associée au tamoxifène à l'absence de traitement hormonal. La détermination a posteriori d'erbB2 sur les tumeurs RE + permet de comparer quatre groupes avec ou sans traitement hormonal et hyperexprimant ou non erbB2. Tandis que les courbes de survie sans rechute et globale des femmes traitées dont les tumeurs hyperexpriment ou non erbB2 sont similaires, les courbes de survie des femmes non traitées dont les tumeurs hyperexpriment erbB2 sont inférieures à celles dont les tumeurs n'hyperexpriment pas l'oncogène (survie sans rechute : $p = 0,09$; survie globale : $p = 0,01$) [44]. Cet élément prédictif reste encore à discuter [45].

Par ailleurs, il peut s'avérer nécessaire, en cas de progression rapide de la tumeur malgré l'hormonothérapie néoadjuvante, de prendre le relais par une chimiothérapie [33].

Enfin, se pose la question de l'attitude à avoir en cas de constatation d'un reliquat tumoral mammaire après hormonothérapie néoadjuvante (moins de 2 % de

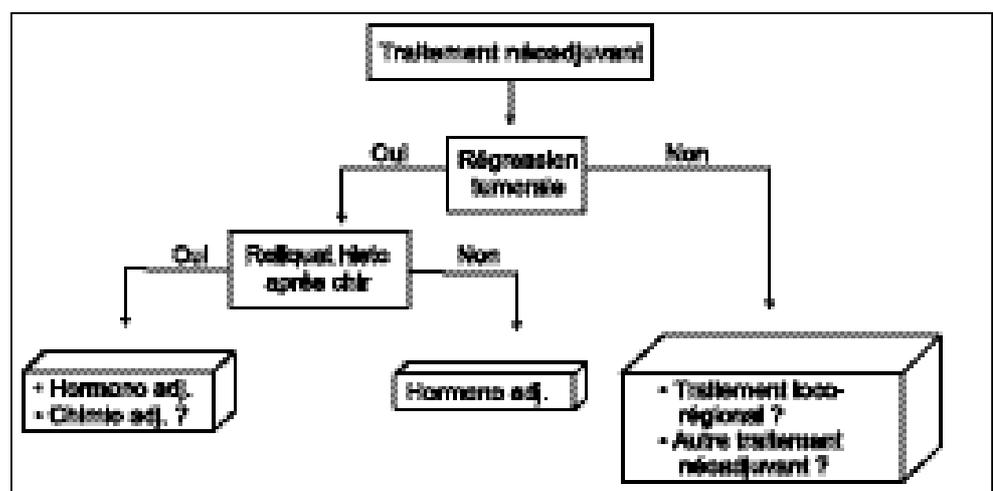


Figure 2. Indications des traitements médicaux adjuvants après hormonothérapie néoadjuvante.

cas de ré-pose histologique complète dans l'étude 024 [25]) et/ou d'atteinte ganglionnaire axillaire. Dans ce dernier cas surtout, peut se poser la question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante ; cette décision doit bien sûr prendre en compte les caractéristiques cliniques de la patiente (âge, comorbidités...) et l'importance des risques pronostiques. Aucune étude n'a cependant été conduite pour répondre à cette question. On peut citer celle de *Gazet* qui montre la faisabilité d'un traitement chimiothérapique adjuvant après absence de réponse ou progression sous hormonothérapie néo-adjuvante [46]. L'ensemble de cette stratégie peut être schématisé dans la *figure 2*.

Les indications de l'hormonothérapie néoadjuvante

Les premières patientes à avoir bénéficié de l'hormonothérapie néoadjuvante sont **les femmes âgées**. Cette indication reste primordiale tout en rappelant la nécessité d'obtenir autant que faire se peut un traitement locorégional optimal, les femmes qui ne peuvent en bénéficier ayant une moins bonne survie [38, 47].

Les femmes postménopausées plus jeunes peuvent aussi bénéficier d'une telle stratégie, à condition de sélectionner celles dont la tumeur a une hormonosensibilité reconnue. Dans notre étude [48], comme dans l'étude 024, l'âge moyen est de 63 et 67 ans et dans cette dernière, 39% des femmes ont moins de 65 ans [25]. Peut-être faut-il pour cette catégorie de femmes jeunes ménopausées obtenir de meilleurs critères d'hormonosensibilité tumorale pour mettre en place un tel traitement ; on a montré par exemple que la présence d'une protéine estrogéno-induite, la pS2, pouvait accroître le taux de régression tumorale sous tamoxifène [49]. De même, certains profils tumoraux peuvent orienter les traitements vers un antiaromatase plutôt que vers un antiestrogène comme l'a suggéré l'étude 024 [50]. La détermination de la présence de l'aromatase au niveau tumoral peut se déterminer soit par immunohistochimie (mais la technique reste encore en développement) [51], soit par détermination du niveau d'expression du mRNA [52]. La détermination de l'aromatase et d'autres facteurs prédictifs de la réponse à l'hormonothérapie néoadjuvante doit être insérée dans toute étude qui évalue cette stratégie, comme cela a été réalisé dans l'étude 024 [47] ou dans un essai évaluant l'exémestane [53].

Quant aux **femmes préménopausées**, elles ne peuvent prétendre à ce type de prise en charge, exception faite toutefois des cas rares où, en présence d'une tumeur localement avancée, la chimiothérapie serait contre-indiquée.

Il faut citer cependant l'étude du *groupe de Nottingham* qui compare dans une étude randomisée l'hormonothérapie néoadjuvante (tamoxifène seul chez la femme ménopausée et en association avec un agoniste de la LH-RH en préménopause) à un traitement associant chimiothérapie néoadjuvante suivi de mastectomie de type Patey et d'hormonothérapie adjuvante [54]. Les tumeurs étaient toutes localement avancées et les récepteurs stéroïdiens n'étaient connus qu'a posteriori (67 % dans le groupe hormonothérapie première et 50 % dans le groupe chimiothérapie). En fait, le traitement hormonal n'était pas un traitement néoadjuvant au sens strict du terme puisque les patientes ne recevaient de traitement locorégional qu'en cas de reprise évolutive. Aussi, comme dans les essais anglais et italien antérieurs [4-7], la survie sans reprise évolutive locorégionale est moins bonne dans le groupe traité par hormonothérapie seule, mais la survie sans métastase et la survie globale sont identiques.

Les études précédentes permettent de mettre souvent en évidence des corrélations entre la régression tumorale et des facteurs biologiques de la sensibilité ou de la résistance à l'hormonothérapie néoadjuvante. Cela pourrait donc servir de **marqueurs de substitution à la réponse tumorale** permettant de prédire la réponse ou la résistance. On pourrait donc envisager, comme l'a fait *Dowsett [43]*, de réaliser une biopsie précoce, après 15 jours d'hormonothérapie néoadjuvante, pour évaluer les changements des marqueurs de prolifération (Ki 67, apoptose...), prédictifs de la réponse clinique secondaire [55] ; cela permettrait alors de mieux adapter les traitements en changeant précocement une hormonothérapie néoadjuvante probablement peu efficace malgré son hormonosensibilité reconnue (RE +) pour une chimiothérapie néoadjuvante.

L'immunohistochimie permet d'analyser ces variations entre la biopsie avant traitement hormonal et la chirurgie [56]. L'évaluation de la prolifération tumorale par l'évolution du Ki 67 a été étudiée : elle montre une baisse de ce marqueur sous tamoxifène [57] ou antiaromatase [55, 58] avec une meilleure régression avec ces derniers [42], ce qui peut être la traduction et une explication de leur plus grande efficacité. Il est donc capital que les essais d'hormonothérapie néoadjuvante aient une part de recherche biologique associée pour permettre de mieux prévoir la régression tumorale.

Enfin, il faut se rappeler que les produits utilisés dans l'hormonothérapie néoadjuvante n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, que ce soit les antiestrogènes ou les antiaromatases. À la différence de la chimiothérapie néoadjuvante, il n'y a pas eu d'essai comparant le traitement de référence qu'est pour ce type de tumeurs la mastectomie totale à l'hormonothérapie néoadjuvante en termes de survie.

Conclusion

L'hormonothérapie néoadjuvante voit ses indications se développer. Chez les personnes âgées, elle fait partie de la stratégie de référence précédant le traitement locorégional. Chez les femmes plus jeunes, c'est un moyen judicieux de mieux appréhender les facteurs prédictifs de la réponse au traitement qui se développera encore plus avec les analyses génomiques déjà en cours pour la chimiothérapie.

Références bibliographiques

- [1] Chauvergne J, Durand M, Hæni B, Cohen P, Lagarde C. La chimiothérapie d'induction dans les cancers du sein à haut risque. Résultats d'une étude thérapeutique prospective. *Bull Cancer* 1979;66:9-16.
- [2] Tamoxifène for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998;351:1451-67.
- [3] Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51: 227-38.
- [4] Preece PE, Wood RAB, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifène as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women : a pilot study. *Br Med J* 1982;284:869-70.
- [5] Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a cancer research campaign trial comparing treatment with tamoxifène and optimal surgery with tamoxifène alone. *The Elderly Breast Cancer Working Party. Br J Surg* 1991;78:591-4.
- [6] Gazet JC, Ford HT, Bland JM, Markopoulos Ch, Coombes RC, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifène versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988;1:679-81.
- [7] Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Mastectomy or tamoxifène as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients : 5-year follow-up. *Eur J Cancer* 1992;28A:908-10.
- [8] Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Tamoxifène alone versus adjuvant tamoxifène for operable breast cancer of the

- elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETrial. *Ann Oncol* 2003; 14:414-20.
- [9] Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. *Ann Oncol* 1991;2:347-54.
- [10] Anderson ED, Forrest AP, Levack PA, Chetty U, Hawkins RA. Response to endocrine manipulation and oestrogen receptor concentration in large operable primary breast cancer. *Br J Cancer* 1989;60:223-6.
- [11] Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1992;339:71-85.
- [12] Gelber RD, Goldhirsch A, Ludwig Breast Cancer Study Group. A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1772-9.
- [13] Campbell FC, Morgan DAL, Bishop HM et al. The management of locally advanced carcinoma of the breast by Nolvadex (tamoxifen): a pilot study. *Clin Oncol* 1984;10:111-5.
- [14] Helleberg A, Lundgren B, Norin T, Sander S. Treatment of early localized breast cancer in elderly patients by tamoxifen. *Br J Radiol* 1982;55:511-5.
- [15] Allan SG, Rodger A, Smyth JF, Leonard RCF, Chetty U, Forrest APM. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly or frail patients: a practical management. *Br Med J* 1985;290:358.
- [16] Bradbeer JW, Kyngdon J. Primary treatment of breast cancer in elderly women with tamoxifen. *Clin Oncol* 1983; 9:31-4.
- [17] Foudraïne NA, Verhoef LCG, Burghouts JTM. Tamoxifen as sole therapy for primary breast cancer in the elderly patient. *Eur J Cancer* 1992;28A:900-3.
- [18] Buzdar AU. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:876-7.
- [19] Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
- [20] Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north american multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
- [21] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
- [22] Dixon JM, Love CDB, Bellamy COC et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:191-9.
- [23] Dixon JM, Anderson TJ, Miller WR. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. *Eur J Cancer* 2002;38:2214-21.
- [24] Tubiana-Hulin M, Spyrtos F, Becette V et al. Phase II study on neoadjuvant exemestane in postmenopausal patients with operable breast cancer. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 3-6, 2003. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1):S106(abs 443).
- [25] Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
- [26] Smith I, Dowsett M. Comparison of anastrozole versus tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment for oestrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMFACT trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;82(1):S6.
- [27] Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S, Bines J. Efficacy of preoperative Arimidex (anastrozole) compared with Tamoxifen (PROACT) as neoadjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *EJC Supplements* 2004;2(3):69.
- [28] Smith I, Cataliotti L. Anastrozole versus tamoxifen as neoadjuvant therapy for oestrogen-receptor positive breast cancer in postmenopausal women: the IMFACT and PROACT trials. *EJC Supplements* 2004;2(3):69.
- [29] Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov VG et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4 N1-2 M0). *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1):S22.
- [30] Ellis MJ, Jaenicke F, Llombart-Cussac A et al. A randomized double-blind multicenter study of pre-operative tamoxifen versus Femara® (Letrozole) for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer ineligible for breast-conserving surgery. Correlation of clinical response with tumor gene expression and proliferation. 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 6-9, 2000. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:29 (abs 14).
- [31] Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erbB1-and/or erbB2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.
- [32] Baum M, Buzdar A, Cuzick 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;98:1802-10.
- [33] Cameron DA, Anderson EDC, Levack P et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: 10-year survival

- data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997;76:1099-105.
- [34] Defriend DJ, Howell A, Nicholson RI et al. Investigation of a new pure antiestrogen (ICI-182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:408-14.
- [35] Howell A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.
- [36] Robertson JF, Osborne CK, Howell A et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98: 229-38.
- [37] Labrie F, Champagne P, Labrie C et al. Activity and safety of the antiestrogen EM-800, the orally active precursor of acolbifene, in tamoxifen-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:864-71.
- [38] Fennessy M, Bates T, Macrae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004;91: 699-704.
- [39] Avril A, Faucher A, Bussi eres E et al. Résultats   10 ans d'un essai randomis e de chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein de plus de 3 cm. *Chirurgie* 1998;123:247-256.
- [40] Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
- [41] Trufflandier N, Mauriac L, Durand M et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non metastasis breast carcinomas in early post-menopausal women: a 118-month median follow-up. 4th European Breast Cancer Conference (EBCC4). Hamburg, March 16-20, 2004. *Eur J Cancer* 2004;2(suppl):73(abs 57).
- [42] Miller WR, Dixon JM, Macfarlane L, Cameron D, Anderson TJ. Pathological features of breast cancer response following neoadjuvant treatment with either letrozole or tamoxifen. *Eur J Cancer* 2003;39:462-8.
- [43] Dowsett M. Preoperative models to evaluate endocrine strategies for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9: 502S-10S.
- [44] Love RR, Duc NB, Havighurst TC, et al. HER-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:453-7.
- [45] Pritchard KI. Use of erbB1 and erbB2 to select endocrine therapy for breast cancer: Will it play in Peoria? *J Clin Oncol* 2001;19:3795-7.
- [46] Gazet JC, Ford HT, Gray R et al. Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer: results of a randomised trial using formestane and methotrexate, mitozantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12:685-91.
- [47] Aapro MS. Progress in the treatment of breast cancer in the elderly. *Ann Oncol* 2002;13(suppl 4):207-10.
- [48] Mauriac L, Debled M, Durand M et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13:293-8.
- [49] Soubeyran I, Qu enel N, Coindre JM et al. pS2 protein: A marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in post-menopausal breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74: 1120-5.
- [50] Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res* 2003;63:6523-31.
- [51] Sasano H, Susuki T, Moriya K. Immunohistochemistry of aromatase: a recent new development. In: Miller WR, Santen RJ, eds. *Aromatase inhibition and breast cancer*. New York 2001:191-8.
- [52] Eppenberger U, Levano S, Schoumacher F, Müller H, Eppenberger-Castori S. Molecular epidemiology of aromatase expression in 1182 primary breast cancer. In: Miller WR, Santen RJ, eds. *Aromatase inhibition and breast cancer*. New York, Basel: Marcel Dekker, INC 2001:199-212.
- [53] Tubiana-Hulin M, Spyrtos F, Becette V et al. Phase II study of neoadjuvant exemestane in postmenopausal patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1):S106.
- [54] Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 2001;37:2331-8.
- [55] Makris A, Powles TJ, Allred DC et al. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48: 11-20.
- [56] Soubeyran I, Qu enel N, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Coindre JM. Variation of hormonal receptor, pS2, c-erbB2 and GSTpi contents in breast carcinomas under tamoxifen: a study of 74 cases. *Br J Cancer* 1996;73: 735-43.
- [57] Clarke RB, Laidlaw IJ, Jones LJ, Howell A, Anderson E. Effect of tamoxifen on Ki67 labelling index in human breast tumours and its relationship to oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Cancer* 1993 ;67:606-11.
- [58] Harperwynne CL, Sacks NPM, Shenton K et al. Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol*