

SPECIAL ISSUES IN BREAST CANCER  
HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE DU CANCER DU SEIN  
Gestion du risque de rechutes précoces

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/57-2/doc11.pdf>

Georges CHAHINE<sup>1</sup>, Mireille HOWAYEK<sup>1</sup>, David ATALLAH<sup>2</sup>

Chahine G, Howayek M, Atallah D. Hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. Gestion du risque de rechutes précoces. J Med Liban 2009 ; 57 (2) : 124-129.

**RÉSUMÉ** • L'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein a pour but l'amélioration de la survie des patients et de leur qualité de vie. Des méta-analyses sur le cancer du sein montrent un pic de récurrence précoce à deux ans après la chirurgie et des rechutes à distance qui sont responsables d'une diminution de la survie globale des patients. Le tamoxifène pour cinq ans a longtemps été le standard en termes d'hormonothérapie adjuvante, toutefois seulement la moitié des rechutes est prévenue et les effets estrogéniques du tamoxifène exposent les patientes traitées à une augmentation du risque d'anomalies endométriales et de thromboses veineuses profondes. L'introduction des inhibiteurs de l'aromatase change ce standard, avec des études qui couvrent plusieurs schémas thérapeutiques. Les inhibiteurs de l'aromatase montrent un bénéfice dans différentes situations, que ce soit une extension de la thérapie hormonale par le tamoxifène, une hormonothérapie séquentielle, ou un traitement adjuvant d'emblée par les inhibiteurs de l'aromatase.

#### INTRODUCTION

L'hormonothérapie élimine l'influence des estrogènes au niveau des cellules tumorales du sein, dans le cas de cancers hormono-dépendants, et empêche donc leur croissance et la dissémination à distance de ces cellules. Suite à une réponse initiale favorable à l'hormonothérapie, une deuxième et une troisième ligne peuvent être utilisées jusqu'à ce que la tumeur devienne hormono-résistante. Ceci permet d'améliorer la qualité de vie et d'augmenter la survie.

Des méta-analyses sur le cancer du sein ont montré un pic de récurrence précoce à deux ans après la chirurgie, que ce soit pour les patientes avec atteinte ganglionnaire ou non [1-2]. Les rechutes à distance semblent contribuer

<sup>1</sup>Service Hématologie-Oncologie, <sup>2</sup>Service Gynécologie-Obstétrique, Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.

Correspondance : Docteur Georges Chahine. Rue Alfred Naccache. Imm. Hannaoui, face CHU Hôtel-Dieu de France. Achrafieh - Beyrouth. Liban.

Tel : +961 3 647778

e-mail : [chahine\\_georges@hotmail.com](mailto:chahine_georges@hotmail.com)



Chahine G, Howayek M, Atallah D. Adjuvant endocrine therapy in breast cancer. Management of early-risk relapse. J Med Liban 2009 ; 57 (2) : 124-129.

**ABSTRACT** • The goal of adjuvant endocrine therapy for early breast cancer is to prolong overall survival and improve the quality of life of patients. Studies on breast cancer show an early peak of recurrence at two years after surgery and distant recurrences that are responsible for a significant reduction in overall survival.

Tamoxifen has been the standard of adjuvant endocrine therapy in breast cancer for years, however only about half of relapses are prevented and there is an early occurrence of serious adverse events due to agonistic estrogenic activity of tamoxifen, such as an increase in the risk of endometrial hyperplasia and venous thromboembolism. The use of aromatase inhibitors is changing this standard with studies covering various clinical settings. They have shown a benefit in many situations, such as an extension of endocrine therapy by tamoxifen, sequential hormone therapy or up-front adjuvant therapy with aromatase inhibitors.

le plus à la récurrence totale annuelle des cancers avec récepteurs hormonaux positifs [3]. Ces rechutes à distance sont responsables d'une réduction significative de la survie, avec une survie à cinq ans de 76% en cas de rechute locale et de 22% en cas de rechute à distance [4].

L'hormonothérapie adjuvante doit donc adresser ce problème, afin de permettre une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie des malades.

#### ANCIEN STANDARD : TAMOXIFÈNE EN ADJUVANT

Le tamoxifène en adjuvant pour cinq ans était considéré antérieurement comme le « traitement standard par excellence » chez les femmes ménopausées [5]. Or ce traitement comporte des limitations : seule la moitié des rechutes est prévenue et environ 30% des patientes meurent même après avoir reçu le tamoxifène [6] et il existe un pic de récurrence durant les deux années suivant la chirurgie ainsi que des effets secondaires assez graves, notamment une augmentation des anomalies endométriales et du risque de thromboses veineuses, dus à une activité agoniste estrogénique du tamoxifène [7].

Après trente ans d'utilisation presque exclusive du tamoxifène comme thérapie standard des cancers du sein

hormono-dépendants, l'introduction des inhibiteurs de l'aromatase (IA) change ce standard. Ces derniers ont un mode d'action différent du tamoxifène : en bloquant l'aromatase, ils inhibent la conversion périphérique des androgènes en estrogènes surtout au niveau du tissu graisseux. Ils ne peuvent donc être utilisés qu'en postménopause, ou en cas de castration physique ou chimique, car ils n'agissent ni au niveau de la sécrétion d'estrogènes par les ovaires, ni au niveau des récepteurs aux estrogènes.

Les inhibiteurs de l'aromatase ont montré un bénéfice clinique et une diminution des effets secondaires par rapport au tamoxifène dans plusieurs essais cliniques, que ce soit en première ligne dans les cancers du sein avancés où l'anastrozole, le letrozole et l'exemestane ont montré une activité supérieure aux progestatifs et au tamoxifène ou en néoadjuvant : le letrozole a été démontré supérieur au tamoxifène, et l'anastrozole au moins équivalent [8-14].

Les choix actuels pour une hormonothérapie adjuvante comprennent :

- 5 ans de tamoxifène en adjuvant.
- Une extension de la thérapie adjuvante par 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase pour les patientes qui ont pris du tamoxifène pour 5 ans.
- Une thérapie séquentielle où 2-3 ans de tamoxifène sont suivis par 3-2 ans d'inhibiteurs de l'aromatase.
- Thérapie pour 5 ans par les inhibiteurs de l'aromatase.

#### HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE PAR LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase en adjuvant a commencé par extension de l'hormonothérapie adjuvante par 5 ans d'IA après 5 ans de tamoxifène (essai MA.17) [15]. Plusieurs essais ont également comparé les inhibiteurs de l'aromatase au tamoxifène, afin d'évaluer leur efficacité. Parmi ces essais, certains pour l'enregistrement comme l'ATAC [16] qui a comparé l'anastrozole au tamoxifène, le BIG 1-98 [17] qui a comparé le letrozole sur 5 ans au tamoxifène sur 5 ans ainsi que la thérapie séquentielle et l'IES [18] qui a étudié l'intérêt de commencer par 2-3 ans de tamoxifène puis de continuer par 3-2 ans d'exemestane ou de tamoxifène. Les essais ABSCG-8 [19], ARNO [20] et ITA [21] ont étudié la thérapie séquentielle par tamoxifène et anastrozole, versus 5 ans de tamoxifène.

#### TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE L'AROMATASE APRÈS 5 ANS DE TAMOXIFÈNE

L'étude MA.17 [15] a évalué le rôle de la thérapie par les inhibiteurs de l'aromatase initiée après 5 ans de tamoxifène en adjuvant. Cet essai a recruté 5187 femmes postménopausées, avec récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone positifs, qui ont déjà reçu du tamoxifène en adjuvant pour 5 ans. Trois mois après la fin du traitement par tamoxifène, les patientes ont été randomisées pour recevoir du letrozole (2,5 mg/jour) ou du placebo

**TABLEAU I**  
RÉSULTATS DU SUIVI DE MA.17

Objectif	Risque relatif (RR)	p
Survie sans manifestations pathologiques	0,31	< 0,0001
Survie sans manifestations pathologiques à distance	0,28	< 0,002
Survie globale	0,53	< 0,05
Cancer du sein contralatéral	0,23	< 0,012

pour une période de 5 ans. En octobre 2003, après un suivi médian de 30 mois, on a montré un bénéfice significatif pour le traitement par letrozole concernant la survie sans manifestations pathologiques (RR 0,58 ;  $p = 0,00004$ ).

Les patientes sous placebo ont alors eu droit au *cross-over* au letrozole. 1655 patientes ont accepté ce *cross-over* et 613 ont refusé après un suivi médian de 54 mois depuis la randomisation initiale. Pour les patientes qui ont opté pour le *switch* au letrozole, une diminution significative du risque a été observée pour tous les critères évalués [22] (Tableau I).

Ces résultats explorent le bénéfice d'initier un traitement par les inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes qui ont complété le traitement par tamoxifène depuis plus de trois mois. Cette étude montre donc qu'il existe un risque résiduel de récurrence, qui pourrait être réduit dans ce cas. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de fractures osseuses ou d'évènements cardio-vasculaires, mais plus de patientes traitées par letrozole ont rapporté un diagnostic d'ostéoporose.

Une thérapie adjuvante par des inhibiteurs de l'aromatase, suite au traitement par tamoxifène, devrait donc être considérée pour les femmes postménopausées dont les tumeurs étaient hormonodépendantes et qui ont un risque persistant de récurrences (patientes à risque élevé lors du diagnostic).

L'analyse statistique des données relatives aux patientes initialement randomisées pour recevoir le letrozole ou un placebo suggère que la durée optimale pour le traitement par inhibiteurs de l'aromatase est de 5 ans. Afin de déterminer si une durée plus longue serait bénéfique, les patientes qui terminent 5 ans de letrozole ont le choix entre la discontinuation du traitement ou une nouvelle randomisation pour recevoir du letrozole ou un placebo pour 5 ans supplémentaires [23].

#### HORMONOTHÉRAPIE SÉQUENTIELLE

Trois essais cliniques ont porté sur l'utilisation séquentielle en adjuvant du tamoxifène pour 2-3 ans puis de l'anastrozole pour 3-2 ans : **ABSCG-8** (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group), **ARNO** (ARIMIDEX/NOLVADEX®) et **ITA** (Italian Tamoxifen Anastrozole). Une méta-analyse [24] de ces trois essais a été conduite afin d'évaluer l'intérêt de cette hormonothérapie séquentielle. Des femmes postménopausées,

avec cancer du sein précoce, ont reçu du tamoxifène (20 ou 30 mg/jour) pour 2-3 ans, avec ensuite un passage à l'anastrozole (1 mg/jour) ou la poursuite du traitement par le tamoxifène [19-21]. La randomisation a eu lieu lors du recrutement pour l'essai ABSCG-8 et au moment du *switch* pour les essais ARNO et ITA [19-21]. Les objectifs de l'analyse sont la survie sans manifestations pathologiques et la survie globale. Des 4006 patientes incluses dans la méta-analyse, le bras tamoxifène suivi par anastrozole comportait 2009 patientes et le bras tamoxifène seul 1997 patientes. D'après les données d'un suivi médian de 30 mois : la survie sans manifestations pathologiques était significativement améliorée pour l'anastrozole comparativement au tamoxifène (RR 0,59 ;  $p < 0,0001$ ) [24], comme pour chaque essai individuellement. Le *switch* à l'anastrozole a été associé avec une amélioration de la survie globale (RR 0,71 ;  $p = 0,038$ ) [24], malgré le fait que cette amélioration n'a atteint un seuil de signification statistique que dans l'essai ARNO (ARNO [20] : RR 0,48 ;  $p = 0,026$  – ABSCG-8 [19] : RR 0,93 ;  $p = 0,726$  – ITA [21] : RR 0,5 ;  $p = 0,094$ ). De plus, cette méta-analyse a montré une augmentation du temps de survenue des récurrences (RR 0,55 ;  $p < 0,0001$ ) et du temps de survenue de récurrences à distance (RR 0,61 ;  $p = 0,0015$ ) pour l'anastrozole comparativement au tamoxifène [24].

Les résultats de la méta-analyse, pour un suivi médian de 30 mois sont résumés dans le tableau II.

Les résultats de cette méta-analyse montrent donc que pour les femmes postménopausées, avec cancer du sein hormono-dépendant, le passage à l'anastrozole améliore la survie sans manifestations pathologiques par comparaison à l'utilisation du tamoxifène pour 5 ans.

L'essai IES (Intergroup Exemestane Study) [18] a comparé le passage à l'exemestane après 2-3 ans de traitement par tamoxifène au traitement par tamoxifène pour 5 ans chez 4724 femmes postménopausées atteintes de cancer du sein. L'objectif principal était la survie sans manifestations pathologiques, qui a été significativement améliorée lors du *switch* à l'exemestane (RR 0,76 ;  $p = 0,0001$ ). La survie sans cancer du sein (RR 0,76 ;

95%), le temps avant la récurrence à distance (RR 0,83 ; 95%) et le temps pour avoir un cancer du sein contralatéral (RR 0,57 ; 95%) sont également en faveur du *switch* [18].

#### HORMOTHÉRAPIE ADJUVANTE D'EMBLÉE PAR UN INHIBITEUR DE L'AROMATASE

Deux essais majeurs ont été conduits pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase en traitement adjuvant d'emblée : l'essai BIG 1-98 qui a comparé le letrozole au tamoxifène et l'essai ATAC qui a comparé l'anastrozole au tamoxifène.

L'essai BIG [17] (Breast International Group) 1-98 est un essai multicentrique, randomisé, à double aveugle qui a été conduit dans 27 pays et a recruté plus de 8000 patientes en postménopause.

Cet essai destiné à comparer le letrozole au tamoxifène a comporté quatre bras : un bras de tamoxifène (20 mg/jour) sur 5 ans, un bras de letrozole (2,5 mg/jour) sur 5 ans et deux bras de thérapie séquentielle, soit par tamoxifène pour 2 ans, suivi de letrozole pour 3 ans, ou l'inverse. L'un des objectifs principaux de l'essai consiste à déterminer si le letrozole peut réduire le risque de survie sans manifestations pathologiques (récidive de cancer du sein, apparition d'une deuxième tumeur maligne [ailleurs qu'au sein] ou décès sans récurrence), comparativement au tamoxifène. D'après les données d'un suivi médian réalisé à 26 mois, le letrozole a réduit le risque lié à ces manifestations de 19%, par rapport au tamoxifène (RR 0,81 ;  $p = 0,003$ ) [17]. Les estimations de la survie sans manifestations pathologiques à 5 ans étaient de 84% pour le groupe traité par le letrozole (40003 sujets) et 81,4% pour le groupe traité par tamoxifène (4007 sujets).

Sur le plan des effets secondaires, l'essai a également révélé certaines différences entre le letrozole et le tamoxifène. Les effets davantage causés par le tamoxifène sont des thromboses veineuses et embolies ainsi qu'une augmentation de la fréquence des saignements vaginaux ayant occasionné des anomalies endométriales et des biopsies endométriales.

TABLEAU II  
RÉSULTATS DE LA MÉTA-ANALYSE (ARNO 95, ABSCG-8, ITA), POUR UN SUIVI MÉDIAN DE 30 MOIS

Objectif	ARNO 95 (N = 979)	ABSCG-8 (N = 2579)	ITA (N = 448)	Méta-analyse (N = 4006)
Survie sans manifestations pathologiques	RR 0,62 $p = 0,024$	RR 0,68 $p = 0,017$	RR 0,41 $p < 0,001$	RR 0,59 $p < 0,0001$
Survie globale	RR 0,48 $p = 0,026$	RR 0,93 $p = 0,726$	RR 0,50 $p = 0,094$	RR 0,71 $p = 0,038$
Temps de récurrence	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté	RR 0,55 $p < 0,0001$
Temps de récurrence à distance	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté	RR 0,61 $p = 0,0015$

RR : Risque relatif

Le létrozole a causé des effets secondaires différents : fractures osseuses, élévation, quoique bénigne en général, des concentrations de cholestérol et des événements cardiovasculaires autres que l'ischémie et l'insuffisance cardiaque. Des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux sont survenus un peu plus fréquemment au sein de ce dernier groupe. Toutefois, ces deux traitements provoquent très rarement leur survenue.

En conclusion de cet essai, chez les femmes post-ménopausées avec cancer du sein hormono-dépendant, le traitement adjuvant par létrozole diminue le risque de rechutes, notamment à distance, comparativement au tamoxifène [17]. Une analyse à 51 mois des bras de monothérapie de l'essai BIG 1-98 a confirmé les résultats déjà publiés concernant le profil de sécurité et l'efficacité avec une diminution du risque de 18% pour le létrozole par rapport au tamoxifène, notamment pour les rechutes à distance [25].

Dans l'essai ATAC [16] (ARIMIDEX®, Tamoxifène, Alone or in Combination), l'anastrozole a été comparé au tamoxifène pour 5 ans chez 9366 femmes post-ménopausées avec cancer du sein localisé. D'après les données d'un suivi médian de 68 mois, l'anastrozole a significativement prolongé la survie sans manifestations pathologiques (RR 0,81 ;  $p = 0,01$ ), le temps de récurrence (RR 0,87 ;  $p = 0,0005$ ) et le risque de cancers du sein contralatéraux (réduction de 42%) [16]. L'anastrozole a été associé avec moins d'effets secondaires que le tamoxifène, surtout les problèmes gynécologiques et les événements vasculaires, mais avec une augmentation de l'arthralgie et des fractures.

Une analyse non programmée de l'essai ATAC a démontré que les patients dont les tumeurs sont positives pour les récepteurs de l'estrogène et négatives pour les récepteurs de la progestérone ont tiré plus de bénéfices de l'anastrozole (RR 0,63 ; 95%) que ceux dont les tumeurs étaient positives pour les deux récepteurs (RR 0,83 ; 95%). Toutefois, dans l'essai BIG 1-98, il y a eu une réduction similaire de la survie sans manifestations pathologiques pour les patients dont les tumeurs étaient ER+/PR+ (RR 0,84 ; 95%) ou ER+/PR- (RR 0,83 ; 95%) [26].

Ces deux études démontrent donc l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase comme thérapie adjuvante d'emblée, avec un bénéfice concernant la survie sans manifestations pathologiques, par rapport au tamoxifène. Bénéfice qui inclut aussi une réduction du risque de cancers du sein contralatéraux. Le risque de métastases à distance a été réduit significativement avec le létrozole [27] mais pas avec l'anastrozole [28]. Toutefois il n'y a pas eu de bénéfice concernant la survie globale dans les deux études.

#### INHIBITEURS DE L'AROMATASE D'EMBLÉE OU THÉRAPIE SÉQUENTIELLE ?

Le passage aux inhibiteurs de l'aromatase après 2-3 ans de tamoxifène a été prouvé supérieur à la poursuite du traitement par tamoxifène, avec une amélioration significa-

tive de la survie sans manifestations pathologiques et une réduction significative des cancers du sein contralatéraux. Mais est-ce une meilleure stratégie que de commencer une thérapie adjuvante d'emblée ?

A part les problèmes inhérents à la comparaison de différents essais entre eux, l'évaluation des bénéfices relatifs rapportés par les essais de thérapie séquentielle et les essais d'inhibiteurs de l'aromatase d'emblée est compliquée par les différences entre les populations de patientes définies lors de la randomisation.

En effet, la population considérée après 2-3 ans de tamoxifène est différente de la population directement après la chirurgie, et a un risque de récurrence moindre. Dans les essais IES, ARNO 95 et ITA, la randomisation avait eu lieu après la période initiale de tamoxifène en adjuvant, donc excluant les patientes qui ont progressé ou sont mortes durant les 2-3 premières années. Seul l'essai ABCSG-8 a randomisé les patientes directement après la chirurgie et avant la prise de tamoxifène et pourrait donner des informations concernant l'efficacité de la thérapie séquentielle dans une population plus proche de celles des essais ATAC et BIG 1-98. Si l'on considère cet essai, une analyse faite depuis la randomisation (immédiatement après chirurgie), montre uniquement une tendance vers une amélioration de la survie sans manifestations pathologiques avec une réduction du risque de récurrences de 24% ( $p = 0,07$ ), alors qu'une analyse depuis le moment du *switch* montre une amélioration significative de la survie sans manifestations pathologiques avec une diminution du risque de récurrences de 39% ( $p = 0,011$ ) [19].

Une comparaison indirecte des deux modalités de traitement ne serait donc pas précise à cause des populations de patientes différentes qui sont considérées.

Des modèles mathématiques prédictifs ont été développés pour essayer d'élucider les bénéfices relatifs des différentes stratégies d'hormonothérapie. Dans un modèle développé par Dr. Burstein et ses collègues, le traitement séquentiel par tamoxifène suivi par un inhibiteur de l'aromatase paraissait plus efficace chez les patientes avec des tumeurs positives pour les récepteurs de l'estrogène et de la progestérone (ER+/PR+), alors que pour les tumeurs ER+/PR-, le traitement d'emblée par les inhibiteurs de l'aromatase semblait supérieur, ce qui suggère que la stratégie la plus efficace devrait être fondée sur les aspects biologiques individuels de chaque maladie [29]. Un modèle développé par Dr. Cuzik et Dr. Howell a démontré que le traitement d'emblée par les inhibiteurs de l'aromatase était plus bénéfique que le tamoxifène pour moins de 10 ans chez les patientes avec des tumeurs ER+ surtout dans les cas où la tumeur est ER+/PR- [30].

Toutefois les modèles mathématiques ne peuvent remplacer les données prospectives, et des comparaisons directes des deux stratégies lors d'un même essai clinique sont essentielles.

Les données de l'essai BIG devraient permettre une comparaison directe des deux stratégies.

## DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ ENTRE LES DIVERS INHIBITEURS DE L'AROMATASE ?

Les études précliniques montrent que le letrozole est l'inhibiteur le plus puissant de l'activité de l'aromatase et de la production d'estrogènes. Toutefois, plus de données sont nécessaires avant de pouvoir trancher à ce sujet. Les comparaisons indirectes provenant du BIG 1-98 (letrozole *vs.* tamoxifen) et de l'ATAC (anastrozole *vs.* tamoxifen) ne sont pas concluantes.

Les résultats de comparaisons directes sont attendus :  
– MA.27 (anastrozole en adjuvant *vs.* exemestane)  
– FACE (femara *vs.* anastrozole clinical evaluation).

### CONCLUSION

En conclusion, une thérapie adjuvante par les inhibiteurs de l'aromatase a prouvé être supérieure au tamoxifen. De même, une thérapie adjuvante séquentielle est meilleure que la poursuite du tamoxifen. Les résultats supplémentaires de l'essai BIG 1-98 devraient donner une comparaison directe de ces deux modalités de traitement. Mais il n'existe pas d'évidence directe pour supporter la supériorité d'un inhibiteur de l'aromatase par rapport aux autres.

### RÉFÉRENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 ; 351 (9114) : 1451-67.
2. Houghton J on behalf of the ATAC Trialists' Group. Using anastrozole as initial adjuvant treatment prevents early recurrences and reduces adverse events : Updated data from the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (16S) : 24s. Abstract 582.
3. Mansell R, Monypenny IJ, Skene AI et al. Predictors of early recurrence in postmenopausal women with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 10 (Suppl 1) : S111 (abstract 2091, SABCS 2006).
4. Le MG, Arriagada R, Spielmann M et al. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 2813-20.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 365 : 1687-717.
6. Howell A, Locker GY. Defining the roles of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005 ; 6 (4) : 302-9.
7. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2738-46.
8. Buzdar A, Douma J, Davidson N et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3357-66.
9. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer : results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1399-411.
10. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women : analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2101-9.
11. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C et al. Mature results of a randomised phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1391-8.
12. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination : the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5108-16.
13. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole : A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001 ; 12 (11) : 1527-32.
14. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG et al. Neoadjuvant endocrine therapy : exemestane *vs.* tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4, N1-2, M0). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 11s. Abstract 530.
15. Goss P, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer : updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1262-71.
16. ATAC Trialists' Group : Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005 ; 365 : 60-2.
17. Thuerlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2747-57.
18. Coombes RC, Paridaens R, Jassem J et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (suppl) : 933s (abstract LBA527).
19. Jakesz R, Gnani M, Greil R et al. The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer : 5 year-analysis of ABCSG trial 8. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 (suppl 1) : S10 (abstract 13).
20. Jakesz R, Jonat W, Gnani M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen : combined results of the ABCSG trial 8 and ARNO95 trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 455-62.
21. Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole (ANA) *vs.* continued tamoxifen (TAM) treatment of early breast cancer (EBC) : updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (suppl) : 10s (abstract 526).

22. Goss PE, Ingle JN, Palmer MJ, Shepherd LE, Tu D. Updated analysis of NCIC CTG MA.17 (letrozole vs placebo to letrozole vs placebo) post unblinding. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 (suppl 1) : S10. Abstract 16.
23. Ingle JN, Goss PE, Tu D. Analysis of duration of letrozole extended adjuvant therapy as measured by hazard ratios of disease recurrence over time for patients on NCIC CTG MA.17. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 (suppl 1) : S11. Abstract 17.
24. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Jakesz R. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer : a meta-analysis of the ARNO 95 Trial, ABCSG Trial 8, and the ITA Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 (suppl 1) : S11. Abstract 18.
25. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer : update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (5) : 486-92.
26. Viale G, Regan M, Dell'Orto P et al. Central review of ER, PgR and HER-2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 (suppl 1) : S13. Abstract 44.
27. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007 ; 18 (5) : 859-67.
28. Houghton J, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Initial adjuvant therapy with anastrozole reduces rates of early breast cancer recurrence and adverse events compared with tamoxifen. Abstract no 243, presented at the ESMO 2006, Istanbul, Turkey.
29. Burstein HJ, Winer EP, Kuntz KM et al. Optimizing endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer : a decision analysis for biological subsets of tumors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (suppl) : 11s (Abstract 529).
30. Cuzick J, Howell A. Optimal timing of the use of an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (suppl) : 43s (Abstract 658).