

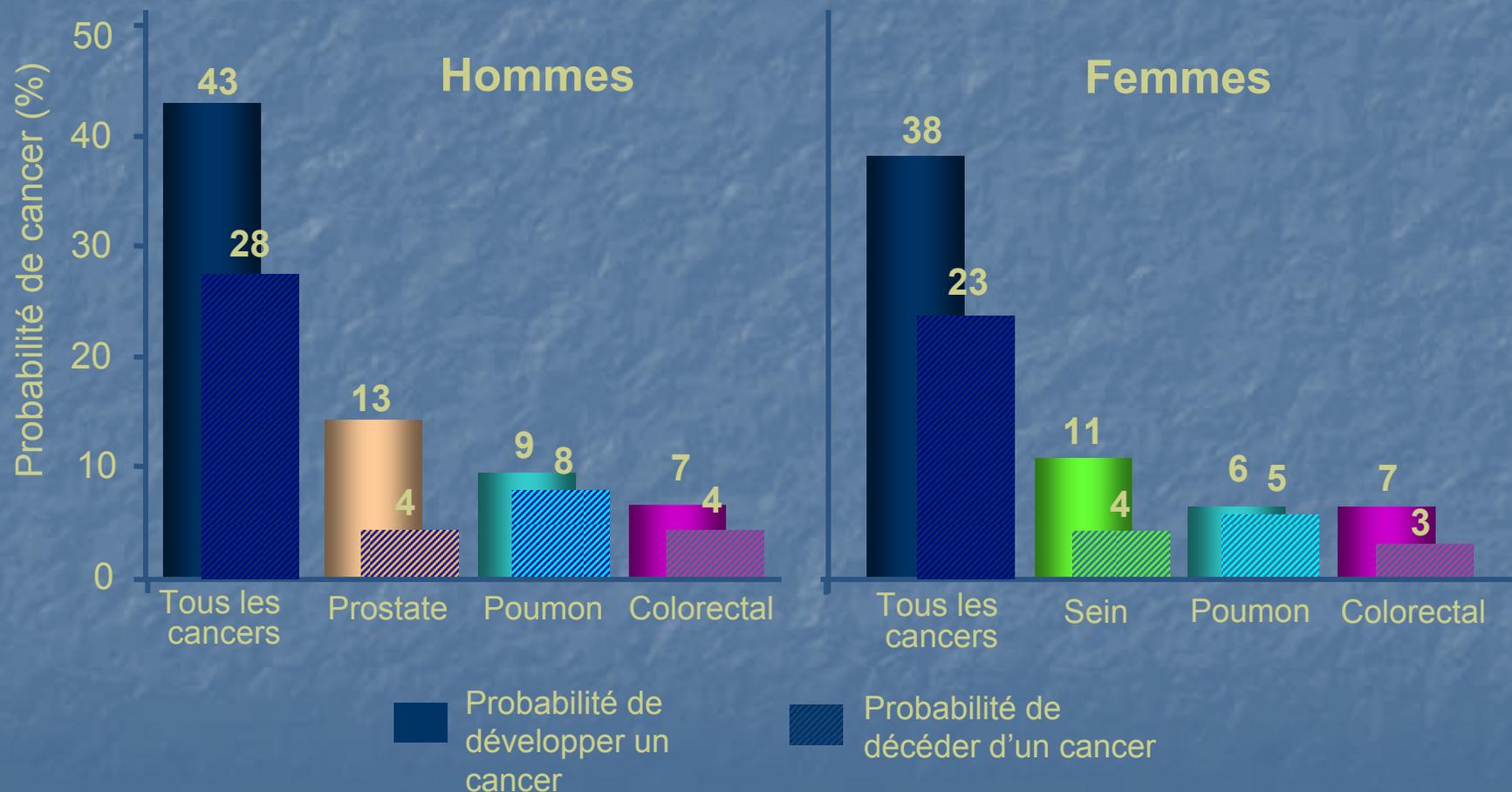
Traitement systémique dans le cancer du sein

(Notions d'importance pour le médecin traitant non hémato-oncologue ...)

par André Blais
Hémato-oncologue

Journée scientifique en oncologie
Rimouski – 26 octobre 2007

Probabilité pendant la vie que les Canadiens développent un cancer et décèdent de cette maladie



Introduction/oncologie

- Cancer = maintenant première cause de mortalité (> maladies cardio-vasculaires)
- Oncologie = discipline en pleine expansion
- Traitements + efficaces mais souvent avec index thérapeutique plus étroit
- Les indications de chimiothérapie s'élargissent tant pour la chimiothérapie adjuvante que pour la chimiothérapie « palliative »

Introduction / oncologie

- L'oncologie n'est pas une discipline en vase clos; les médecins traitants non hémato-oncologue seront fréquemment confrontés avec leurs patients aux prises avec des problématiques liées à leur cancer et/ou aux traitements qu'ils reçoivent

Introduction/oncologie (optiques de la chimiothérapie)

- Chimiothérapie à visée curative
 - Néo hématologique : hodgkin, LNH, leucémie aiguë
 - Néo testicule
- Chimiothérapie adjuvante : en complément du traitement chirurgical, pour ↑ les probabilités de ne pas rechuter, concept de micrométastases

Introduction/oncologie (optiques de la chimiothérapie)

- Chimiothérapie néoadjuvante : pré-opératoire pour rendre opérable la tumeur
 - Néo sein inflammatoire, rectum loc. avancé...
- Chimiothérapie à visée palliative : pour pallier les symptômes, « aider le patient », tenter d'optimiser sa qualité de vie et ↑ sa survie (variablement) sans cure possible
 - Néo sein, poumons, colorectal, métastatique

Cancer du sein : généralités

- Risque « life long » : 1/8-9
- L'incidence du cancer du sein est légèrement à la hausse tandis que la mortalité est légèrement à la baisse
- Atteinte axillaire dans $\approx 50\%$ des cas avec taux de rechute élevé (surtout rechute métastatique/incurable mais traitable)
- Sans atteinte axillaire $\approx 25\%$ de rechute

Cas de madame : Veut savoir...

- ♀ de 55 ans, ménopausée sans antécédents importants, consulte son md de famille car elle découvre une masse indolore au QSE du sein droit. Elle ne présente pas d'autres symptômes
- À l'examen physique : masse peu mobile \approx 2.5 cm au QSE du sein droit. Le reste de l'examen physique est normal
- La mammographie confirme la présence d'une masse suspecte spiculée de 3 cm

Cas de madame : Veut savoir...(suite)

- Le chirurgien procède à une biopsie au trocart révélant un carcinome (canalaire infiltrant)
- Le bilan d'extension à distance (échographie abdominale, RX poumons, scinti osseuse) est négatif
- La chirurgie mammaire conservatrice est faite (mastectomie simple + dissection axillaire car le ganglion sentinelle était atteint)

Cas de madame : Veut savoir... (suite)

- En pathologie
 - 3/12 ganglions ax. +
 - Carcinome canalaire infiltrant de 3 cm
 - Grade combiné de III/III
 - Pas d'invasion vasculaire ou lymphatique
 - Récepteurs hormonaux + (ER +, PR +)
- De plus
 - Marges négatives
 - HER 2 neu surexprimé

Facteurs
pronostic



Cas de madame : Veut savoir... (suite)

- Selon classification TNM : $pT_2N_1M_0$
(stade II-B) avec récepteurs hormonaux positifs
et HER 2 neu surexprimé
- Madame veut savoir « en quoi va consister le
traitement de mon cancer du sein ? »

Traitement du cancer du sein : généralités...

- D'abord traitement local (traitement de la tumeur primaire et minimiser le risque de rechute locale)
 - Chirurgie mammaire (souvent conservatrice)
 - Radiothérapie locale complémentaire
- Traitement systémique adjuvant (minimiser le risque de rechute métastatique, concept de micrométastase)

Traitement systémique adjuvant

- 3 possibles traitements systémiques adjuvants (+/- l'un ou l'autre)
 - Chimiothérapie
 - Hormonothérapie
 - Traitement ciblé avec trastuzumab (Herceptin[©])
- La grande majorité des patientes vont bénéficier d'une certaine forme de traitement systémique adjuvant

Cas de madame : Veut savoir... (suite)

- Dans votre cas

- Environ 3 semaines après la chirurgie, nous voulons débiter une chimiothérapie adjuvante avec un protocole FEC-100 iv q 3 sem. x 3 → docetaxel (Taxotere[®]) iv q 3 sem. x 3
- De plus, on prévoit vous donner de l'Herceptin iv q 3 semaines pour 1 an, à débiter avec les cycles de taxotere
- Après avoir complété votre chimiothérapie adjuvante, on débiterà l'hormonothérapie adjuvante avec anastrozole (Arimidex[®]) po x 5 ans.

Cas de madame : Veut savoir... (suite)

- Madame Veut savoir...« Quelles sont mes chances de ne pas rechuter et est-ce que recevoir tous ces traitements ↑ beaucoup mes chances ?? »

Pronostic de base/impact du traitement adjuvant

- Pronostic de base dépend des caractéristiques clinicopathologiques de base, status ganglionnaire...
- Effet du traitement : concept de ↓ proportionnelle du risque (qui demeure le même pour un traitement donné) mais effet absolu + marqué si risque de base + élevé

Pronostic de base/impact du traitement adjuvant

- Exemple :

Risque de base = 60 % de mortalité et traitement qui ↓ de 25 % le risque de décès :
15 % gain absolu

Vs Risque de base = 20 % et traitement qui ↓ de 25 % le risque de décès : 5 % gain absolu

Impact du traitement systémique adjuvant/adjuvant on line

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

Age:

Comorbidity:

ER Status:

Tumor Grade:

Tumor Size:

Positive Nodes:

Calculate For:

10 Year Risk:

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm:

Chemo:

Hormonal Therapy:

Chemotherapy:

Combined Therapy:

No additional therapy:



51.6 alive in 10 years.

43.9 die of cancer.

4.5 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 11.2 alive.



With chemotherapy: Benefit = 16.3 alive.



With combined therapy: Benefit = 24.1 alive.



Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

Age:

Comorbidity:

ER Status:

Tumor Grade:

Tumor Size:

Positive Nodes:

Calculate For:

10 Year Risk:

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm:

Chemo:

Hormonal Therapy:

Chemotherapy:

Combined Therapy:

No additional therapy:



90.3 alive in 10 years.

7.9 die of cancer.

1.8 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 2.4 alive.



With chemotherapy: Benefit = 2.3 alive.



With combined therapy: Benefit = 4.0 alive.



- Maintenant discutons des différents traitements/agents/protocoles fréquemment utilisés en adjuvant :
 - Hormonothérapie
 - Chimiothérapie
 - Trastuzumab

Traitement systémique adjuvant (hormonothérapie)

- Indication : \approx toujours, quand récepteurs hormonaux positifs sur tumeur primaire (ER ou PR positifs)
- Agents utilisés :
 - Tamoxifen (Nolvadex[®]), SERM
 - Inhibiteurs aromatasase (I)
- À débiter quelques semaines post-op si pas de chimio donnée ou après avoir complété chimio si chimio donnée

Traitement systémique adjuvant (hormonothérapie)

- Choix de l'hormonothérapie adjuvante ≠ selon que la patiente soit pré ou ménopausée
- Jamais d'inhibiteurs de l'aromatase chez les préménopausées

Hormonothérapie adjuvante pour cancer du sein récepteurs hormonaux positifs chez patientes préménopausées

| | |
|---|---|
| Préménopausées en général | Tamoxifen 20 mg po id x 5 ans |
| Préménopausées avec haut risque de rechute ($T_3/T_4/N+$) et pas d'aménorrhée post-chimio | Tamoxifen 20 mg po id x 5 ans et considérer ajout de gosereline (Zoladex) 3.6 mg sc 1 fois/mois x 3 ans |

Hormonothérapie adjuvante pour cancer du sein récepteurs hormonaux positifs chez patientes ménopausées

Patientes avec nouveau diagnostic (en général)

« IA stratégie » (↓ de ≈ 20 à 40 % / ≈ 3- 6 % absolu) rechutes vs tamoxifen

- ▲ anastrozole (Arimidex®) 1 mg po id x 5ans
Ou letrozole (Femara ®) 2.5 mg po id x 5 ans

- ▲ Ou tamoxifen x 2-3 ans → exemestane (Aromasin ®) 25 mg po id pour compléter 5 ans

- ▲ Ou tamoxifen x 5 ans → létrozole x 5 ans

* tendance à utiliser plus précocement ou « upfront » IA d'autant plus que risque de rechute ↑

Hormonothérapie adjuvante pour cancer du sein récepteurs hormonaux positifs chez patientes ménopausées

| | |
|--|--|
| Patientes recevant tamoxifen en prévention | Anastrozole 1 mg po id x 5 ans Ou létrozole 2.5 mg po id x 5 ans |
| Patientes avec contre-indication au tamoxifen | Anastrozole 1 mg po id x 5 ans Ou létrozole 2.5 mg po id x 5 ans |
| Patientes avec ostéoporose fracturaire | Tamoxifen 20 mg po id x 5 ans |
| Patientes évaluées après 2-3 ans de tamoxifen | Considérer ++ substitution avec exemestane pour compléter 5 ans (d'autant plus que risque de rechute élevé) |
| Patientes évaluées après 5 ans de tamoxifen | Considérer ++ hormonothérapie prolongée avec létrozole pour 5 années supplémentaires (d'autant plus que risque de rechute élevé) |
| Patientes avec cancer du sein N (-) et très faible risque de rechute | Tamoxifen x 5 ans ? |
| Carcinome canalaire in situ | Considérer tamoxifen x 5 ans |
| Patientes ne tolérant pas inhibiteurs de l'aromatase | Changer pour tamoxifen 20 mg po id |

Hormonothérapie effets secondaires

(Tamoxifen vs IA, Anastrozole : étude ATAC, suivi median = 68 mois)

| | Anastrozole N=3092 | Tamoxifen N=3094 | Odds ratio | p |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| Hot flashes | 35.7 % | 40.9 % | 0.80 | < .0001 |
| Vaginal bleeding | 5.4 % | 10.2 % | 0.50 | < .0001 |
| Endometrial cancer | 0.2 % | 0.8 % | 0.29 | 0.02 |
| Acv | 2.0 % | 2.8 % | 0.70 | 0.03 |
| TP (profonde) | 2.8 % (1.6 %) | 4.5 % (2.4 %) | 0.61 (0.64) | 0.004 (0.02) |

Hormonothérapie effets secondaires

(Tamoxifen vs IA, Anastrozole : étude ATAC)

| | anastrozole | tamoxifen | Odds ratio | p |
|-------------------------------|-------------|-----------|------------|--|
| Fractures | 1.1% | 7.7% | 1.49 | < 0.0001 excès surtout de fractures vertébrales et autres sites que fémur et poignet |
| Arthralgies Malaises MS | 35.6% | 29.4% | 1.32 | < 0.0001 |

ATAC : Effets secondaires*

Bouffées de chaleur

Arthralgies

Méno-métrorragies

Écoulement vaginal

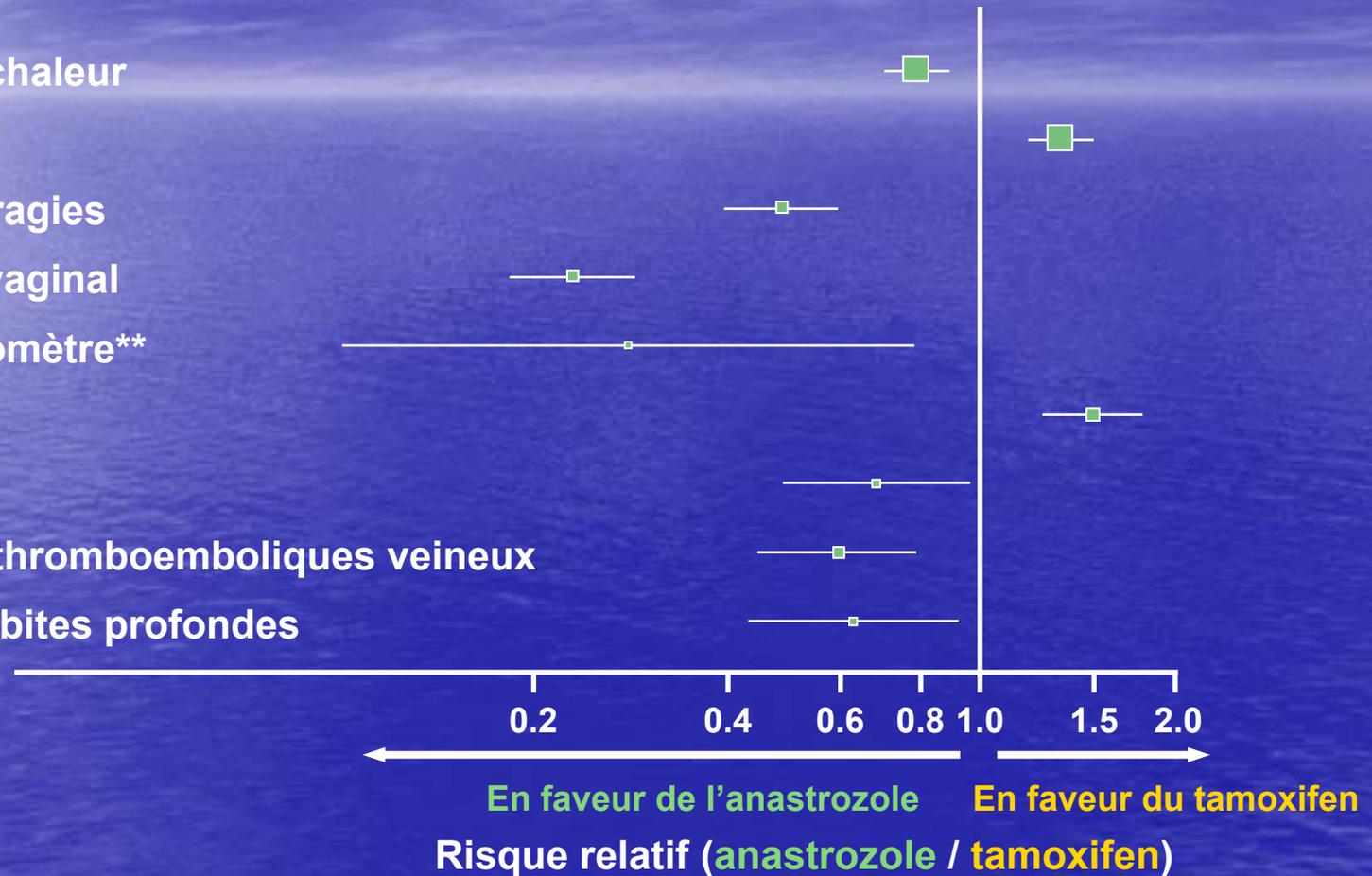
Néo de l'endomètre**

Fractures***

AVC / ICT

Événements thromboemboliques veineux

Thrombophlébites profondes



* Durant le traitement ou < 14 jours après cessation du Rx

** Patientes hystérectomisées exclues

*** Fractures survenant n'importe quand avant la récurrence (patientes ne recevant plus le tamoxifen incluses)

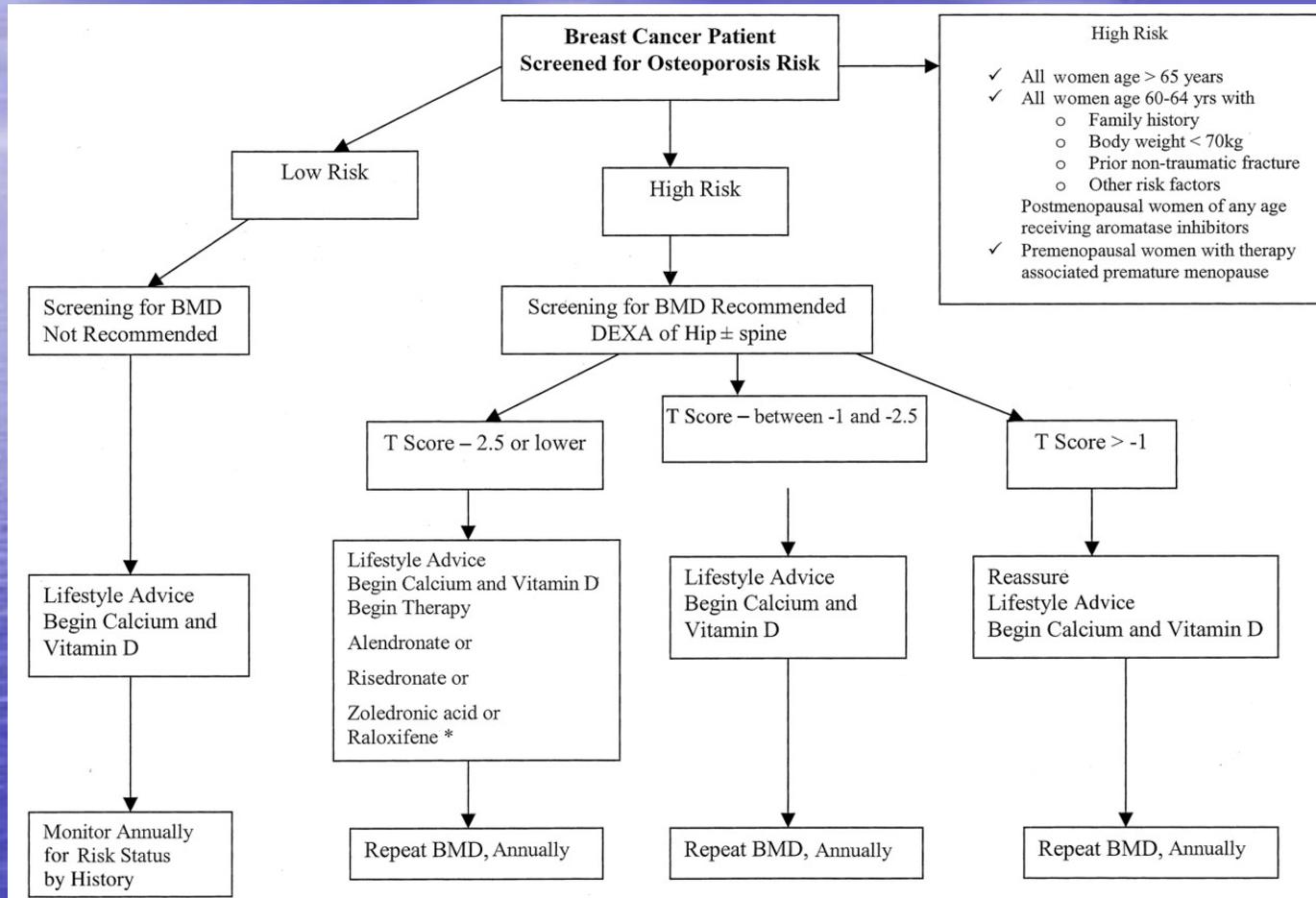
Inhibiteurs aromatase et problèmes musculo-squelettiques

- Malaises musculo-squelettiques = problème fréquent avec IA (\approx 20-35 %)
 - Souvent léger/modéré
 - Peut ↓ avec le temps
 - Traiter prn avec
 - Acétaminophène (\leq 4g / j)
 - AINS comme naproxen (de 500 à 750 mg / j)
 - Pour une minorité de patients : cessation du traitement (Δ pour tamoxifen...)

Inhibiteurs aromatase et problèmes musculo-squelettiques

- Ostéoporose et risque de fracture ↑ avec IA
- Voir algorithme de suivi et traitement (fig. 1)
- Doses
 - Calcium : 1500 mg / j
 - Vitamine D : 800 UI / J
 - Prn : - alendronate (Fosamax[®]) 70 mg po/sem.
- risedronate (Actonel[®]) 35 mg po/sem.

Fig. 1



Hillner, B. E. et al. J Clin Oncol; 21:4042-4057 2003

Traitement systémique adjuvant (chimiothérapie)

- Indications : souvent (mais pas toujours !), d'autant + que risque de rechute ↑ et récepteurs hormonaux (-). Bénéfices/effets secondaires à évaluer
- Agents/protocoles utilisés
 - De # 1 génération
 - AC (Adriamycine/Cyclophosphamide) q 3 sem. X 4
 - CMF (C per os /Methotrexate/5FU) q 4 sem. X 6

Traitement systémique adjuvant (chimiothérapie) (suite)

- De # 2 génération / anthracyclines à bonne dose ($\approx 20\%$ + efficace que # 1 G / + tox.)
 - FEC-100 (F/Epirubicine 100 mg/m²/C) q 3 sem. x 6
- De # 3 génération / incluant taxanes ($\approx 20\%$ + efficace que # 2 / tox. \neq)
 - FEC X 3 / Docetaxel (Taxotere[®]) X 3
 - TAC (Taxotere/A/C) q 3 sem. x 6 (avec support Neupogen[®])

Traitement systémique adjuvant (chimiothérapie) (suite)

- Choix du protocole dépend
 - De la tumeur/niveau de risque : pTN, ER, HER
 - De la patiente
 - Âge, comorbidités, opinion..., (accepter ou non toxicité pour potentiels bénéfiques...)
- Généralités/choix
 - Quand N (-) souvent protocole de # 1 ou 2 G
 - Quand N (+) souvent protocole de # 3 ou 2 G
 - Chimio adj. + bénéfique pour pré-mén. et ♀ < 60 ans
 - Chimio moins ou pas bénéfique quand ER (+) et hormonothérapie adjuvante donnée
 - Rôle émergent possible des protocoles sans anthracyclines : TC, TCH

Hormono/chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein

CSSS de Rimouski-Neigette

| | | | | |
|-----------|-----|-----------------------|--|--|
| Pré-mén. | N - | Faible risque | Er + | <u>Tamoxifen</u> ou nil |
| | | | Er - | <u>Nil</u> ou CMF (AC) |
| | | Interm./ élevé risque | Er + | <u>CMF(AC)</u> ou FEC (60-100) → tamoxifen |
| | | | Er - | CMF(AC) ou FEC (60-100) |
| | N + | Er + | TAC ou FEC 100 × 3 / TAX × 3 (HER 3+) → tamoxifen | |
| | | Er - | TAC ou FEC 100 × 3 / TAX × 3 (HER 3+) | |
| Post-mén. | N - | Faible risque | Er + | <u>IA « stratégie »</u> ou tamoxifen |
| | | | Er - | <u>Nil</u> ou CMF (AC) |
| | | Interm./élevé risque | Er + | CMF (AC) ou FEC (60-100) → IA « stratégie » Ou hormonothérapie seule (IA « stratégie ») |
| | | | Er - | CMF (AC) ou FEC (60-100) |
| | N + | Er + | FEC 100 × 3 / TAX × 3 ou FEC 60- 100 → IA « stratégie » | |
| | | Er - | FEC 100 × 3 / TAX × 3 ou FEC 60-100 | |

Cancer du sein/ganglion axillaire négatif : catégories de risque

| | |
|----------------------------|---|
| Risque minimal (faible) | ER et/ou PR (+) et T ≤ 2 cm et Grade 1 et Patiente ≥ 35 ans |
| Risque intermédiaire/élevé | ER et PR (-) ou ER et/ou PR (+) et au moins un de ces facteurs : T > 2 cm, Grade 2-3, < 35 ans, invasion vasculaire ou lymphatique |

Effets secondaires/« quoi surveiller » protocole de chimiothérapie

- * * Pas une liste exhaustive des potentiels effets secondaires, effets secondaires hématologiques pas discutés
- Effets secondaires les + fréquents ou les + conséquents

Effets secondaires/« quoi surveiller » avec protocole FEC-100

| Effets secondaires | Quoi faire/ Commentaires |
|---|--|
| Cardiotoxicité (épirubicine) ≈ 1 à 2 % d'insuffisance cardiaque clinique | <ul style="list-style-type: none">- Ventriculographie Isotopique pré (ou échocardio)- Surveillance clinique |
| Leucémie aiguë secondaire (épirubicine) < 1 % | <ul style="list-style-type: none">- Garder en tête risque de toxicité à court terme mais aussi à moyen long terme |
| Mucosite (épirubicine, 5FU) | <ul style="list-style-type: none">- Prévention, traitement précoce, rechercher herpès |

Effets secondaires/« quoi surveiller » avec protocole à base de Taxotere

| Effets secondaires | Quoi faire/ Commentaires |
|--|--|
| Réaction allergique sévère - assez rare (< 3 %), habituellement au # 1 ou 2 cycles | - Pré-méd. decadron - « Set-up » pour traitement rapide d'une réaction allergique sévère |
| Oedème +/- épanchements, <u>dose cumulatif</u> (ad 50 %..) | - Pré-méd. decadron - Diurétique |
| Myalgies - quelques jours post-taxotere | - Analgésie précoce, informer patiente - Stéroïdes + prolongés |
| Polyneuropathie, dose dépendant 14 % motrice 4 % sévère 49 % sensitif | - Surveillance clinique - À discuter prn |
| Toxicité ongles, sévère 2 % | - Prévention (glace) |

Traitement systémique adjuvant avec trastuzumab(Herceptin[®])

- Indications : patiente dont la tumeur surexprime le HER 2 neu ($\approx 10-20\%$ des cas), néo sein $\geq T_1c$ recevant une chimiothérapie adjuvante et ayant une fonction cardiaque adéquate (FE $> 50-55\%$)
- Agent utilisé : trastuzumab (Herceptin[®]) iv q 3 semaines (8 mg/m²iv dose # 1 suivi de 6 mg/m² pour total de 1 an)
- À débiter : après chimiothérapie ou avec premier cycle de docetaxel si protocole FEC-100 x 3/taxotere X 3 utilisé. OK pour donner avec radiothérapie
- Effet : $\downarrow \approx 50\%$ le taux de rechute

Effets secondaires/« quoi surveiller » avec trastuzumab (Herceptin®)

| Effets secondaires | Quoi faire/ commentaires |
|--|---|
| <p>Réaction à l'infusion</p> <ul style="list-style-type: none">- Frissons, fièvre (40 %), rarement + sévère (.3 %)- Habituellement à la première dose | <p>+/- pré-méd pour première dose</p> |
| <p>Cardiotoxicité</p> <ul style="list-style-type: none">- 1-4 % (2 %) d'insuffisance cardiaque sévère, davantage de ↓ FE asymptomatique. Potentielle réversibilité | <p>Ventriculo pré et q 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none">- Cesser si ↓ ≥15 points et FE > 50 % Ou ↓ ≥ 10 points avec FE < 50 % Ou FE < 45 % OU insuffisance cardiaque clinique <p>* <u>Refaire ventriculo 1 mois + tard et à discuter</u></p> |

2006 ASCO « guideline » pour surveillance après traitement pour néo sein localisé

| Mode de surveillance | Recommandations |
|--------------------------|--|
| Histoire/examen physique | q 3- 6 mois X 3 ans puis q 6-12 mois X 2 ans et puis q an après. Informé patient des symptômes possibles de rechute |
| Auto-examen des seins | Encouragé |
| Mammographie | q an |
| Examen gynécologique | Régulier q an Tamoxifen : consulter si saignement |

Pas recommandé : fsc, biochimie, **CEA/CA15-3, imagerie

Cancer du sein métastatique

- Maladie traitable mais malheureusement incurable
 - Survie médiane de 24-36 mois mais variable +++
 - Pattern métastatique :
 - Os/ganglions
 - Pleuro-pulmonaire
 - Foie
 - Snc
- 

Cancer du sein métastatique (suite)

- But du traitement
 - Pallier les symptômes
 - Optimiser/maintenir la qualité de vie
 - ↑ la survie

Cancer du sein métastatique (suite)

- Traitement consiste en :
 - Traitement de support : analgésie, radiothérapie palliative antalgique, conseils nutrition, support psychologique
 - Traitement systémique : hormonothérapie, chimiothérapie, trastuzumab
 - Prévention des complications osseuses sur métastases : diphosphonates iv

Cancer du sein métastatique/traitement systémique : hormonothérapie ou chimiothérapie ??

| En faveur de hormono | En faveur de chimio |
|---|-----------------------------------|
| Récepteurs hormonaux (+) (nécessaire) | Récepteurs hormonaux (-) |
| D'abord si approprié (↓ tox.) | |
| Long intervalle avant rechute | Rechute rapide |
| Maladie non « life threatening » | Maladie « life threatening » |
| Site(s) métastatique(s) : os, ganglions, poumons non extensifs, +/- foie non extensif | Métastases viscérales importantes |
| Post-ménopausées | Pré-ménopausées |
| + Âgées, comorbidité | |
| Refus de recevoir chimio | |
| Poursuivre séquentiellement quand encore hormonosensible | Quand hormonothérapie épuisée |

Cancer du sein métastatique/traitement systémique : choix d'hormonothérapie +/- séquentielle

| Pré-ménopausées | Ménopausées |
|---|---|
| Zoladex+ tamoxifen | IA non stéroïdien : anastrozole ou létrozole |
| Zoladex + IA ? | IA stéroïdien (exemestan) ou tamoxifen/ vice et versa |
| Magestrol acetate (Megace®) : 160 mg po id | Magestrol acetate |
| Androgènes ? | Faslodex 250 mg im q mois |

**Dépend de agent utilisé en adjuvant, intervalle avant rechute



Cancer du sein métastatique/traitement systémique : choix de chimiothérapie +/- séquentielle

- +/- CMF iv
- Anthracyclines, ex. FEC-50
- Taxotere
- Capecitabine(Xeloda[®])
- Vinorelbine (Navelbine[®])
- Parfois platine, gemcitabine

* Dépend de chimio, utilisée en adjuvant

**Souvent monothérapie, parfois bithérapie

+ Herceptin si HER 2 neu surexprimé (sauf pas avec anthracyclines)

*Nombre de lignes utilisées dépend de réponse à ligne préalable et état général / PS de la patiente

Cancer du sein métastatique/ prévention de complications osseuses sur métastases : diphosphonates

- Indications : cancer du sein avec métastases osseuses
- Objectif : ↓ des complications osseuses (↓ de 30-40 %)
 - Fracture
 - Compression médullaire
 - Nécessité de radiothérapie...
 - Effet antalgique aussi

Cancer du sein métastatique/prévention de complications osseuses sur métastases : diphosphonates

- Agents utilisés
 - Pamidronate (Aredia®) 90 mg iv/1 h
 - Acide zoledronique (Zometa®) 4 mg/15 m
- Fréquence : q 3 à 4 sem.
- Durée optimale ??, ↓ fréquence (q 3 mois) après 1-2 ans ??

Effets secondaires/« quoi surveiller » avec pamidronate/acide zoledronique

| Effets secondaires | Quoi faire/Commentaires |
|---|---|
| Réaction pseudogrippale (1/3 fièvre) | Acétaminophène |
| ↑ Transitoire douleurs os | ↑ Analgésie Aviser patient |
| Insuffisance rénale, peu fréquent | Vérifier créatinine pré |
| Ostéonécrose mâchoire ≈ 1.2 à 2.5 % (néo sein) | - Évaluation/intervention dentiste, pré, éviter pendant traitement. - Traitement conservateur - Bonne hygiène buccale |

Conclusion

- Le cancer du sein est une pathologie fréquente et « multi aspect » dont la prise en charge partagée et complémentaire entre l'hémato-oncologue et le médecin traitant est nécessaire pour optimiser la qualité des soins aux patients

MERCI!

Références

- ATAC trialist group. Result of the ATAC(arimidex, tamoxifen,alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005, 365:60-62
- Thurlimann B., A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal woman with early breast cancer.NEJM 2005 dec. 29;353(26):2747-57
- Coobes RC., A randomized trial of exemestane after 2-3 years of tamoxifen therapy in postmenopausal woman with primary breast cancer. NEJM 2004;350(11);1081-92
- Goss PE., A randomized trial of letrozole in postmenopausal woman after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. NEJM 2003;349(19):1793-802
- Winer EP., American society clinical oncology(ASCO) technology assessment of the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal woman with hormone receptor positive breast cancer; status report 2004. JCO 2005, vol. 23(3):619-29
- Bonneterre J., Epirubicine increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node positive, early breast cancer; 10 year follow-up results of the french adjuvant study group 05 randomized trial (FEC-50 vs FEC-100). JCO 2005, vol. 23 (12);2686-93

Références

- Martin M., Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. (FAC vs TAC) NEJM 2005 June 2:352(22);2302-13
- Roché H., Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients : the Fncfcc Pacs 01 trial. (Fec-100x6 vs fec-100x3/docetaxel x3). JCO 2006 dec 20:24 (36): 5664-71
- Romond E H., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. NEJM 2005, Oct 20, vol. 353(16) 1673-84
- Piccart MJ., Trastuzumab after chemotherapy in HER2-positive breast cancer. NEJM 2005, Oct 20, vol. 353 (16):1659-1672
- Mayer EL., Chemotherapy for metastatic breast cancer. Hemat oncol cli north am. 2007:apr:21(2):257-72
- Hillner BE., ASCO 203 update of the role of biphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. JCO, vol. 21, issue 21 (nov 1) 2003; 4042-57
- Khatcheressian. ASCO 2006 update of breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. JCO vol. 24, issue 31 (nov 1), 2006;5091-97

Références

- Sites internet/ à consulter prn
 - [Http:// www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)
 - www.geog.com (Groupe d'étude en oncologie du Québec)
 - www.bccancer.bc.ca (British Columbia cancer agency)
 - www.cancercare.on.ca (Cancer care Ontario)