Biphosphonates dans le traitement du cancer du sein au stade précoce

Biphosphonates in the treatment of early breast cancer

Soraya Sami

Service d'Oncologie Médicale.
Centre Pierre et Marie Curie.
Alger.

Correspondance à :

Soraya SAMI
samisoraya@yahoo.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BMSra.2021.8210>

Historique de l'article :

Reçu le 29 décembre 2020

Accepté le 02 juillet 2021

Publié le 28 décembre 2021

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Sami S. Biphosphonates dans le traitement du cancer du sein au stade précoce. *Batna J Med Sci* 2021;8(2):140-4. <https://doi.org/10.48087/BMSra.2021.8210>

RÉSUMÉ

Les biphosphonates sont utilisés en situation adjuvante en association aux inhibiteurs de l'aromatase, afin de prévenir la perte osseuse. Des études précliniques ont également démontré leur effet antitumoral. En effet, de larges essais randomisés de phase III ont confirmé que les biphosphonates permettent d'améliorer la survie des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Actuellement, le clodronate et l'acide zoledronique sont recommandés dans cette indication. Les risques et les avantages du traitement doivent être discutés avec les patients.

Mots clés : biphosphonates, cancer du sein, stade précoce.

ABSTRACT

Bisphosphonates are used as adjuvant setting in combination with aromatase inhibitors to prevent bone loss. Preclinical studies have also demonstrated their antitumoral effect. Indeed, large randomized Phase III trials confirmed that bisphosphonates improve survival of postmenopausal patients with early breast cancer. Currently, clodronate and zoledronic acid are recommended in this indication. The risks and benefits of treatment should be discussed with patients.

Key words: bisphosphonates, breast cancer, early stage.

INTRODUCTION

Des études précliniques ont montré que les biphosphonates n'ont pas seulement la propriété d'inhiber l'activité de résorption des ostéoclastes, mais qu'ils ont aussi des propriétés antitumorales soit par inhibition de l'invasion et de la prolifération tumorale soit en induisant une apoptose des cellules tumorales par inhibition de la vascularisation tumorale et stimulation de l'activité cytotoxique des lymphocytes T [1,2]. Plusieurs essais ont évalué l'intérêt des biphosphonates dans la prévention de la perte osseuse et la prévention des métastases, dans le cancer du sein non métastatique.

Cette revue des études ayant testé les biphosphonates en situation adjuvante, permet de démontrer leur indication dans le traitement du cancer du sein au stade précoce.

LES BIPHOSPHONATES DANS LA PREVENTION DE LA PERTE OSSEUSE

Les inhibiteurs de l'aromatase ont prouvé leur supériorité par rapport au tamoxifène en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant, chez la femme ménopausée [3].

Ils agissent en empêchant la transformation des androgènes en œstrogènes par un processus enzymatique d'aromatase dans les tissus périphériques, comme la peau, le tissu adipeux et le tissu osseux. La baisse de l'œstradiol sérique entraîne des effets sur le remodelage osseux et la densité minérale osseuse (DMO). En effet, la perte annuelle de densité osseuse est 2 à 10 fois supérieure chez les femmes sous anti-aromatases, comparées à des femmes saines de même âge [4].

I. Dans l'étude ATAC (Arimidex, Tamoxifène, Alone or in Combination) qui comparait le tamoxifène à l'anastrozole, on constatait à 2ans de traitement une perte osseuse de - 4% au rachis et de -3,2% au fémur chez les patientes sous anastrozole. En revanche, les patients sous tamoxifène ont présenté une augmentation de la densité osseuse de +1,9 % au rachis et de + 1,2 % au fémur [5].

A 100 mois de suivi médian, l'incidence des fractures ostéoporotiques était significativement plus importante chez les patientes sous anastrozole comparées à celles sous tamoxifène (2,93% par an versus 1,90% par an) [6].

Dans l'étude comparant létrozole à un placebo,

à 24 mois de traitement, le létrozole a entraîné une diminution significative de la DMO totale, une perte osseuse à la hanche (-3,6% vs -0,71% ; $P = 0,044$) et au rachis lombaire (-5,35% vs -0,70% ; $P = 0,008$) [7].

Le traitement par exemestane pendant 2 ans comparé au placebo, entraîne une perte annuelle moyenne de la densité minérale osseuse au rachis lombaire de 2,17% versus 1,84% chez les patientes sous placebo ($P = 0,568$) et de 2,72% versus 1,48% au col fémoral ($P = 0,024$) dans le bras exemestane et placebo, respectivement [8].

Plusieurs essais randomisés ont démontré l'effet protecteur des Bisphosphonates sur la perte osseuse lorsqu'ils sont administrés simultanément aux inhibiteurs de l'aromatase en traitement oral ou intra veineux :

Risedronate

L'étude SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) a évalué l'intérêt du risedronate chez des patientes sous anastrozole. Les résultats à 24 mois retrouvaient une augmentation de la densité minérale osseuse au rachis lombaire de +2,2% avec le risedronate oral versus placebo 1,8% ($p < 0,0001$), et une augmentation de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche de +1,8% et -1,1% ($p < 0,0001$) respectivement [9].

II. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'essai ARBI (Arimidex Bone Mass Index and Oral Bisphosphonates) qui a évalué le risedronate chez 213 patientes traitées par anastrozole. Le traitement par Anastrozole + Risedronate a permis une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire et à la hanche par rapport au traitement avec Anastrozole seul (+5,7% versus -1,5%, $P = 0,006$ et +1,6% versus -3,9% $P = 0,037$) respectivement [10].

Clodronate

Une étude Coréenne randomisée, en double aveugle, a inclus 98 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce qui recevaient un inhibiteur de l'aromatase, du calcium et de la vitamine D. Elles ont été assignées pour recevoir alendronate à la dose de 5 mg et 0,5 µg de calcitriol ou placebo [11].

À la 24^{ème} semaine, la différence de DMO au niveau lombaire entre les groupes était de 3,0% ($p < 0,005$). L'augmentation du C-télopeptide après 24 semaines, biomarqueur mesurant le taux de renouvellement osseux, était significativement moindre dans le groupe alendronate comparé au groupe placebo ($35,2 \pm 17,5\%$ contre $109,8 \pm 28,6\%$, $p < 0,05$).

Dans l'étude BATMAN (Bisphosphonate and Anastrozole Trial - Bone Maintenance Algorithm Assessment), 303 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce hormonosensible, recevant anastrozole plus calcium et vitamine D, ont été recrutées (ostéoporotique, $n = 25$; ostéopénique, $n = 146$; densité minérale osseuse normale (DMO), $n = 126$). Toutes les patientes ostéoporotiques ont reçu de l'alendronate oral hebdomadaire à la dose de 70 mg tandis que les patients ostéopéniques ont reçu de l'alendronate ou un placebo. À trois ans, la DMO moyenne au niveau du rachis lombaire augmentait (15,6%, $p < 0,01$) dans le groupe de patientes ostéoporotiques [12]. La DMO dans le groupe **ostéopénique sous alendronate** a significativement augmenté (6,3%, $p = 0,02$), mais aucun changement n'a été observé chez les patientes atteintes d'ostéopénie non traitées par alendronate.

Ibandronate

L'essai ARIBON (Reversal of anastrozole (Arimidex) with oral monthly ibandronate (Bondronat)) est une étude en double

aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, conçue pour évaluer l'impact du traitement par ibandronate oral sur la densité minérale osseuse (DMO) chez 131 patientes traitées par anastrozole plus calcium et vitamine D. Toutes les patientes ostéoporotiques ont reçu ibandronate. Les patients ostéopéniques ont été randomisés pour recevoir soit un traitement par ibandronate 150 mg par voie orale tous les mois, soit un placebo [13].

Après 2 ans, chez les patientes ostéopéniques traitées par ibandronate, une augmentation de la densité osseuse a été observée, avec un gain respectivement de + 2,98% (intervalle -8,9, +19,9) et de + 0,60% (intervalle -9,0, +6,9) au niveau de la colonne lombaire et de la hanche. Cependant, une perte osseuse a été notée chez les patientes traitées par placebo de -3,22% (intervalle -16,0, +4,3) au niveau du rachis lombaire et de -3,90% (intervalle -12,3, +7,2) au niveau de la hanche.

À 12 mois, les taux de n-télopeptide urinaire, de c-télopeptide sérique et des phosphatases alcalines sériques spécifiques de l'os ont diminué chez les patientes recevant de l'ibandronate (30,9%, 26,3% et 22,8%, respectivement) et ont augmenté chez celles sous placebo (40,3%, 34,9% et 37,0%, respectivement).

Zoledronate

Dans l'étude ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal cancer Study Group), des patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonosensible de stade I ou II, ont été randomisées pour recevoir de la goséréline (3,6 mg tous les 28 j) et tamoxifène (20 mg / j) ou anastrozole (1 mg / j) avec ou sans zoledronate (4 mg tous les 6 mois).

A 60 mois de suivi médian, le zoledronate entraînait une augmentation de la densitométrie osseuse au rachis lombaire de +4% ($p=0,02$), et au trochanter de + 3,9% ($p=0,07$) [14].

Les deux plus grands essais pour l'évaluation de zoledronate sur la perte osseuse chez les femmes ménopausées sont Z-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) et ZO-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial). La première étude a randomisé 602 et la seconde 1065 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III pour recevoir le zoledronate deux fois par an d'emblée ou ultérieurement lors de l'apparition de l'ostéopénie en association avec létrozole.

A 61 mois de suivi médian dans l'étude Z-FAST, Le traitement par zoledronate prescrit d'emblée est supérieur au traitement retardé en termes de prévention de l'ostéoporose et de l'amélioration de la densité osseuse. La différence moyenne ajustée de la DMO et de la DMO totale au niveau de la hanche entre les groupes était de 8,9% et 6,7%, respectivement ($p < 0,0001$) [15].

Lors de l'analyse finale de l'étude ZO-FAST, la variation moyenne de la DMO au niveau du rachis lombaire était de + 4,3% avec le zoledronate d'emblée et -5,4% avec le traitement retardé ($p < 0,0001$) [16].

Ces deux études ont montré qu'administrer zoledronate deux fois par an avec les inhibiteurs de l'aromatase évite la perte osseuse et augmente la DMO.

Avant de débiter un traitement par inhibiteurs de l'aromatase, une ostéodensitométrie doit être systématiquement demandée pour établir un T-score. Un traitement est proposé en fonction de la densitométrie.

- Les patientes avec un T-score $> -1,0$ ne reçoivent aucun traitement associé à l'hormonothérapie.

- En cas de T-Score $\leq 2,5$, un traitement par Bisphosphonates est recommandé tous les 6 mois pendant toute la durée de traitement par anti aromatasés.

- En cas de T-score entre -1,0 et -2,5, un traitement par biphosphonates ne doit être indiqué qu'en présence de facteurs de risque comme l'âge de plus de 65 ans, les antécédents personnels de fractures, les antécédents familiaux de fracture de la hanche, une prise de corticoïdes au long court, ou un faible indice de masse corporelle <20 kg/m².

-Un apport quotidien de 400 à 800 UI de vit D et de 1200 mg de calcium, ainsi que de l'exercice physique sont recommandés chez les patientes à risque [17].

LES BIPHOSPHONATES DANS LA PREVENTION DES METASTASES

Des études précliniques suggèrent que les biphosphonates, notamment les agents azotés comme le zoledronate, ont une activité anti tumorale [18]. Ceci a été confirmé par des essais randomisés de phase III détaillés ci-dessous.

Clodronate

Plusieurs essais de phase III ont évalué l'intérêt de l'ajout du clodronate au traitement adjuvant standard, dans le cancer du sein. Les résultats étaient contradictoires.

Le premier essai positif est un essai randomisé en double aveugle, multicentrique. 1069 patientes avec un cancer du sein opérable de stade I-III ont été randomisées pour recevoir du clodronate oral (1600 mg /jour) ou un placebo pendant 2 ans, en association avec le traitement standard [19].

Le clodronate a considérablement réduit le risque de métastases osseuses chez toutes les patientes (51 patientes vs 73 patientes avec placebo ; HR = 0,692, P = 0,043). La SG était significativement améliorée dans le bras clodronate (HR pour tous les patients = 0,768, P = 0,048).

Dans le second essai randomisé et contrôlé, des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable ont reçu du clodronate à la dose de 1600 mg / jour pendant 2 ans ou aucun traitement en même temps qu'un traitement adjuvant standard [20]. L'analyse de 290 patients sur 302 a montré une amélioration significative de la SG dans le groupe clodronate après un suivi médian de 103 +/- 12 mois.

En effet, 20,4% des patientes du groupe clodronate contre 40,7% des patientes du groupe témoin (p = 0,04) sont décédées au cours des 8,5 années suivant le traitement chirurgical. Le clodronate a également permis des réductions significatives de l'incidence des métastases osseuses et viscérales et une amélioration de la durée de la survie sans maladie (SSM).

L'étude de la NSABP B34 (National Surgical Adjuvant Breast Project) est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 3323 femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III, et assignées pour recevoir clodronate oral à 1600 mg par jour pendant 3 ans ou placebo [21]. Chez des femmes âgées de 50 ans ou plus à l'entrée de l'étude, le clodronate a permis une amélioration de l'intervalle libre sans récurrence (0,75, 0,57-0,99 ; p = 0,045), de l'intervalle libre sans métastase osseuse (0,62, 0,40-0,95 ; p = 0,027) et de l'intervalle libre sans métastases non osseuses (0,63, 0,43-0,91 ; p = 0,014), mais pas d'amélioration de la SG (0,80, 0,61-1,04, p = 0,094).

L'essai qui avait évalué le clodronate pendant une période de trois ans chez 299 patientes avec atteinte ganglionnaire, a été négatif. Le clodronate n'a pas empêché le développement de métastases osseuses, et semble même avoir un effet négatif sur la SSM en augmentant le développement de métastases non osseuses [22].

Ibandronate

L'étude GAIN (German Adjuvant Intergroup Node-Positive) est une étude ouverte, randomisée et contrôlée de phase III [23]. 2640 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce avec atteinte ganglionnaire ont été assignées pour recevoir deux schémas de chimiothérapie dose-dense différents avec ou sans ibandronate à la dose de 50 mg par jour par voie orale pendant 2 ans. Le traitement adjuvant par ibandronate oral n'a pas amélioré la SSM ni la SG chez les patientes à haut risque de rechute (DFS : HR, 0,945; IC à 95%, 0,768 à 1,161; P = 0,589; OS : HR, 1,040; 95 % CI, 0,763 à 1,419; P = 0,803).

Zoledronate

Son effet anti tumoral dans le cancer du sein au stade précoce a été évalué dans des études cliniques :

Dans l'essai ABCSG-12 (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group), après 48 mois de suivi médian, le zoledronate a permis une réduction du risque relatif d'événement compromettant la SSM de 36 % chez des patientes en ménopause induite par goseréline (HR 0,64, p=0,02) [24].

Après 62 mois de suivi médian, le zoledronate a réduit le risque d'événements compromettant la SSM de 32% (HR = 0,68 [IC à 95% = 0,51, 0,91] ; p = 0,009). La réduction du risque était identique chez les patientes recevant tamoxifène et anastrozole (HR = 0,68 [0,44, 1,05] pour tamoxifène, HR = 0,68 [0,45, 1,02] pour anastrozole) et pour les patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire. En ce qui concerne la SG, le zoledronate a réduit le risque de décès de 34% (HR = 0,66 [0,41, 1,09] ; 0 = 0,10). Le bénéfice de la SG était plus important dans le sous-groupe de patientes avec atteinte ganglionnaire (HR = 0,61 ; p = NS) [25].

Les résultats de l'analyse finale, après un suivi médian de 94,4 mois, ont montré le maintien du bénéfice en termes de réduction du risque de Progression de la maladie [HR = 0,77 ; 95% CI 0,60-0,99 ; P = 0,042] et de décès (HR = 0,66 ; 95% CI 0,43-1,02 ; P = 0,064) [26].

L'essai AZURE (Adjuvant Zoledronic Acid Recurrence) a inclus 3360 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II/III, ménopausées ou pas. Elles ont été randomisées pour recevoir le traitement adjuvant standard avec ou sans le zoledronate à la dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 2,5 ans. Le zoledronate a réduit le risque de développement des métastases osseuses comme premier événement (HR 0,78, IC à 95% 0,63-0,96 ; p = 0,020) et à tout moment pendant le suivi (0,81, 0,68-0,97 ; p = 0,022). Cependant, la survie sans maladie invasive (SSMI) n'a été améliorée que chez les patientes ménopausées depuis plus de 5 ans au début de l'essai (n = 1041 ; HR 0,77, IC à 95% 0,63-0,96). Une réduction statistiquement significative de 29 % du risque de décès a été notée (p=0,017). Ce gain en SG n'a pas été retrouvé chez les patientes non ménopausées [27].

Dans l'étude ZO-FAST, l'analyse à 5 ans a montré une diminution de 34 % du risque relatif de récurrence et de décès (HR 0,66, p=0,0375), soit une différence absolue de 3,6 % en faveur du traitement d'emblée par zoledronate (91,9 % vs 88,3 %). En termes de SG à 5 ans, la différence n'était pas significative (95,2 % vs 93,9 %) [28].

La méta analyse de l'EBCTCG [29] a porté sur 26 essais avec 18 766 patientes. La plupart d'entre elles ont reçu du clodronate ou du zoledronate pendant 2 à 5 ans. Pour les patientes non ménopausées, le traitement n'a eu aucun effet anti tumoral. En revanche, chez les 11 767 femmes ménopausées (ménopause naturelle ou induite en début de traitement), les bisphosphonates ont permis une réduction

significative du taux de récurrence (RR 0,86, IC à 95% 0,78–0,94; 2p = 0,002), une réduction du taux de récurrence à distance (0,82, 0,74–0,92; 2p = 0,0003), une réduction du taux de récurrence osseuse (0,72, 0,60–0,86; 2p = 0,0002) et également une réduction du taux de mortalité par cancer du sein (0,82, 0,73–0,93; 2p = 0,002).

Sur la base des résultats des différentes études confirmant l'effet anti tumoral des bisphosphonates, en particulier le clodronate et le zoledronate, en 2016, un groupe d'experts a établi un consensus recommandant l'utilisation des bisphosphonates en adjuvant chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein, que la ménopause soit naturelle ou induite par les analogues de la LHRH, notamment chez les patientes à haut risque ou intermédiaire de récurrence. Le bisphosphonate peut être le clodronate oral à la dose de 1600 mg/jour ou le zoledronate à la dose de 4 mg tous les 6 mois, pour une durée de 3 à 5 ans. Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D, et informées des bénéfices et des risques liés au traitement [30].

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'European Society of Medical Oncology (ESMO) recommandent également l'utilisation des bisphosphonates en adjuvant chez les patientes ménopausées (naturelle ou induite par analogues de la LH-RH) qui reçoivent un traitement adjuvant systémique. Les bisphosphonates préférés sont le zoledronate tous les 6 mois pendant 5 ans, ou le clodronate oral quotidien pendant 3 ans. [31,32].

CONCLUSION

Les bisphosphonates sont utilisés depuis quelques années pour la prévention de la perte osseuse. Leur effet anti tumoral a également été démontré. En effet, le zoledronate et le clodronate réduisent le risque d'apparition de métastases osseuses et prolongent la survie chez les patientes ménopausées (ménopause naturelle ou induite) en situation adjuvante. Cette indication des bisphosphonates est actuellement reconnue. La décision de traitement doit être prise avec les patientes, en prenant compte le risque de rechute ainsi que les avantages et les effets secondaires des bisphosphonates.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Coleman R, Gnant M, Morgan G, Clézardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(14):1059–1067. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs263>. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22752060.
- Clézardin P. Bisphosphonates' antitumor activity: an unravelled side of a multifaceted drug class. *Bone*. 2011;48(1):71–9. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.016. PMID: 20655399.
- Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet*. 2015;386(10001):1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1. Epub 2015 Jul 23.
- Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res*. 2006 Aug;21(8):1215–23. doi: 10.1359/jbmr.060508. PMID: 16869719.
- Hadji. P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(1):73–82. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.07.013>. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18757208.
- The anastrozole, tamoxifen alone, or in combination (ATAC) trialists' group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer. 100 months analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):45–53. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6. PMID: 18083636.
- Perz EA & al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 years with adjuvant tamoxifen: Companion study to NCCN CTG MA 17. *J Clin Oncol* 2006; 1;24(22):3629–35. doi: 10.1200/JCO.2005.05.4882. Epub 2006 Jul 5. PMID: 16822845.
- Lonning PE & al. Effects of exemestane for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Aug 1;23(22):5126–37. doi: 10.1200/JCO.2005.07.097. Epub 2005 Jun 27. PMID: 15983390.
- Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR et al (2010). Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risodronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010 Feb 20;28(6):967–75. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5902. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20065185.
- Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E & al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risodronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res*. 2010;12(2):R24. doi: 10.1186/bcr2565. Epub 2010 Apr 16. PMID: 20398352; PMCID: PMC2879572.
- Rhee Y., Song K., Park S. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil(R)) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Endocr. J*. 2013;60(2):167–72. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0283. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23064476.
- Lomax A.J., Yee Yap S., White K. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with alendronate in postmenopausal women: the BATMAN Trial. *J. Bone Oncol*. 2013 Aug 15;2(4):145–53. doi: 10.1016/j.jbo.2013.08.001. PMID: 26909285; PMCID: PMC4723379.
- Lester J.E., Dodwell D., Purohit O.P. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 2008 Oct 1;14(19):6336–42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5101. PMID: 18829518.
- Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):820–8. doi: 10.1200/JCO.2005.02.7102. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17159195.
- Brufsky AM, Harker WG & al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1192–201. doi: 10.1002/cncr.26313. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21987386.
- Coleman R, De Boer R & al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):398–405. doi: 10.1093/annonc/nds277. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23047045.
- Hadji P & al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017 Mar 23;7:1–12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.001. PMID: 28413771; PMCID: PMC5384888.
- Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2008 Aug;34(5):453–75. doi:10.1016/j.ctrv.2008.02.004. PMID: 18423992.
- Powles T, Paterson A, McCloskey E et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res* 2006; 8 (2): R13 doi: 10.1186/bcr1384. PMCID: PMC1557723. PMID: 16542503
- Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2008 Dec;19(12):2007–11. doi: 10.1093/annonc/mdn429. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18664560; PMCID: PMC2733118.

21. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):734-42. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70226-7. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22704583; PMCID: PMC4970583.
22. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, Blomqvist C. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2004;43(7):650-6. doi: 10.1080/02841860410032885. PMID: 15545185.
23. Von Minckwitz G, Mobus V, Schneeweiss A et al. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 1;31(28):3531-9. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2167. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980081.
24. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):679-91. doi: 10.1056/NEJMoa0806285. PMID: 19213681.
25. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H & al. on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):631-641. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70122-X. Epub 2011 Jun 5. PMID: 21641868.
26. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):313-20. doi: 10.1093/annonc/mdu544. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25403582.
27. Coleman R, Cameron D, Dodwell D et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):997-1006. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70302-X. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25035292.
28. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer.* 2008 Mar 1;112(5):1001-10. doi: 10.1002/cncr.23259. PMID: 18205185.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-1361. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
30. Hadji P, Coleman RE, Wilson C & al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Annals of Oncology.* 2016 Mar;27(3):379-90. doi: 10.1093/annonc/mdv617. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26681681.
31. Sukhbinder Dhesy Thind & 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. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 20;35(18):2062-2081. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7257. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28618241.
32. Curigliano G, Burstein HJ & al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1700-1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2153. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Jan 9; Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Jul;30(7):1181. PMID: 28838210; PMCID: PMC6246241.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net