

# TRAITEMENT ENDOCRINIEN ADJUVANT CHEZ LES PATIENTES AVEC CANCER DU SEIN

Les médecins du Centre des maladies du sein du CHU de Québec - Université Laval se sont réunis pour définir les options d'investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique. Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières ou l'opinion de la patiente.

**La participation à un essai clinique est toujours favorisée lorsque la patiente y est éligible.**

**Le traitement endocrinien signifie un traitement antihormonal.**

## **À qui doit-on offrir un traitement endocrinien adjuvant ?**

À toutes les patientes ayant un cancer du sein infiltrant ou microinfiltrant avec des récepteurs hormonaux positifs. La positivité des récepteurs hormonaux (oestrogéniques ou progestatifs) est définie comme  $\geq 1\%$  des cellules positives.

À noter que bien que le seuil de positivité ait été abaissé à  $\geq 1\%$  en 2010 [1], le jugement clinique doit être utilisé dans le cas de cancers avec des récepteurs faiblement positifs (1-10 %) quant à la décision de prescrire un traitement endocrinien. En effet, la plupart des études phares sur le traitement endocrinien adjuvant ont été réalisées avant 2010 chez les femmes avec  $\geq 10\%$  de positivité des récepteurs hormonaux, ce qui était la norme à l'époque. En ce sens, une nouvelle catégorie est définie dans le document « ASCO/CAP Guideline update » publié en 2020 soit : **récepteurs d'oestrogènes faiblement positif** lorsque la positivité se situe entre 1% et 10% [2], ce qui représente 2%-3% des cancer du sein ER positif [3]. Les bénéfices du traitement endocrinien dans cette catégorie sont plus incertains, moins bien documentés.

## **Pourquoi donner un traitement endocrinien prolongé pour certaines patientes ?**

Le cancer du sein hormonosensible a une histoire naturelle qui peut être longue.

- 50% des récurrences (locales, régionales, controlatérales et à distance) surviennent après 5 ans du diagnostic.
- Le taux de récurrence annuel des années 6-15 après le diagnostic chez les patientes qui ont reçu 5 ans de Tamoxifène est d'environ [4] :
  - 2%-4%/année pour les patientes avec ganglions positifs et T1-T2
  - 0,5%-1,5%/année pour celles avec ganglions négatifs et T1-T2

## Quel type de traitement endocrinien doit-on offrir?

Tout d'abord, la définition de la ménopause est [5] :

- Ovariectomie bilatérale
- Âge  $\geq 60$  ans;
- Âge  $< 60$  ans et une des conditions suivantes:
  - aménorrhée de 12 mois et plus en l'absence de chimiothérapie, tamoxifène, ou suppression ovarienne, et FSH et œstradiol dans les seuils de ménopause;
  - pour les femmes encore menstruées avant de débuter une chimiothérapie et qui deviennent ménopausées par la suite, des mesures sériées de FSH et œstradiol sont nécessaires pour s'assurer du statut ménopausique avant de débuter un inhibiteur de l'aromatase (IA) seul. À noter qu'il est plus prudent de traiter ces patientes initialement comme les femmes pré-ménopausées en raison de l'incertitude sur l'absence de fonction ovarienne. Ceci peut être réévalué annuellement.

## Traitement endocrinien suggéré chez les patientes pré-ménopausées [6-8]

- Chez les femmes à faible risque de récurrence :
  - Tamoxifène  $\times 5-10$  ans
- Chez les femmes à haut risque de récurrence :
  - Suppression ovarienne avec un IA  $\times 5$  ans (premier choix à discuter mais davantage d'effets secondaires)
  - Suppression ovarienne avec tamoxifène  $\times 5$  ans
  - Tamoxifène  $\times 10$  ans
  - Tamoxifène  $\times 2-5$  ans suivi de IA  $\times 5$  ans si devient ménopausée, selon des dosages sériés d'estradiol.
- Lorsqu'un traitement endocrinien intensifié incluant une suppression ovarienne est choisie, on suggère l'agoniste LHRH gosereline (gosereline à raison de 3.6 mg sc q mois). Cela est débuté après la chimiothérapie. L'inhibiteur de l'aromatase peut être débuté après 2 doses de gosereline. Sous gosereline (particulièrement si gosereline et IA) la vérification des niveaux d'estradiol peut, par exemple, être faite après quelques

mois et q 3-6 mois pour un an. À tout moment si la patiente montre des signes de reprise de la fonction ovarienne on devrait vérifier le taux d'estradiol.

Les bénéfices du traitement endocrinien combiné avec suppression ovarienne sont surtout présents pour les patientes à plus haut risque de récurrence soit celle dont les caractéristiques justifient l'emploi d'une chimiothérapie adjuvante par exemple atteinte ganglionnaire et volumineuse tumeur, en particulier chez les patientes dont l'âge est inférieur à 35-40 ans.

Dans la plus récente publication de 2020 avec un suivi de 8 ans, une analyse des données des études TEXT et SOFT sur le taux de récurrence à distance suggère une amélioration absolue de 10%-15% avec la suppression ovarienne associée à l'exemestane vs. suppression ovarienne et tamoxifène ou tamoxifène seul pour les patientes à haut risque [9]. Les bénéfices pour les patientes à faible risque sont marginaux ou inexistantes.

L'ASCO considère les femmes à haut risque de récurrence comme étant celles à qui on offrirait une chimiothérapie [6]. Les guidelines de St-Gallen considère que les patientes à risque génomique intermédiaire-élevé ou celles avec ganglions positifs sont à haut risque de récurrence et on devrait leur proposer une suppression ovarienne [7,8]. Pour les autres patientes, le jugement clinique est de mise en utilisant les facteurs pronostics (âge, stade, grade, degré de positivité des récepteurs hormonaux, et Ki67).

La plus récente mise à jour à 8 ans de suivi moyen de l'étude SOFT montre une amélioration statistiquement significative de la survie sans récurrence (DFS) avec la suppression ovarienne + tamoxifène par rapport au tamoxifène seul (différence de 4,2% p = 0,009-objectif primaire) et une amélioration de la survie globale pour la suppression ovarienne + tamoxifène vs. tamoxifène seul [10] (différence de 1,8%, p = 0,01).

La plus récente mise à jour des études SOFT et TEXT combinées, montre une amélioration statistiquement significative de la survie sans récurrence (DFS) avec la suppression ovarienne et l'exemestane par rapport à la suppression ovarienne avec le tamoxifène (différence de 4,0% p<0,001) mais pas d'amélioration de la survie globale [10] (différence de 0,1%, p=0,84).

#### Survie sans récurrence à 8 ans dans l'étude SOFT [10]

DFS à 8 ans dans SOFT:	Tamoxifène seul	Tamoxifène + suppression ovarienne	Exemestane + suppression ovarienne
Global	78,9%	83,2%	85,9%
Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante	71,4%	76,7%	80,4%
Pas de	87,4%	90,6%	92,5%

chimiothérapie			

N.B.: 53,9% des événements étaient des récurrences à distance  
DFS : survie sans maladie

### Survie sans récurrence à 8 ans, combinaison des études SOFT et TEXT

DFS à 8 ans dans SOFT et TEXT combiné:	Tamoxifène + suppression ovarienne	Exemestane + suppression ovarienne
Globale	82,8%	86,8%

### Survie globale à 8 ans dans l'étude SOFT [10]

Survie globale à 8 ans	Tamoxifène seul	Tamoxifène + suppression ovarienne	Exemestane + suppression ovarienne
Globale	91,5%	93,3%	92,1%
Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante	85,1%	89,4%	87,2%
Pas de chimiothérapie	98,8%	97,9%	97,7%

### Survie globale à 8 ans, combinaison SOFT et TEXT

Survie globale à 8 ans dans SOFT et TEXT combiné:	Tamoxifène + suppression ovarienne	Exemestane + suppression ovarienne
Globale	93,3%	93,4%

Considérant les effets secondaires de la suppression ovarienne vs. les bénéfices potentiels, il est de notre opinion que la suppression ovarienne peut être proposée à la patiente mais que la décision finale doit être prise après discussion avec la patiente, au cas par cas, et en prenant en compte les bénéfices escomptés, le risque de récurrences et les toxicités plus grandes [11,12].

Peu importe les décisions de traitement, il faut toujours considérer les effets secondaires et le fait que l'adhésion au traitement doit être suivie. Dans les cas où la

patiente a été initialement traitée avec un IA et une suppression ovarienne, une désescalade peut être faite à l'aide de tamoxifène avec suppression ovarienne puis Tamoxifène seul si cette combinaison n'est aussi pas tolérée.

### **Traitement endocrinien suggéré chez les patientes ménopausées [13] :**

- IA (anastrozole, létrozole ou exemestane) ×5 ans; (premier choix pour la majorité des patientes)
- Tamoxifène ×2-3 ans suivi d'un IA (anastrozole, exemestane ou létrozole) pour un total de 5-8 ans de traitement endocrinien;
- Tamoxifène ×5 ans (voir discussion ci-bas);

### **Pourquoi donner un traitement endocrinien prolongé pour certaines patientes ?**

Après 5 ans de traitement endocrinien on doit considérer un traitement endocrinien prolongée pour certaines patientes. Les patientes qui en bénéficient le plus sont celles avec un risque plus élevé de récurrence par exemple celle avec une atteinte ganglionnaire et celle ayant reçues 5 ans de tamoxifène initialement.

- Si IA ×5 ans : rien vs. 2 ou 5 ans supplémentaires avec un IA chez les patientes à haut risque;
- Si tamoxifène ×2 ans suivi d'IA ×3 ans : IA pour 2-5 ans supplémentaires si à haut risque et traitement bien toléré;

À noter que le traitement doit être individualisé selon le risque de récurrence, les comorbidités et la tolérance des patientes au traitement endocrinien.

La méta-analyse montre que [14] :

- 5 ans d'IA diminuent la mortalité à 10 ans (12,1% IA vs. 14,2% tamoxifène,  $p=0,009$ ) versus 5 ans tamoxifène.
- Lorsque 5 ans d'IA est comparé à 2-3 ans de tamoxifène suivi de 2-3 ans d'un IA pour un total de 5 ans, il y a une diminution des récurrences de 0,7% ( $p=0,045$ ) mais pas de façon statistiquement significative des décès de toutes cause 0,9% ( $p=0,46$ ) à 7 ans.
- Lorsque le « switch » (tamoxifène 2-3 ans suivi de 5 ans d'un IA) est comparé au tamoxifène seul pour 5 ans, il y a une diminution des décès de toutes causes (17,5% tamoxifène vs. 14,6% « switch »,  $p=0,0002$ ).

### **Différences absolues observées dans une méta-analyse de tamoxifène 2-3 ans puis IA pour un total de 5 ans vs. tamoxifène seul pour 5 ans [14]**

À 10 ans :	Tam 5 ans	Tam x 2-3 ans → IA total 5 ans	Différence absolue
Récidive	19,0%	17,0%	2,0% p=0,0001
Décès toute cause	17,5%	14,6%	2,9% p=0,0002

**Différences absolues observées dans une méta-analyse d'un IA pour 5 ans vs. tamoxifène pour 2-3 ans puis IA pour un total de 5 ans [14]**

À 7 ans :	IA 5 ans	Tam x 2-3 ans → IA total 5 ans	Différence absolue
Récidive	13,8%	14,5%	0,7% P=0,045
Décès toute cause	13,6%	14,5%	0,9% P=0,46

**Différences absolues observées dans une méta-analyse d'un IA pour 5 ans vs. tamoxifène pour 5 ans [14]**

À 10 ans :	Tamoxifène seul	IA 5 ans	Différence absolue
Récidive	22,7%	19,1%	3,6% p<0,00001
Décès toute cause	24,0%	21,3%	2,7% p=0,01

Ainsi, les IA pour 5 ans devraient être privilégiés pour les patientes avec un haut risque de récurrence et en absence de comorbidité. À l'inverse, une patiente ayant un cancer de meilleur pronostic et une ostéoporose pourrait bénéficier d'une thérapie séquentielle ou de tamoxifène seul (dans certains cas particuliers).

Des données sur le traitement endocrinien adjuvant prolongé ont été publiées dans les dernières années et un guide de pratique a été publié par l'ASCO en novembre 2018 [6,15]. Ce guide de pratique recommande que les femmes avec un cancer du sein et des ganglions positifs reçoivent un traitement endocrinien prolongé jusqu'à un total de 10 ans incluant un IA et que les femmes avec un cancer sans atteinte ganglionnaire devraient considérer la thérapie prolongée selon les autres facteurs pronostiques. Les auteurs reconnaissent que le bénéfice absolu est modeste et que l'approche doit être individualisée. Le tableau ci-bas résume les essais cliniques avec les résultats principaux.

En décembre 2018 au congrès de San Antonio Breast Cancer Symposium, le groupe de l'EBCTCG a présenté une méta-analyse [16]: chez les patientes qui avaient reçues 5 ans d'un IA et qui ont reçu 5 ans d'IA supplémentaire vs. non, à 5 ans (de la randomisation),

- récurrence 6,6% vs 7,9% (gain 1,2%, p = 0,02),
- récurrence à distance 4,4% vs 4,7% (gain 0,3% p = 0,09)
- mortalité par cancer du sein 2,7% vs 2,4% (perte de 0,3% p = 0,47).

ÉTUDE	Récurrence/DFS	Mortalité par cancer du sein	Survie globale
<b>Tamoxifène 5 ans après 5 ans de tamoxifène (donc total de 10 ans)</b>			
ATLAS [17] Ganglions + : 47%	Récurrence : <u>10 ans</u> : 13,1% (tam 10 ans) vs 14,5% (tam 5 ans) Différence 10 ans : 1,4% <u>15 ans</u> : 21,4% vs 25,1% Différence 15 ans : 3,7% p = s	<u>10 ans</u> : 5,8 vs. 6,0 Différence 10 ans : 0,2% <u>15 ans</u> : 12,2 vs 15,0 Différence 15 ans 2,8% P = s	Significatif
aTTOM [18]	Diminution 10 ans vs. 5 ans, p = s	Oui, p=0.05	P=0.1
<b>IA après 5 ans de tamoxifène</b>			
MA.17 [19] letrozole 5 ans ou placebo 5187 femmes Ganglions + : 46%	DFS 4 ans Letrozole 93% Placebo 87% Différence 6% P = s		OS 4 ans Letrozole 96% Placebo 94%  Différence 2% P = ns
NSABP B.33 [20] exemestane ou placebo 5 ans 1598 femmes Ganglions + : 48%	DFS 30 mois Exemestane 91% Placebo 89% Différence 2% HR 0,68 P = 0.07		
ABCSG 6A [21] anastrozole ×3 ans ou non 856 patientes Ganglions + : 32,6%	Récurrence à 5 ans Anastrozole 7,1% Pas d'anastrozole 11,8% Différence = 4.7% 1,4% HR 0,62, p = 0.03		Décès Anastrozole 10,3% Pas d'anastrozole 11,7% Différence = HR 0,89 P = 0,57
<b>Extension IA après 5 ans tx incluant un IA</b>			
MA.17R [22] Letrozole ou placebo pour 5 ans après 5 ans d'un IA (certaines avaient aussi eu 5 ans de tamoxifène avant) 1918 femmes	DFS à 5 ans: Letrozole 95% Placebo: 91% Différence: 4% HR 0,66		Letrozole: 93% Placebo: 94% Différence -1% HR 0,97 P = 0,83

Ganglions +:51,4%	P = 0,01		
NSABP B-42 [23] 3966 femmes Letrozole ou placebo pour 5 ans après 5 ans d'un IA ou sequence de tam et IA pour un total de 5 ans  Ganglions + : 42,6%	DFS à 5 ans Letrozole 84,7% Placebo: 81,3% Différence: 3,4% HR 0,85 P = 0,048 = non significatif		OS à 5 ans Letrozole: 91,8 Placebo: 92,3 Différence -0,5% HR 1,15 P = 0,22
DATA [24] Anastrozole 3 ans vs 6 ans après 2-3 ans de tamoxifène adjuvant 1660 femmes 67% Ganglions +	DFS à 5 ans : Anastrozole 6 ans : 83,1% Anastrozole 3 ans : 79,4% Différence : 3,7% HR 0,79, p = 0.07		OS à 5 ans Anastrozole 6 ans 90,8% Anastrozole 3 ans 90,4% Différence 0.4% HR 0.91, p = 0.60
<b>Durée ou dosage optimal 5 à 10 ans</b>			
IDEAL [25] Letrozole 2,5 vs 5 ans après 5 ans de n'importe quel traitement endocrinien 1824 femmes Ganglions + : 74,1%	DFS à 5 ans : Letrozole 2,5 ans : 82,0% Letrozole 5 ans : 83,4% Différence 1,4% P = 0,49		Letrozole 2,5 ans : 93,5% Letrozole 5 ans : 92,6% Différence -0,9% P = 0,79
ABCSG 16 [16] Anastrozole 2 ans vs 5 ans après 4 à 6 ans de traitement endocrinien (tamoxifène, IA ou une séquence) 3484 femmes Ganglions - : 66%	DFS à 10 ans Anastrozole 2 ans : 71,1% Anastrozole 5 ans : 70,3% HR 1,007 Différence :-0,8% P = 0,93		OS à 10 ans Anastrozole 2 ans : 85,3% Anastrozole 5 ans : 84,9% HR 1,01 Différence = -0,4% P = 0,95
SOLE [26] Letrozole 5 ans ou letrozole intermittent sur 5 ans  4884 femmes, toutes ganglions +	Letrozole intermittent : 85,8% Letrozole continu : 87,5% HR 1,08 Différence 1,7% P = 0,31		Letrozole intermittent 94,3% Letrozole continu 93,7% HR 0,85 Différence -0,6% P = 0,16

DFS : survie sans maladie.

Il est à noter que des récives et des décès dus au cancer du sein peuvent survenir même après les traitements endocriniens, peu importe les stades T ou N [4]. Ainsi, les traitements après 5 ans doivent balancer les risques de récive, la qualité de vie (effets secondaires), et les risques (embolie pulmonaire, ostéoporose, et cancers utérins). La thérapie prolongée avec un IA augmente les risques d'ostéoporose et de fractures [15,16]. Il est à noter aussi qu'aucune des six études ci-haut mentionnées étudiant l'extension de 5 ans



avec un IA après 5 ans de traitement incluant déjà un IA n'a démontré un avantage de survie.

L'évaluation de l'adhésion à la médication endocrinienne est importante dans le suivi de la patiente. La « meilleure pilule est celle que la patiente prend ». Des études démontrent que 31% à 47% des patientes ont cessé de prendre leur médication endocrinienne par elles-mêmes avant les 5 ans prescrits [27,28].

Idéalement, le tamoxifène (mais pas les IA) doit être arrêté 1 mois avant les chirurgies majeures pour diminuer le risque de thrombose veineuse. Pour les femmes qui font un long voyage en avion (environ plus de 6 heures), les patientes doivent être avisées du risque de thrombose veineuse et il est recommandé de bien s'hydrater, de s'asseoir dans un siège côté allée, de se lever souvent et de bouger les mollets. Des bas anti-embolies de 15-30 mmHg peuvent être utilisés [29-31]. Il n'est pas recommandé d'utiliser de l'aspirine. Il n'est pas non plus recommandé d'utiliser de l'héparine prophylactique à moins d'un cas particulier (ex. si plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique ou une patiente qui serait sous tamoxifène avec une histoire de thromboembolie et non-antiocoagulée) Il n'est pas recommandé de cesser le tamoxifène ou les IA pour la plupart des situations de voyage en avion. Dans les cas particuliers de longs voyages ou si il y a d'autres facteurs de risque ajoutés, une discussion au cas par cas est requise.

Il est à noter que la littérature concernant les impacts cliniques négatifs sur l'utilisation concomitante de tamoxifène et d'inhibiteur du CYP2D6 ne montre pas tous un lien clair. Le Cancer Care Ontario suggère d'éviter les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex. fluoxétine, paroxétine) en présence de tamoxifène ou de considérer une autre option[32]. Ils appellent à la prudence avec les inhibiteurs modérés du CYP2D6 (ex. citalopram, sertraline, amlodipine).

## Santé osseuse

Pour les patientes recevant un IA (en association avec gosereline pour les pré ménopausées), de même que pour les patientes pré ménopausées sous tamoxifène, la préservation de la santé osseuse est importante en raison du risque d'ostéoporose induite par le traitement endocrinien. Elles devraient demeurer physiquement actives et prendre un supplément de calcium et de vitamine D (exemple calcium 500 mg BID et vitamine d 400 UI BID). De plus une étude initiale de la densité osseuse par ostéodensitométrie devrait être faite et au besoin répéter q 1-2 ans selon les résultats initiaux de la densité osseuse. L'utilisation d'un biphosphonate pour prévenir ou traiter l'ostéoporose peut être indiqué ou même un changement pour le tamoxifène selon l'index thérapeutique et la discussion avec la patiente [33].

L'utilisation des biphosphonates (acide zoledronique ou clodronate per os) dans le but de réduire le risque de récurrence de cancer du sein demeure un sujet en évolution. La méta-analyse de 2015 du EBCTCG montre un certain avantage pour diminuer les récurrences

et la mortalité par cancer du sein (14,7% vs 18%, HR=0.82) chez les patientes **ménopausées** avec cancer du sein récepteurs hormonaux positifs [34,35]. Le denosumab n'a pas d'impact sur la mortalité par cancer du sein pour ces patientes [36]. Les potentiels effets secondaires et la difficulté de l'accès à ces molécules pour cette indication peuvent être des facteurs limitants. Actuellement cette option n'est pas offerte au Centre des Maladies du Sein.

## Utilisation d'anti CDK4-6 en adjuvant

L'étude de phase III MonarchE publiée en septembre 2020 compare chez une population de patiente avec cancer du sein à haut risque RH positif, l'ajout ou non de 2 ans d'abémaciclib au traitement endocrinien standard [37]. Avec un suivi précoce à 2 ans la survie sans maladie invasive favorise le groupe avec la combinaison (92.2% vs 88.7%, HR=0.75). Les données sont d'intérêt mais un suivi plus prolongé de l'étude apparaît souhaitable avant de pouvoir en faire la recommandation. L'ajout de l'abémaciclib est associé à davantage d'effets secondaire et nécessite un suivi du côté sanguin. Les études PALLAS (ajout du palbociclib) et PenelopeB (ajout du palbociclib si maladie résiduelle post chimiothérapie néoadjuvante) ne montrent pas d'amélioration de la survie sans récurrence [38,39].

## Séquence avec la chimiothérapie et la radiothérapie

Chez les femmes qui reçoivent de la chimiothérapie, le traitement endocrinien ne doit pas être donné en même temps. Le traitement endocrinien peut débuter 1 mois après la chimiothérapie ou pour celles qui n'en ont pas, 1 mois après la chirurgie.

L'hormonothérapie peut débuter avant ou après la radiothérapie.

## Cas particulier: cancer du sein chez l'homme

Chez l'homme, il est recommandé de donner le tamoxifène. S'il y a une contre-indication, un IA qui doit être associé à un agoniste LHRH pourrait être donné.

## Références

1. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2784-95. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529. PubMed PMID: 20404251; PubMed Central PMCID: PMC2881855.
2. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1346-66. Epub 2020/01/14. doi: 10.1200/JCO.19.02309. PubMed PMID: 31928404.
3. Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, Diorio C. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol*. 2017;24(2):e106-e14. Epub 2017/05/12. doi: 10.3747/co.24.3238. PubMed PMID: 28490933; PubMed Central PMCID: PMCPMC5407873.
4. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1836-46. doi: 10.1056/NEJMoa1701830. PubMed PMID: 29117498; PubMed Central PMCID: PMC5734609.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2013. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2018.
6. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1689-701. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9573. PubMed PMID: 26884586.
7. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast care*. 2017;12(2):102-7. doi: 10.1159/000475698. PubMed PMID: 28559767; PubMed Central PMCID: PMC5447163.
8. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:732. doi: 10.3332/ecancer.2017.732. PubMed PMID: 28491135; PubMed Central PMCID: PMC5406222.
9. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1293-303. Epub 2019/10/17. doi: 10.1200/JCO.18.01967. PubMed PMID: 31618131; PubMed Central PMCID: PMCPMC7164485.
10. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *The New England journal*

of medicine. 2018;379(2):122-37. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. PubMed PMID: 29863451; PubMed Central PMCID: PMC6193457.

11. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Lang I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1584-93. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2259. PubMed PMID: 26729437; PubMed Central PMCID: PMC4872316.

12. Ribí K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1601-10. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8675. PubMed PMID: 27022111; PubMed Central PMCID: PMC4872319.

13. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of oncology practice*. 2010;6(5):243-6. doi: 10.1200/JOP.000082. PubMed PMID: 21197188; PubMed Central PMCID: PMC2936467.

14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1. PubMed PMID: 26211827.

15. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(5):423-38. doi: 10.1200/JCO.18.01160. PubMed PMID: 30452337.

16. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res*. 2018;78(4\_suppl):GS3-01.

17. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1. PubMed PMID: 23219286; PubMed Central PMCID: PMC3596060.

18. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Mearl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(18\_suppl):5.

19. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast cancer research and treatment*. 2007;105 Suppl 1:45-53. doi: 10.1007/s10549-007-9698-1. PubMed PMID: 17912635; PubMed Central PMCID: PMC2001224.

20. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):1965-71. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0228. PubMed PMID: 18332472.
21. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(24):1845-53. doi: 10.1093/jnci/djm246. PubMed PMID: 18073378.
22. Lemieux J, Brundage MD, Parulekar WR, Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Quality of Life From Canadian Cancer Trials Group MA.17R: A Randomized Trial of Extending Adjuvant Letrozole to 10 Years. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(6):563-71. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7500. PubMed PMID: 29328860; PubMed Central PMCID: PMC5815404.
23. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30621-1. PubMed PMID: 30509771.
24. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sagen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1502-11. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30600-9. PubMed PMID: 29031778.
25. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx134. PubMed PMID: 28922787.
26. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):127-38. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30715-5. PubMed PMID: 29158011.
27. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;134(2):459-78. doi: 10.1007/s10549-012-2114-5. PubMed PMID: 22689091; PubMed Central PMCID: PMC3607286.
28. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):325-8. doi: 10.1007/s10549-013-2422-4. PubMed PMID: 23400580.
29. Co M, Ng J, Kwong A. Air Travel Safety in Postoperative Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Clinical breast cancer*. 2018;18(5):e813-e7. doi: 10.1016/j.clbc.2018.05.003. PubMed PMID: 29859745.

30. Pai M, Douketis JD. Patient education: Deep vein thrombosis (DVT) (Beyond the Basics): UpToDate; 2019.
31. Heng S, Hughes B, Hibbert M, Khasraw M, Lwin Z. Traveling With Cancer: A Guide for Oncologists in the Modern World. *Journal of global oncology*. 2019;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00029. PubMed PMID: 31291137; PubMed Central PMCID: PMC6690617.
32. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/tamoxifen>.
33. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body JJ, Hadji P, Zillikens MC. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol*. 2021;28:100355. Epub 2021/05/06. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100355. PubMed PMID: 33948427; PubMed Central PMCID: PMC6690617.
34. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2062-81. Epub 2017/06/16. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7257. PubMed PMID: 28618241.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1353-61. Epub 2015/07/28. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4. PubMed PMID: 26211824.
36. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):60-72. Epub 2019/12/07. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30687-4. PubMed PMID: 31806543.
37. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(34):3987-98. Epub 2020/09/22. doi: 10.1200/JCO.20.02514. PubMed PMID: 32954927; PubMed Central PMCID: PMC6690617.
38. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):212-22. Epub 2021/01/19. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30642-2. PubMed PMID: 33460574.
39. Loibl S, Marme F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;JCO2003639. Epub 2021/04/02. doi: 10.1200/JCO.20.03639. PubMed PMID: 33793299.

