

Hormonothérapie adjuvante du cancer du sein avant la ménopause de 1896 à 2005 : un long chemin de doutes pour quelques certitudes

Adjuvant hormone therapy of breast cancer before the menopause, from 1896 to 2005: a long way of doubts for little evidences.

Mots-clés : Cancer du sein, Hormonothérapie, Femme jeune.

Keywords: Breast cancer, Premenopausal, Adjuvant endocrine therapy.

A. Lesur⁽¹⁾, H. Crouet⁽²⁾, E. Luporsi⁽¹⁾

La question du choix de l'hormonothérapie adjuvante avant la ménopause illustre bien la problématique soulevée au cours de ces journées "Dogmes et doutes". Si le dogme repose sur la suppression des estrogènes, initié de façon intuitive par Schintzinger [1], mis en pratique par Beatson [2] et réaffirmé quelques décennies plus tard par De Courmelles [3] et Taylor [4], les doutes sont encore nombreux et se sont exprimés dans la confusion qui a régné lors de la conférence des experts à Saint-Gallen en janvier 2005 [5]. De nombreux schémas thérapeutiques ont été proposés, sans pouvoir démontrer de supériorité des uns par rapport aux autres, centrés cependant sur deux questions différentes :

- Quelle est, chez la femme non ménopausée, la meilleure hormonothérapie tenant compte des résultats en survie et de la tolérance ?
- Le traitement adjuvant peut-il se limiter à l'hormonothérapie, évitant ainsi la chimiothérapie à certaines patientes ?

Le cheminement de la pensée scientifique à propos de la suppression ovarienne, historiquement la première des hormonothérapies, illustre bien la difficulté à établir des preuves, le nécessaire passage par des étapes successives de la connaissance et une hiérarchisation des arguments [6].

1. Centre Alexis-Vautrin, Nancy.

2. Centre François-Baclesse, Caen.

Après avoir analysé la population concernée, nous détaillerons les différentes méthodes de l'hormonothérapie : la suppression ovarienne – sous ses différentes formes – et le tamoxifène.

Les certitudes sur lesquelles reposent les protocoles seront rappelées. Elles émanent des méta-analyses successives de l'équipe d'Oxford et constituent les bases de la réflexion. Les doutes et les questions seront envisagés en se fondant sur les résultats des essais disponibles, permettant de cerner les limites des données validées et de cibler les réponses attendues.

Population concernée

Si le cancer du sein atteint majoritairement la femme ménopausée, sa survenue chez la femme jeune, avant la ménopause, est une réalité. Lors de la conférence consacrée au cancer du sein chez la femme jeune, à Bethesda en 1993, rapportée dans la monographie du JNCI de 1994 [7], 28,3 % des cancers du sein étaient diagnostiqués avant 50 ans, dont 6,5 % avant 40 ans. À partir des données du SEER Program (*Surveillance Epidemiology End Results*) du NCI (*National Cancer Institute*) collectées depuis 1973, le nombre de cancers du sein survenus chez les femmes de moins de 40 ans en 1993 aux États-Unis était estimé à 12 000. La comparaison de ces données [8] sur une période de vingt ans met en évidence une augmentation nette du nombre de femmes jeunes (20-39 ans) atteintes d'un cancer du sein : 5 120 en 1970, 7 800 en 1980 et 10 050 en 1990. Cette augmentation du nombre de cancers, dans cette catégorie d'âge, ne traduit cependant pas une majoration d'incidence, mais est liée, essentiellement, à l'accroissement de la fraction démographique des femmes jeunes (le même phénomène est constaté actuellement dans les pays en cours de développement).

Concernant la décennie suivante (1994-2004), les données, qu'elles soient françaises ou américaines, concordent et confirment cette croissance. Ainsi, Goldhirsch [9] et Remontet [10] rapportent des chiffres voisins : un tiers des nouveaux cancers invasifs du sein survient chez des femmes de moins de 50 ans. En France, sur 41 845 cas incidents estimés sur l'année 2000, environ 10 000 femmes jeunes sont concernées (**tableau I**).

Même si ce nombre, en valeur absolue, augmente de la même façon que croît l'incidence, toutes tranches d'âge confondues, du cancer du sein dans les pays occidentaux, il reste très largement inférieur aux chiffres observés chez les femmes ménopausées. Cet effectif, relativement faible, limite ainsi la valeur des résultats des essais thérapeutiques dans cette tranche d'âge. Cette notion est importante à garder en mémoire : elle explique en partie les incertitudes thérapeutiques concernant ces patientes non ménopausées et justifie, tout particulièrement l'inclusion des patientes de cette catégorie d'âge dans les essais.

TABLEAU I. Nombre de cas incidents estimés sur l'année 2000, par tranche d'âge [10].

Tranches d'âge	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	Total
Nombre de cas	598	1 562	2 971	4 787	4 244	4 1845

Méthodes d'hormonothérapie chez la femme jeune

Le principe de l'hormonothérapie repose sur l'inactivation de l'action des estrogènes au niveau des récepteurs nucléaires, soit par la suppression des estrogènes eux-mêmes, soit par action directe au niveau des récepteurs, les antiestrogènes ou SERM se substituant aux estrogènes. Ainsi, chez la femme non ménopausée, deux approches thérapeutiques seront utilisables : la suppression ovarienne et le tamoxifène.

Les anti-aromatases, utilisées chez la femme après la ménopause, ne permettent pas, lorsque les ovaires sont fonctionnels, de supprimer totalement les estrogènes. Elles ont une efficacité réduite sur l'aromatase ovarienne et induisent, du fait de la déprivation estrogénique, une stimulation de l'axe gonadotrope. Elles n'ont donc pas d'indication avant la ménopause [11].

La suppression ovarienne

Historique

Si l'on doit à Schintzinger [1], en 1889, la proposition princeps d'une castration chirurgicale adjuvante, avant ou lors de la mammectomie, c'est le nom de Georges Beatson [2], chirurgien au Glasgow Cancer Hospital, qui est passé à la postérité.

Dans *The Lancet* du 11 juin 1896, de célèbre mémoire, l'auteur développe la théorie d'une maladie générale susceptible de répondre à une thérapeutique à distance. Cet article de quatre pages raconte l'histoire clinique d'une jeune patiente de 33 ans, mère de deux enfants, adressée par Wallace avec cette mention : "My own opinion is that nothing can be done for her, but as she is a woman of great courage, you might have a look at it". Opérée quelques mois plus tôt, en cours d'allaitement, d'une volumineuse tumeur du sein gauche par intervention de Halsted, elle présentait une récurrence de paroi d'aspect inopérable. S'appuyant sur l'expérience animale, et après avoir développé sa théorie de l'efficacité de l'ovariectomie, il délivre une information éclairée au couple : "I put it to her husband and herself...", et procède à l'intervention le 15 juin. Revue quatre mois après l'intervention, la patiente ne présentait plus de signes locorégionaux et survécut quatre ans, avant de mourir d'une évolution métastatique.

Les mêmes résultats seront rapportés, dans les années suivantes, par d'autres opérateurs tels que Boyd [12], chirurgien au *Charing Cross Hospital* en 1900, Thomson [13] à Édimbourg, et Lett en janvier 1905 [14].

Proposée à l'origine chez des patientes métastatiques, cette possibilité thérapeutique ne sera envisagée en situation adjuvante que plusieurs décennies plus tard. En 1934, Taylor [4] propose pour la première fois, dans le *New England Journal of Medicine*, le terme de "castration prophylactique" chez des patientes opérables. De nombreuses études historiques suivront, concernant peu de patientes, aux critères de sélection mal définis, et leurs résultats se révéleront discordants [15-18]. De 1948 à 1973, sept essais

randomisés seront conduits, comparant la suppression ovarienne chirurgicale ou par radiothérapie à l'absence de traitement [6, 19]. À partir de 1984, le groupe d'Oxford, sous la direction de R. Peto, commence une collecte des données et des essais randomisés, conduisant à la publication d'une série de méta-analyses, dont la première date de 1988 [20-22].

Les moyens de la suppression ovarienne

L'ovariectomie chirurgicale [23-25]

Technique la plus anciennement utilisée, elle réduit de façon brutale et immédiate le taux circulant des estrogènes. Elle est responsable d'une certaine morbidité, voire d'une mortalité périopératoire, de l'ordre de 5% dans les premières études chez des femmes en situation métastatique [26]. Les techniques actuelles utilisant la chirurgie coelioscopique ont réduit considérablement ce risque, sans toutefois l'annuler. Cette "castration" chirurgicale a, par ailleurs, l'avantage indirect de pratiquement supprimer le risque de survenue d'un cancer ovarien, argument particulièrement intéressant chez les patientes à haut risque familial de cancer du sein et de l'ovaire [27, 28]. Bien qu'étant la méthode la moins coûteuse, l'irréversibilité de la ménopause précoce qu'elle induit, avec ses conséquences fonctionnelles et à long terme, peut en limiter l'utilisation.

La radiothérapie ovarienne [23-25, 27, 29]

Initiée en France par De Courmelles dès 1922 [3] et développée à partir des années 1930, elle représentait une intéressante alternative à la chirurgie. Sa technique simple a été utilisée dans la majorité des essais randomisés dans les années 1950. Si la méthode était facile et peu coûteuse, l'efficacité dépendait, en fait, de la technique utilisée. En effet, le taux d'estradiol pouvait ne diminuer que lentement, voire incomplètement, et il a été rapporté un pourcentage non négligeable de femmes jeunes ayant vu réapparaître des menstruations [30, 31]. La dose efficace de 15 à 20 Gy équivalents est délivrée en quatre ou cinq séances et est généralement bien supportée. Mais les séquelles à long terme ainsi que le risque de toxicité liée à l'irradiation en ont fait limiter l'utilisation dans de nombreux pays [29].

La suppression ovarienne par analogues de la LH-RH [23, 25, 32]

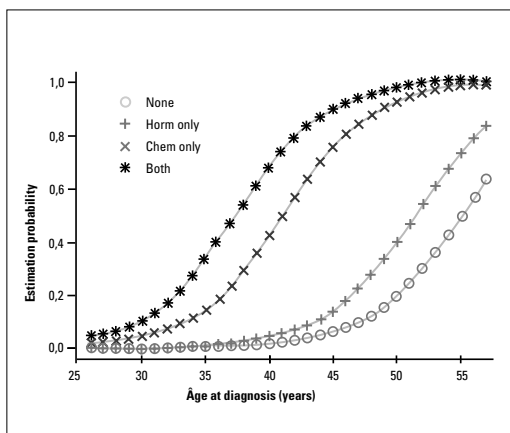
La suppression de la fonction ovarienne peut être obtenue par les analogues de la LH-RH. Leur utilisation a débuté chez des femmes métastatiques dès 1985. Les analogues de la LH-RH permettent un contrôle complet et réversible de l'activité ovarienne, créant une déplétion complète des estrogènes, responsable de signes fonctionnels liés à la carence hormonale. En situation métastatique, les taux de réponse obtenus avec les analogues de la LH-RH sont comparables à ceux de l'ovariectomie chez des femmes non ménopausées [31-33]. Généralement, les analogues de la LH-RH sont administrés par injection sous-cutanée mensuelle, leur avantage majeur étant leur réversibilité.

Il n'existe pas de comparaison directe entre les trois formes de suppression ovarienne (chirurgie, radiothérapie, analogues de la LH-RH), mais la préférence actuelle pour les analogues de la LH-RH est liée à leur réversibilité. Même si certains essais sont encore en cours, comparant la radiothérapie à la chirurgie, comme un essai chinois ayant randomisé plus de 3 000 femmes [6], la plupart des études utilisent les analogues de la LH-RH et rassemblent un nombre de patientes supérieur à celui de la méta-analyse.

L'extinction ovarienne chimio-induite [34-38]

La chimiothérapie, par le biais de la toxicité ovarienne, responsable d'une aménorrhée, peut avoir un effet d'hormonothérapie. La survenue de l'aménorrhée est variable selon les produits utilisés, les doses administrées et l'âge de la patiente. L'extinction ovarienne peut être définitive ou transitoire, mais un taux élevé de ménopauses précoces ultérieures est retrouvé. Depuis des décennies, se pose la question de la responsabilité de cette aménorrhée induite dans l'efficacité de la chimiothérapie [39]. Agissant comme une suppression ovarienne, semblable à celle qui est provoquée par la chirurgie, la radiothérapie ou les analogues de la LH-RH, il est difficile de ne pas retenir ce rôle hormonal dans l'effet thérapeutique de la chimiothérapie. Il n'existe, cependant, aucune étude permettant d'estimer la possible optimisation des résultats par le biais de cet effet hormonal indirect de la chimiothérapie [36]. De façon globale, l'aménorrhée irréversible (liée à une action toxique directe de la chimiothérapie sur l'ovaire) survient dans 40 % des cas chez les femmes de moins de 40 ans et dans 90 % chez les patientes âgées de plus de 40 ans (*figure 1*). La probabilité de survenue de l'aménorrhée est inversement proportionnelle à l'âge, et elle aura d'autant plus de chance d'être définitive, qu'elle s'installe plus précocement, en cours de chimiothérapie [35]. Les études avec le CMF ont permis de montrer que 68 % des aménorrhées liées à la chimiothérapie apparaissent chez 10 à 33 % des femmes dès le premier cycle, 33 à 81 % après 6 cycles, et dans 61 à 95 % des cas après 12 cycles. La survenue d'une aménorrhée serait un peu moins fréquente avec les chimiothérapies comportant des anthracyclines [40]. Les données concernant les taxanes sont encore sporadiques. Les différents essais thérapeutiques

FIGURE 1. Probabilité de survenue de l'aménorrhée en fonction de l'âge et des traitements. D'après P.J. Goodwin. *JCO*, 1999 [35].



tionnelle à l'âge, et elle aura d'autant plus de chance d'être définitive, qu'elle s'installe plus précocement, en cours de chimiothérapie [35]. Les études avec le CMF ont permis de montrer que 68 % des aménorrhées liées à la chimiothérapie apparaissent chez 10 à 33 % des femmes dès le premier cycle, 33 à 81 % après 6 cycles, et dans 61 à 95 % des cas après 12 cycles. La survenue d'une aménorrhée serait un peu moins fréquente avec les chimiothérapies comportant des anthracyclines [40]. Les données concernant les taxanes sont encore sporadiques. Les différents essais thérapeutiques

montrent que l'aménorrhée définitive est rare chez la femme très jeune avant 35 ans ; chez ces patientes, il n'y a probablement pas ou peu d'action endocrinienne de la chimiothérapie [41].

Le tamoxifène

Synthétisé en 1963 sous le nom de ICI 46 474 comme agent contraceptif, le tamoxifène, à l'instar de la nafoxidine ou du clomiphène, s'est rapidement affirmé comme un inducteur de l'ovulation, son action passant par une compétition de la liaison de l'E2 sur les récepteurs des estrogènes. Son activité antiproliférative in vitro sur des lignées cellulaires de cancers du sein a conduit à des études cliniques, démontrant rapidement son efficacité et sa tolérance [42, 43]. Le tamoxifène a été utilisé dans des situations diverses, allant de la phase métastatique du cancer du sein (1978) à la prévention chez la femme à haut risque de cancer du sein (1998). Appartenant au groupe des SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), il exerce des effets antagonistes ou agonistes des estrogènes, selon le tissu cible, en se liant de façon spécifique aux récepteurs des estrogènes. Ses effets secondaires sont parfaitement documentés. Les plus connus sont le risque thromboembolique et l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre, bien que ce dernier soit très rare chez les femmes jeunes, comme cela a été constaté dans les essais de prévention [44].

Administré seul, en l'absence de suppression ovarienne, sur des ovaires fonctionnels, il a un effet *domid-like*, entraînant fréquemment une élévation de l'estradiolémie [45]. Il est métabolisé par le foie en métabolites de type 4 OH tamoxifène, présentant une affinité pour les RE très largement supérieure à celle du 17- β -estradiol, ce qui explique qu'il puisse rester efficace même en présence de taux élevés d'estradiol [11]. Des kystes de l'ovaire, généralement asymptomatiques, ont été décrits. Leur incidence exacte n'est pas connue [46, 47]. Ils sont probablement liés à une hyperstimulation ovarienne et l'utilisation d'analogues de la LH-RH pendant trois mois les fait en général régresser, sans qu'il soit nécessaire d'envisager d'exploration invasive [48, 49].

Par ailleurs, l'utilisation du tamoxifène chez une patiente non ménopausée ou en aménorrhée chimio-induite, probablement réversible, impose l'utilisation d'une contraception, la molécule étant tératogène chez l'animal. Pour toutes ces raisons, son utilisation avant la ménopause fait conseiller un suivi gynécologique [47].

Les certitudes...

Seules les patientes porteuses de tumeurs avec récepteurs hormonaux justifient une hormonothérapie

La découverte des récepteurs hormonaux (RE, RP) par Jensen [50], dans les années 1960, a ouvert la voie d'une "thérapeutique ciblée" et a permis d'expliquer en partie l'hétérogénéité des résultats obtenus précédemment par les castrations. Dès les années 1975, suite aux travaux de McGuire [51] et de Martin [52], la localisation nucléaire des récep-

teurs stéroïdes est mise en évidence et les récepteurs hormonaux deviennent alors les premiers paramètres en biopathologie tissulaire, à la fois prédictifs et pronostiques.

Initialement réalisés par méthode biochimique, les dosages des récepteurs sont actuellement obtenus par méthode immunohistochimique, pour laquelle des procédures de contrôle de qualité sont validées (au moins en ce qui concerne les RE). Toute tumeur cancéreuse infiltrante mammaire devrait bénéficier de la recherche des récepteurs, le pourcentage de cellules tumorales marquées ainsi que l'intensité du marquage doivent être connus, la réponse attendue étant proportionnelle au pourcentage de positivité. La recherche des récepteurs à la progestérone (RP) est également importante, les résultats thérapeutiques pouvant être modulés en fonction d'une positivité dissociée. Il existe cependant une hétérogénéité et une dispersion marquée des résultats des RP, nécessitant une certaine prudence quant à l'interprétation de leur valeur.

La taille limitée des effectifs des premiers essais randomisés, ainsi qu'une rigueur insuffisante dans les dosages des récepteurs ont pu, dans les premières méta-analyses, faire croire à une efficacité, certes modérée mais réelle, de l'hormonothérapie en l'absence de récepteurs. Depuis la méta-analyse publiée en 1988 [20], confirmée par celle de 2000, publiée en 2005 [53], *il est licite d'affirmer que la présence de récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) est un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie et permet de déterminer l'hormonosensibilité d'une tumeur. En l'absence de récepteurs hormonaux, il n'y a pas d'indication à un traitement hormonal.*

Tous les essais d'hormonothérapie voient ainsi leurs résultats optimisés, dès lors que sont étudiés les sous-groupes des populations porteuses de récepteurs hormonaux. Néanmoins, pour mémoire, dans la majorité des essais d'hormonothérapie, la proportion des tumeurs sans récepteurs ou n'ayant pas bénéficié de dosages hormonaux est encore de l'ordre de 8 à 10 %.

L'efficacité du tamoxifène

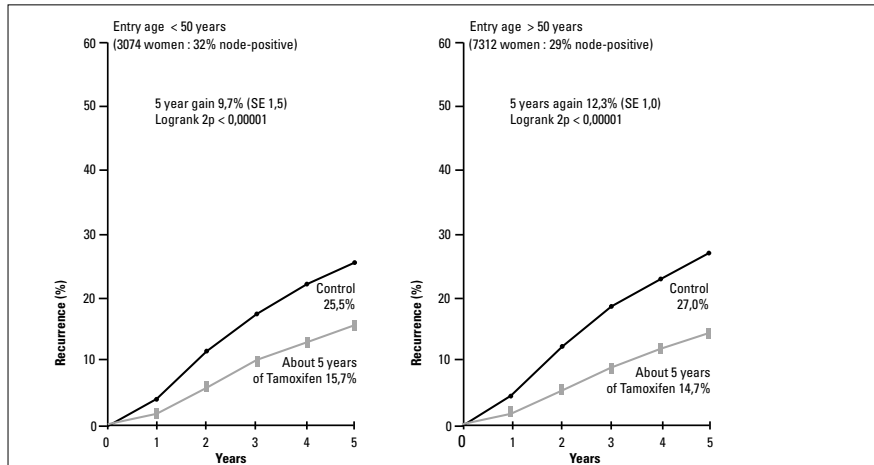
Le tamoxifène est efficace, toutes tranches d'âge confondues, et notamment chez la femme non ménopausée. Les certitudes en termes d'indications thérapeutiques proviennent des résultats des méta-analyses successives, s'affinant avec la durée de suivi, l'augmentation des effectifs et la rigueur du recueil des données. Ainsi, la méta-analyse de 2005 [5] confirme l'efficacité, toutes tranches d'âge confondues, du tamoxifène. Donné pendant 5 ans à la dose quotidienne de 20 mg, il réduit globalement le risque de rechute et de décès selon le **tableau II**.

Le bénéfice en est d'autant plus important que la femme est plus jeune. Cette notion confirme l'efficacité du tamoxifène, même en présence de taux élevés d'estrogènes, habituels chez la femme jeune, et incite à reconsidérer le schéma de traitement chez ces patientes [54]. Le bénéfice absolu chez la femme de moins de 50 ans est de 9,8 % (**figure 2**).

Si l'efficacité chez la femme non ménopausée était démontrée en situation métastatique [55], les essais en adjuvant se révélaient discordants. En effet, les résultats des

TABLEAU II. Réduction du risque de rechute et de décès par le tamoxifène.

	Diminution du risque de rechute	Diminution du risque de décès
TAM seul versus rien	41 % (RR : 0,59 ± 0,03)	31 % (RR : 0,69 ± 0,04)
< 40 ans	44 % (RR : 0,56 ± 0,10)	39 % (RR : 0,61 ± 0,12)
40-49 ans	29 % (RR : 0,71 ± 0,07)	24 % (RR : 0,76 ± 0,09)
50-59 ans	34 % (RR : 0,66 ± 0,05)	24 % (RR := 0,76 ± 0,07)

FIGURE 2. Réduction des risques de décès obtenue avec le tamoxifène.

premières méta-analyses ne mettaient pas en évidence de bénéfice du tamoxifène chez les femmes de moins de 50 ans [20, 21], probablement en raison de l'inclusion de femmes porteuses de tumeurs sans récepteurs, d'une durée de prescription trop courte (1 ou 2 ans) et, enfin, d'effectifs insuffisants.

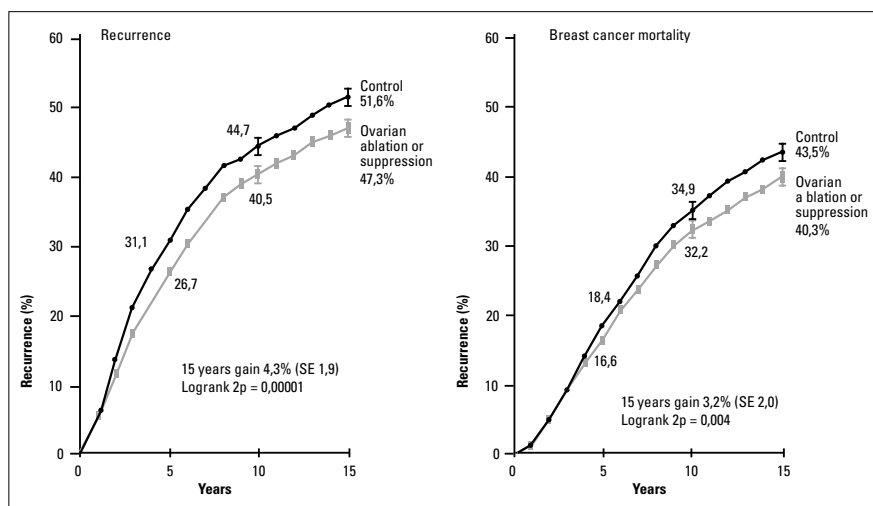
De nombreux essais ont permis d'affirmer l'efficacité du tamoxifène en situation adjuvante chez les femmes ménopausées ou non grâce, notamment, à une optimisation de la prise en compte de la présence des récepteurs hormonaux. Que ce soit dans le NSABP-B14 [56] ou dans les essais du Scottish [57, 58], l'efficacité du traitement dans les sous-groupes de femmes non ménopausées était démontrée. En revanche, l'essai du groupe GROCTA de Boccardo [59] comportant 237 femmes non ménopausées avec atteinte ganglionnaire ne permettait pas de mettre en évidence une supériorité du bras tamoxifène par rapport au bras chimiothérapie. Dans l'essai du *German Adjuvant Breast Cancer Group* (GABG) [60] concernant des femmes de moins de 50 ans, le bras CMF était supérieur au bras tamoxifène, donné seulement deux ans. Dans l'étude NSABP-B20 [61], les bras comportant une chimiothérapie, que ce soit méthotrexate, 5-fluorouracile ou CMF, associée au tamoxifène, donnaient des résultats supérieurs au tamoxifène seul,

TABLEAU III. Réduction du risque de rechute et de décès par la castration.

	Diminution du risque de rechute	Diminution du risque de décès
Ablation ovarienne versus rien		
< 40 ans	30 % (RR : 0,70 ± 0,17)	29 % (RR : 0,71 ± 0,16)
40-49 ans	33 % (RR : 0,67 ± 0,08)	32 % (RR : 0,68 ± 0,09)

TABLEAU VI. Réduction du risque de rechute et de décès par les analogues de la LH-RH.

	Diminution du risque de rechute	Diminution du risque de décès
LH-RH versus rien		
< 40 ans	21 % (RR : 0,79 ± 0,16)	27 % (RR : 0,73 ± 0,21)
40-49 ans	23 % (RR : 0,77 ± 0,09)	21 % (RR : 0,79 ± 0,13)

FIGURE 3. Réduction du risque de récurrence et de décès liée à la suppression ovarienne.

tant en ce qui concerne la survie sans récurrence que la survie globale (N- pré- et postménopause, ER+). Ces résultats négatifs expliquent l'absence, dans les schémas des essais thérapeutiques construits dans les années 1990, d'un bras tamoxifène seul [9, 25, 34, 56], ce qui limite les connaissances actuelles.

La comparaison des différentes études fait penser que la durée optimale de traitement pourrait être de 5 ans, un essai chez des patientes sans atteinte ganglionnaire n'ayant pas mis en évidence de bénéfice à l'utilisation prolongée de celui-ci [62]. Il n'y a pas d'essai équivalent chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire.

La suppression ovarienne (SO) reste une arme thérapeutique efficace

La suppression de la fonction ovarienne, historiquement la première des thérapeutiques hormonales et pendant longtemps largement pratiquée par irradiation, est tombée peu à peu en désuétude. La méta-analyse d'Oxford, publiée en 1996 [22], soit exactement 100 ans après l'article princeps de Beatson, concernait des essais randomisés qui, pour la plupart, tenaient compte des récepteurs hormonaux et venait confirmer l'efficacité de la castration dans le traitement adjuvant des cancers du sein.

Le développement depuis 1985 des analogues de la LH-RH permettant une suppression ovarienne chimique réversible en justifie le renouveau d'intérêt pour la méthode. On peut ainsi considérer, en 2005, que la "castration", qu'elle soit définitive ou temporaire, garde une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique de la femme non ménopausée [23, 24, 32]. En l'absence d'autre thérapeutique adjuvante, la suppression ovarienne, chirurgicale ou par radiothérapie, diminue le risque de récurrence, comme le montre le **tableau III**. Les résultats obtenus avec les analogues de la LH-RH figurent dans le **tableau IV**.

Après 15 ans, le bénéfice absolu de la suppression ovarienne est de 6 % pour la SSR et de 6 % pour la survie globale, bien que l'âge soit plus souvent pris en compte que le statut ménopausique réel, et malgré des doses de radiothérapie hétérogènes et une connaissance imparfaite de l'état des récepteurs (**figure 3**).

Les questions sans réponse, les doutes, les incertitudes...

En raison de l'association fréquente des thérapeutiques, il est difficile, voire impossible, d'apprécier l'effet d'un traitement particulier. Les comparaisons directes entre les thérapeutiques existent rarement, les essais n'étant pas construits pour répondre à l'hypothèse à valider. Pour chaque traitement se posent les questions de son efficacité par rapport à l'absence de traitement, par rapport à un autre traitement, ou encore par rapport à l'association avec cet autre traitement. Dans notre sujet, se posent ainsi les questions de l'efficacité de la suppression ovarienne par rapport à l'absence de traitement, par rapport au tamoxifène seul, ou par rapport à l'association suppression ovarienne et tamoxifène.

Le délai entre la conception d'un essai et la publication de ses résultats est théoriquement incompressible. Pendant ce laps de temps, le plus souvent plusieurs années, les standards évoluent, rendant parfois peu utilisables les réponses à des questions devenues obsolètes.

L'efficacité comparée de la chimiothérapie est une autre question, tout comme celle du bénéfice apporté par l'association chimiothérapie-hormonothérapie.

• Peut-on affirmer, en 2005, que la suppression ovarienne (SO) transitoire par analogues de la LH-RH est équivalente à la suppression ovarienne définitive (chirurgicale ou par radiothérapie) ? Peut-on, dans cette hypothèse, définir une durée optimale de prescription : 2 ans, 3 ans ou davantage ?

Si la comparaison directe entre SO définitive et analogues de la LH-RH a été effectuée en situation métastatique [33] sur de petits effectifs de patientes, aucune étude n'a comparé les deux méthodes en adjuvant, ni directement ni selon la durée d'administration. Les réductions de risque étant du même ordre, l'équivalence entre les deux modalités a été admise. Néanmoins, cela revient à admettre, sur le plan physiologique, que la suppression temporaire d'estrogènes est équivalente à une suppression définitive, faisant accepter la réintroduction hormonale des estrogènes, après un délai dont on ne connaît pas la durée idéale. Cette notion trouve toute son application chez la femme jeune désireuse de grossesse ultérieure.

• **L'aménorrhée chimio-induite a-t-elle un rôle thérapeutique? Les analogues de la LH-RH et une chimiothérapie induisant une aménorrhée transitoire, voire définitive, ont-ils une efficacité comparable? [24, 40]**

L'aménorrhée chimio-induite est fréquente, sous la dépendance de la toxicité ovarienne des drogues utilisées et de facteurs individuels, au premier rang desquels l'âge de la patiente [35, 63]. Au-delà de 40 ans, le risque d'induction d'une ménopause définitive ou précoce est majeur. Il serait tentant de réduire tout ou partie de l'efficacité de la chimiothérapie à son effet hormonal indirect chez les patientes dont la tumeur est porteuse des récepteurs hormonaux. La réalité du bénéfice lié à l'obtention d'une aménorrhée, qu'elle soit transitoire ou définitive, n'a jamais été complètement évaluée et mérite de nouvelles investigations, en tenant compte, dans les critères d'inclusion, des paramètres hormonaux [36, 64-66]. L'optimisation des thérapeutiques endocriniennes chez la femme très jeune, avant 35 ans, porteuse d'une tumeur hormonosensible est nécessaire, laissant penser que la chimiothérapie n'ayant pas induit d'aménorrhée n'a pas joué ce rôle. Faut-il y adjoindre simplement des analogues de la LH-RH et/ou du tamoxifène?

• **Peut-on comparer les effets de la suppression ovarienne et ceux de la chimiothérapie?**

L'hypothèse d'une efficacité comparable chez des patientes ayant des tumeurs hormonodépendantes de la suppression ovarienne et de la chimiothérapie a été suggérée par les données, certes indirectes, de la méta-analyse de 1996, puis confirmée ultérieurement par les résultats de cinq essais, dont trois utilisaient les analogues de la LH-RH [67-71]. Aucun de ces essais (*tableau V*) n'a permis de mettre en évidence une différence entre les différents bras, tant pour la survie sans récurrence que pour la survie globale. Néanmoins, la chimiothérapie utilisée ne comportait ni anthracyclines ni taxanes et pourrait être aujourd'hui considérée comme sub-optimale, limitant la portée de ces conclusions. À l'opposé, ces essais confirment qu'il n'y a pas d'indication à utiliser une hormonothérapie chez les patientes dont la tumeur ne présente pas de RH.

Dans l'essai ZEBRA, un taux de réversibilité, meilleur à terme, de l'aménorrhée est constaté chez les patientes traitées par goséréline. Si, après 6 mois de traitement, celles-ci présentaient un taux d'aménorrhée supérieur aux autres (95 % versus 58,6 %), trois

TABLEAU V. Essais comparant analogues de la LH-RH et chimiothérapie adjuvante.

Études	Traitement	Caractéristiques des patientes	Nombre de patientes	Résultats
1 Scottish Cancer Trials [66-67]	CMF x 6 ou 8 vs ovariectomie	N+	332	Pas de différence HR : 1,12 (IC 95 % : 0,76-1,63) Ovariectomie > CMF pour survie globale si ER ≥ 25 fmoles/ml
2 Ejlertsen B, Dombernowsky P (Scandinavia) [68]	CMF x 9 Irradiation ovarienne	Stade II N+ ER+	732	Pas de différence
3 Schmid P (TABLE) [69]	CMF x 6 Leuprorelin 2 ans	N+ ER+	600	Pas de différence
4 Kaufmann M, Jonat W (ZEBRA) [70]	CMF x 6 (n = 823) Goserelin 2 ans n = 817	N+ ER+ / ER-	1 640 1 189 RE+	CMF : G pour SSR (ER+) HR : 1,05 CI 95 % (0,88-1,24) CMF > G pour SSR ER-
5 IBCSG VIII [71]	CMF x 6 (n = 360) G 2 ans (n = 346) CMF x 6 suivi de G 18 mois : n = 357	N- ER+ / ER-	1 063	CMF : G pour SSR (ER+) Les 3 bras sont équivalents

ans plus tard, seules 22,6 % des femmes ayant reçu l'analogue de la LH-RH étaient restées en aménorrhée contre 77,7 % des patientes traitées par CMF. L'étude de qualité de vie, rapportée par Nystedt [72] a mis en évidence des effets similaires de carence hormonale dans les deux bras, avec régression dans le bras "analogues" à l'arrêt des injections.

• L'association chimiothérapie + suppression ovarienne est-elle supérieure à l'une d'entre elles prise isolément ?

Les essais pris en compte dans la méta-analyse ne mettent en évidence aucun bénéfice à l'ajout d'une suppression ovarienne à la chimiothérapie. Certaines critiques méthodologiques peuvent cependant leur être opposées : plusieurs de ces essais seront rediscutés plus loin car ils comportent plusieurs bras, dont un bras tamoxifène. Quatre essais peuvent être retenus, comparant de façon pure chimiothérapie à chimiothérapie complétée de suppression ovarienne :

– *l'essai IBCSG [71]*, dont deux des trois bras comparent CMF à CMF + goséréline : sur les 360 et 357 patientes de ces deux bras, aucune différence significative n'est mise en évidence ;

– *l’essai français des CRLCC*, mené par Arriagada [73] : cet essai a randomisé, après une chimiothérapie adjuvante, 926 patientes non ménopausées, majoritairement N+ (90 %). Le bras chimiothérapie de type FEC était comparé à un bras chimiothérapie + radiothérapie ou analogues de la LH-RH (triptoréline). À la randomisation, toutes les patientes étaient régulièrement réglées. La survie sans récurrence à 10 ans et la survie globale sont comparables dans les deux bras. Seules 63 % des tumeurs avaient des récepteurs hormonaux positifs, ce qui doit faire pondérer les conclusions. Néanmoins, un bénéfice à l’association chimiothérapie + suppression ovarienne est mis en évidence chez les femmes de moins de 40 ans, récepteurs hormonaux positifs ;

– *le Zoladex in Premenopausal Patients (ZIPP trial)* [74] : cet essai hétérogène regroupait 2 648 patientes de stade I ou II, dont seulement 56 % avaient des tumeurs RH+. Quarante-deux pour cent (42 %) avaient une atteinte ganglionnaire et 43 % ont reçu une chimiothérapie. Une double randomisation a été réalisée, créant quatre bras ayant reçu goséréline 2 ans, goséréline + tamoxifène 2 ans, tamoxifène 2 ans, pas d’autre traitement après chimiothérapie. Au bout de 4 ans, il n’y a pas de différence en survie globale. Si certains sous-groupes semblent plus favorables, aucun des tests d’hétérogénéité n’est significatif ;

– *l’essai du Cooperative Oncology Group Intergroup Trial (INT0101)* mené par Davidson, récemment publié [75] (cet essai sera détaillé plus loin, en raison de l’existence d’un bras tamoxifène) : il n’y a aucune différence significative, ni sur la survie sans récurrence, ni sur la survie globale entre les bras comparant chimiothérapie de type CAF au bras chimiothérapie CAF + goséréline.

Au total, ces essais n’apportent pas la preuve de l’intérêt d’une suppression ovarienne, quelles qu’en soient les modalités, ajoutée à la chimiothérapie ; les analyses de sous-groupes se heurtent au nombre limité de patientes, ne permettant pas d’apprécier clairement le rôle éventuel d’une aménorrhée chimio-induite [34].

• **L’association tamoxifène + suppression ovarienne est-elle supérieure au tamoxifène seul ?**

Ce n’est qu’à partir de 1998 que les résultats de la méta-analyse ont permis d’affirmer un bénéfice lié au tamoxifène chez les patientes avant la ménopause. Cette preuve “tardive” explique l’absence d’initialisation d’un bras tamoxifène seul dans les essais thérapeutiques des années 1990 [24, 25, 34, 40].

En l’absence de chimiothérapie

Seuls deux essais ont tenté de répondre à la question de l’intérêt thérapeutique du tamoxifène ou de son association avec les analogues en l’absence de chimiothérapie chez des patientes avec récepteurs hormonaux positifs :

– *l’essai de LOVE* en 2002 [76] concerne 709 vietnamiennes et chinoises non ménopausées, randomisées, quels que soient leurs récepteurs hormonaux, après la mastecto-

mie, entre suppression ovarienne par ovariectomie associée au tamoxifène immédiatement, ou secondairement lors de la rechute. Une différence hautement significative (75 % versus 58 %) est mise en évidence en faveur du traitement immédiat chez les patientes avec récepteurs aux estrogènes positifs en survie sans récurrence à 5 ans. Une différence en faveur du bras "traitement immédiat" est également constatée sur la survie globale ;

– *l'essai INT 0142 de l'Intergroupe publié par Robert [77]* concerne 350 patientes sans atteinte ganglionnaire et des tumeurs inférieures à 3 cm avec des récepteurs hormonaux positifs. Il comparait un bras tamoxifène pendant 5 ans à un autre bras dans lequel le tamoxifène était associé à une suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités. Cet essai a dû être interrompu précocement par défaut d'inclusions et perte de puissance statistique. Toutefois, après 5 ans de suivi, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes, ni en survie sans récurrence ni en survie globale.

L'association suppression ovarienne + tamoxifène versus chimiothérapie

Un certain nombre d'essais ont comparé un bras association tamoxifène et suppression ovarienne à un bras chimiothérapie :

– *l'essai autrichien de Jakesz [78]* a concerné 1 034 patientes, avec récepteurs hormonaux positifs, randomisées entre un bras comportant la goseréline pendant 3 ans associée à 5 ans de tamoxifène, comparé à un bras de six cures de CMF. Les résultats mettent en évidence une supériorité du bras hormonothérapie pour la survie sans récurrence, sans différence en survie globale ;

– *l'essai rapporté par Boccardo [79]* ne montre pas de différence entre deux bras de traitement comportant, pour l'un une suppression ovarienne, quelle qu'en soit la modalité, associée au tamoxifène pendant 5 ans, pour l'autre, six cures de CMF ;

– *l'essai français du FASG 06 (French Adjuvant Study Group) [80]* compare un bras analogue de la LH-RH (triptoréline) pendant 3 ans associé à du tamoxifène 30 mg chez 164 patientes, à un bras recevant six cures de FEC 50 (n = 169). Les patientes avaient des récepteurs positifs et présentaient une atteinte ganglionnaire. Au bout de 54 mois de suivi, il se dégage une différence non significative en faveur du bras d'hormonothérapie, tant en survie sans récurrence qu'en survie globale. Il s'agit de la seule étude randomisée comparant une suppression ovarienne par agonistes de la LH-RH avec une chimiothérapie comportant une anthracycline. Malheureusement, la dose d'anthracycline sub-optimale n'est plus utilisée. De même, le tamoxifène était prescrit à la dose de 30 mg par jour, qui n'est plus la posologie recommandée ;

– on peut également citer *l'essai de Roché [81]* concernant 162 patientes et testant un bras de FAC (six cures) contre une suppression ovarienne (ovariectomie ou radiothérapie) associée à deux ans de tamoxifène à 30 mg. Toutes les patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs et une atteinte ganglionnaire. Après un suivi médian de 7 ans, le bras hormonothérapie montre un avantage significatif, tant en survie sans récurrence qu'en survie globale (82,8 versus 55 % et 84 versus 74 % respectivement) ;

– enfin, l'étude INT01-01 [75] permet de comparer trois bras. Ainsi, 1 503 patientes porteuses de récepteurs hormonaux positifs et présentant une atteinte ganglionnaire axillaire ont été randomisées entre six cycles de CAF, six cycles de CAF suivis de 5 ans d'analogues de la LH-RH mensuels, ou enfin six cycles de CAF suivis de 5 ans d'analogues de la LH-RH et de tamoxifène. Après un suivi médian de 9,6 ans, le bras comportant du tamoxifène montre une supériorité en survie sans récurrence, mais pas de différence en survie globale. Il n'y a, ainsi, aucun avantage à associer un analogue de la LH-RH à la chimiothérapie (par rapport au bras chimiothérapie seule.) Pour mémoire, il manque un bras testant le tamoxifène seul ou en association avec la chimiothérapie [82].

En résumé, ces différents essais montrent une équivalence, voire une tendance à la supériorité du bras hormonothérapie par rapport au bras chimiothérapie. Des essais sont encore nécessaires pour comparer les bras hormonothérapie par tamoxifène seul et tamoxifène en association avec une chimiothérapie.

Quelques questions subsidiaires

- Si l'adjonction des analogues au tamoxifène apparaît utile, l'est-elle chez toutes les patientes? Ou doit-elle être discutée en fonction de l'installation d'une aménorrhée chimio-induite, en fonction de l'âge, ou encore selon d'autres facteurs pronostiques [41, 83]?

- Le tamoxifène seul est utile chez la femme gardant une activité ovarienne. Il est néanmoins très difficile de connaître réellement le statut hormonal des patientes traitées par tamoxifène [40, 84]. Peu d'études se sont penchées sur cette question. Cependant, Ryden [85] a montré l'efficacité et la tolérance au bout de deux ans de prise.

- Si une patiente, après une aménorrhée chimio-induite, retrouve une activité ovarienne en cours de traitement par tamoxifène, est-ce une indication à introduire secondairement des analogues de la LH-RH?

- Qu'en est-il de la qualité de vie des patientes soumises à ces traitements dont l'efficacité thérapeutique est comparable? Est-elle identique, d'un schéma thérapeutique à un autre, d'une patiente à une autre? Quelles en seront les conséquences à moyen et à long termes sur leur vie de femme jeune?

- Pourrait-on imaginer un choix entre des attitudes thérapeutiques équivalentes, guidé par les effets secondaires attendus chez chaque patiente, et une adaptation "individualisée" des traitements [86, 87]?

- Enfin, et surtout, quel est le poids réel de nos preuves? Depuis 2003, la "tendance des standards", avant la ménopause, va dans le sens d'une association "chimiothérapie puis tamoxifène". De nombreuses interrogations subsistent toutefois. Ces recommandations s'appuient sur les résultats des méta-analyses de 1998 et de 2000, dans lesquelles les sous-groupes concernés étaient de très faible effectif [88, 89]. Pour répondre à ces nombreuses questions, des essais sont encore nécessaires, dont certains sont en

cours (SOFT, TEXT, PERCHE). Leurs schémas doivent tenir compte du statut hormonal précis des patientes plutôt que de leur âge, et différentes associations hormonales doivent être étudiées, dont le tamoxifène seul [89].

Conclusion

Chez les femmes jeunes dont les tumeurs présentent des récepteurs hormonaux, la place de l'hormonothérapie se conforte depuis quelques années. L'association d'une suppression ovarienne par analogues de la LH-RH et du tamoxifène apparaît comme une alternative raisonnable à une chimiothérapie "systématique". De nombreuses interrogations persistent concernant la chimiothérapie optimale, autant pour les molécules utilisées que pour les doses prescrites, l'utilisation du tamoxifène seul ou associé à une chimiothérapie, l'adjonction temporaire – et pour quelle durée? – ou définitive d'une suppression ovarienne. De nombreuses études sont encore nécessaires pour répondre à ces questions. La valeur thérapeutique d'une "castration" temporaire reste, en particulier, un problème fondamental car elle sous-tend la question, chez ces patientes jeunes, de l'éventuel retour à un état hormonal normal pour leur âge, y compris de projet de maternité. En situation d'équivalence des choix thérapeutiques, l'information juste et éclairée devient plus que jamais primordiale [90]. Devant la faiblesse actuelle de nos certitudes, les seuls standards devraient être soit de conduire au mieux des essais thérapeutiques bien construits, soit de laisser aux patientes le "bénéfice du doute".

Références bibliographiques

- [1] Schintzinger A. Ueber Carcinoma mammae. Verh Dtsch Ger Chir 1889;18:28-9.
- [2] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104.
- [3] De Courmelles FV. La radiothérapie indirecte ou dirigée par les corrélations organiques. Arch Elect Med 1922;32:264.
- [4] Taylor GW. Artificial menopause in carcinoma of the breast. N Engl J Med 1934;211:11-38.
- [5] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005;16:1569-83.
- [6] Clarke MJ. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. BMJ 1998;317:1246-8.
- [7] Hankey BF, Miller B, Curtis R et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. Breast cancer in younger women. Proceedings of a conference held at the National Institutes of Health. Bethesda Maryland 1993. J Natl Cancer Inst Monographs 1994;16:7-14.
- [8] Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. SEER cancer statistic review 1973-1999. Bethesda. MD: National Cancer Institute 2002.
- [9] Goldhirsch A, Gelber RD. Breast cancer in younger women. Diseases of the breast. 3rd ed. Harris Lippman Morrow Osborne Éd. 2004;85:1339-49.
- [10] Remontet L, Duhem I, Velt. Évolution de l'incidence de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de veille sanitaire 2002;99-105. Lettre Sénologue réf. 21, p.15.

- [11] De Cremoux P, Dieras V, Poupon MF et al. Tamoxifen and aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer in menopausal women: pharmacological and clinical aspects. *Bull Cancer* 2004;9(1):917-27.
- [12] Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast. *Brit Med J* 1900;2:1161.
- [13] Thomson A. Analysis of cases in which oophorectomy was performed for inoperable carcinoma of the breast. *Brit Med J* 1902;2:1538.
- [14] Lesur A, Meunier A, Spaëth D, Verhaeghe JL. Retentissement hormonal de la chimiothérapie dans les cancers du sein de la femme jeune. 26^{es} Journées nationales de la SFSPM: Pathologie du sein de la femme jeune. Dijon, 1994. Éd. Transit Communications:257-74.
- [15] Horsley GW. Treatment of cancer of the breast in premenopausal patients with radical amputation and bilateral oophorectomy. *Ann Surg* 1947;125:703.
- [16] Smith GV, Smith OW. Carcinoma of the breast results evaluation of X-radiation and relation of age and surgical castration to length survival. *Surg Gyn Obstet* 1953;97:508.
- [17] Rosenberg MF, Uhlmann EM. Prophylactic castration in carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1959;78:376.
- [18] Dargent M. Carcinoma of the breast in castrated women. *Brit Med J* 1949;2:54.
- [19] Lesur A, Marchal C, Luporsi E et al. Résultats des essais historiques de castration. Étude des méta-analyses. In: Suzanne F, Dauplat J, Isnard A. *Actualités en sénologie. XV^{es} Journées nationales de la SFSPM. Clermond-Ferrand, octobre 1993. Sauramps Médical éd. 1993:595-614.*
- [20] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomised trials among 28 896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681-92.
- [21] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992;339:1-15:71-85.
- [22] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *The Lancet* 1996;348:1189-95.
- [23] Sainsbury R. Ovarian ablation in the adjuvant treatment of premenopausal and perimenopausal breast cancer. *Brit J Surg* 2003;90:517-26.
- [24] Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *The Oncologist* 2004;9:507-17.
- [25] Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD et al. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1736-50.
- [26] Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:95-9.
- [27] Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:67-71.
- [28] Calderon-Margalit R, Patel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations. A critical review of the literature. *Int J Cancer* 2004;112:357-64.
- [29] Lemanski C, Cutuli B. Is ovarian radiotherapy still performed? In: Sein, Hormones et antihormones. 26^{es} Journées de la SFSPM. Nancy, novembre 2004. *DaTeBe éd:281-9.*
- [30] Nissen-Meyer R. Ovarian suppression and its supplement by additive hormonal treatment. *INSERM* 1975;55:151-8.
- [31] Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:322-31.
- [32] Sharma R, Beith J, Hamilton A. Systematic review of LH-RH agonists for the adjuvant treatment of early breast cancer. *The Breast* 2005;14:181-91.
- [33] Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta 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;5:337-42.

- [34] Pritchard K. *Endocrine therapy in premenopausal women. Breast Cancer Res* 2005;7:70-76.
- [35] 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.
- [36] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. *Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol* 1996;14(5):1718-29
- [37] Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. *The magnitude of endocrine effect of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. Ann Oncol* 1990;1:183-8.
- [38] Bilimoria MM, Craig Jordan V. *Is it time to develop an optimal endocrine therapy for premenopausal patients with axillary node positive and negative breast cancer? Semin Surg Oncol* 1996;12:339-45.
- [39] Powles TJ. *Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy Eur J Cancer* 1998;34(5):603-5.
- [40] Emens LA, Davidson NE. *Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. Clinical Cancer Research* 2003;9:486s-94s.
- [41] Aebi S, Castiglione-Gertsch HM. *Adjuvant endocrine therapy for the very young patients. The Breast* 2003;12:509-15.
- [42] Lippman ME, Bolan G, Huff K. *The effects of estrogens and antiestrogens on hormone: responsive human breast cancer in long-term tissue culture. Cancer Res* 1976;36:4595-601.
- [43] Clemons M, Danson S, Howell A. *Tamoxifen (Nolvadex®): a review. Cancer Treat Rev* 2002;28:165-80.
- [44] Fisher B, Costantino JP, 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(18):1371-88.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [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. Gynecol Obstet* 2004;10:21-6.
- [48] Cohen I, Tepper R. *Successful cotreatment with LH-RH-agonist for ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure. Breast Cancer Res Treat* 1999;55(2):119-22.
- [49] 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.
- [50] Jensen EV, Jacobson HI, Smith S et al. *The use of estrogen antagonists in hormone receptor studies. Hormones and antagonists Gynec Invest* 1972;3:108-23.
- [51] McGuire WL. *Hormone receptors: their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy. Semin Oncol* 1978;5:428-33.
- [52] Martin PM. *25 ans d'évolution: transfer of fundamental bases to clinical applications. Hormones receptors and breast disease (Paris 1990). Hormones and cancer: advances knowledge evolution (Nancy 2004). In: Sein, hormones et antihormones. 26^{es} Journées de la SFSPM. Nancy, 10-12 décembre 2004. DaTeBe Éd:22-45.*
- [53] *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. Lancet* 1988;351:1451-67.
- [54] Osborne CK. *Adjuvant endocrine therapy. In: Diseases of the Breast. Third Edition. Harris Lippman Morrow Osborne* 2004;53:865-91
- [55] Pritchard KI, Thomson DB, Myers RE et al. *Tamoxifen therapy in premenopausal patients with metastatic breast cancer. Cancer Treat Rep* 1980;64(6-7):787-96.

- [56] Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
- [57] Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:117-20.
- [58] Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial. A randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:456-62.
- [59] Boccardo F, Amoroso D, Rubagotti A et al. Endocrine therapy of breast cancer. The experience of the Italian Cooperative Group for Chemohormonal Therapy of Early Breast Cancer (GROCTA). *Ann NY Acad Sci* 1993;698:318-29.
- [60] Kaufmann M, Jonat W, Abie U et al. Adjuvant randomized trials of doxorubicin /cyclophosphamide versus doxorubicin/cyclophosphamide/tamoxifen and CMF chemotherapy versus tamoxifen in women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:454-60.
- [61] Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82.
- [62] Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. 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;93:684-90.
- [63] Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;343(15):1086-94.
- [64] Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:183-90.
- [65] Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
- [66] Goldhirsh A, Gelber RD, Yothers G et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer. Need for tailored treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44-51.
- [67] Thomson Cs, Twelves CJ, Mallon EA et al. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients. Trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002;11:419-29.
- [68] Ejlersten B, Dombernowsky P, Henning M et al. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin oncol* 1999;18:66a (abst. 248).
- [69] Schmid P, Untch M, Walwiener D et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive premenopausal breast cancer patients: Preliminary results of the TABLE study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with leuprorelin acetate). *Anticancer Res* 2002;22:2325-32.
- [70] Kaufmann M, Jonat W, Blamey R et al. Survival analyses from the ZEBRA study: Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-7.
- [71] International Breast Cancer Study Group (IBCSG): adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer : a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
- [72] Nystedt M, Berglund G, Bollund C et al. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2003;21:1836-44.
- [73] Arriagada R, Lè MG, Spielmann M et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 menopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3):389-96.
- [74] Baum M. Adjuvant treatment of premenopausal breast cancer with Zoladex and Tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:30.

- [75] Davidson NE, O'Neill AM, Vukow AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer; results from INT 0101 (E5 188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-82.
- [76] Love RR, Duc NB, Allred DC et al. Oophorectomy tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal vietnamese and chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2559-66.
- [77] Robert N, Wang M, Wood W et al. Phase III comparison of tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor positive breast cancer < 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:16a.
- [78] Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockage in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-27.
- [79] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive premenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2718-7.
- [80] Roche H, Kerbrat, Bonnetterre et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N-) tumor, results of the FASG 06 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:72a.
- [81] Roché H, Mihura J, de Lafontan B et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:117.
- [82] Krop IE, Winer EP. Ovarian suppression for breast cancer: an effective treatment in search of a home. *J Clin Oncol* 2005;23(25):1-3.
- [83] Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast patients. *Ann Oncol* 2005;16:1283-8.
- [84] Pritchard KI. Should tamoxifen be used to treat premenopausal women with breast cancer? *Cancer Invest* 2000;18(7):685-6.
- [85] Ryden L, Jöhsson 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* 2005;41:256-64.
- [86] Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1609-10.
- [87] Thewes B, Meiser B, Duric WD et al. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet* 2005;6:581-8.
- [88] Bramwell VHC, Pritchard KI. Tamoxifen added to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer: is it standard practice or still a subject for study? *Eur J Cancer* 1999;35(12):1625-7.
- [89] Pritchard KI. Endocrine therapy in premenopausal women. *Breast Cancer Res* 2005;7:70-6.
- [90] Partridge AH. Young women's preferences about adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(8):542-4.