

# BULLETIN 2

*Editorial* : par Pierre Haehnel

*Dossier* : Tamoxifène dans la prévention des cancers du sein

*Dossier* : Synthèse de la SFSPM

*Note d'information* : A propos des Résultats de l'essai thérapeutique du NSABP pour la prévention des cancers du sein

## **Editorial**

L'actualité de l'été 1998 a rappelé la grande fragilité du système de protection sociale dans notre pays.

L'Assurance Maladie, dans son fonctionnement actuel, fondé sur le principe de la solidarité nationale est en train de vivre ses derniers instants. Si la solidarité prévaut toujours en matière de cotisations, il n'en est plus de même pour les prestations.

Une (r)évolution est donc nécessaire et elle entraînera une modification substantielle de l'exercice médical. En effet, il n'est pas pensable de réformer le système sans parler de l'évaluation des pratiques, de la formation médicale continue, de la régulation des flux et de l'habilitation des médecins.

Tous ces concepts abstraits devront être mis en œuvre avec le concours, si possible, de la profession. Et qui dans la profession, hormis les Sociétés Savantes, pourrait mener à bien cette évolution culturelle ?

Une enquête récente menée par l'ANDEM a montré une grande disparité quant à la perception de leurs missions par les différentes sociétés. Nous n'avons pas encore en France, acquis la nécessaire conscience de l'importance de ces structures qui, dans les pays anglo-saxons, avec les collègues, cogèrent la profession.

Je forme le souhait que la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, que nous avons souhaitée pluridisciplinaire dès son origine, prenne toute sa place dans la formation des médecins sénologues – et le Bulletin d'aujourd'hui en est un témoignage – et réussisse au delà de différends d'ordre catégoriel ou personnel, à s'ériger en Société Savante responsable, écoutée et respectée.

## **Dossier : Tamoxifène dans la prévention des cancers du sein – Rappel de la position de la SFSPM – A. Bremond – Lyon**

En 1993, il était proposé à la communauté médicale française de participer à un essai de prévention du cancer du sein par le tamoxifène. Cet essai était piloté par le Royaume Uni. La Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire donnait un avis défavorable à l'inclusion de femmes saines dans cet essai. A la même période un essai italien était en préparation. Il ne concernait que des patientes hystérectomisées pour éviter le risque de cancer de l'endomètre. Aux USA un essai de prévention appelé Breast Cancer Prevention Trial avait commencé depuis le mois d'avril 1992. Ce sont les résultats de cette dernière étude qui motivent une nouvelle analyse des faits et des propositions de la part de notre Société.

Dans l'espace forcément limité de ce bulletin nous rappelons notre prise de position en décembre 1993. Nous présentons ensuite le résumé des données disponibles par P. Roy, puis P. Kerbrat, M. Namer, P.M. Martin commentent les résultats de cet essai. Enfin le Président de notre Société, L. Piana propose une synthèse de ces faits et points de vue.

### **Position de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire en Décembre 1993 et mars 1994**

La Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire souhaite voir se développer des méthodes de prévention primaire du cancer du sein. Il lui apparaît cependant que le tamoxifène n'est pas le moyen le plus approprié à ce but. En effet, face aux

incertitudes sur ses bénéfices potentiels, ses risques actuellement démontrés rendent son utilisation chez des femmes indemnes de cancer du sein injustifiée. Il serait possible d'envisager de l'utiliser chez les femmes ménopausées porteuses d'anomalies mammaires avérées (hyperplasies atypiques, néoplasies lobulaires in situ par exemple).

En conséquence le Conseil d'Administration de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, réuni à Paris le quinze décembre mille neuf cent quatre-vingt-treize et à Lille le dix huit mars mille neuf cent quatre-vingt-quatorze donne un avis défavorable à la mise en place de l'essai de prévention du cancer du sein par le tamoxifène proposé actuellement à la communauté médicale française.

### **Aspects méthodologiques – P. Roy. – Lyon**

Les résultats de trois essais de prévention du cancer du sein par le Tamoxifène sont résumés et commentés.

Essai de prévention du NSABP. Breast Cancer Prevention Trial (BCPT, NSABP-P1) (1)

Essai randomisé contrôlé en double aveugle de prévention du cancer du sein chez les femmes à risque accru comparant un traitement par tamoxifène (20 mg/jour durant 5 ans) à un placebo.

#### *Critères d'éligibilité :*

Etaient éligibles les femmes > 60 ans ou les femmes âgées de 35 à 59 ans ayant un risque estimé de cancer du sein à 5 ans au moins équivalent à celui d'une femme de 60 ans. Le calcul de ce risque prenait alors en compte : -les antécédents familiaux de cancer du sein (nombre de parents du 1er degré atteints), -les antécédents gynécologiques (absence d'enfant, âge au premier accouchement, l'âge des premières règles), -les antécédents de biopsies mammaires (en particulier lorsque celles-ci rapportaient une histologie d'hyperplasie atypique), les antécédents de carcinome lobulaire in situ. Etaient inéligibles les femmes à risque élevé de thrombose veineuse, celles sous traitement hormonal substitutif ou sous contraception orale, les femmes enceintes ou envisageant une grossesse. Plus d'un tiers (37%) des femmes avaient subi une hystérectomie avant leur sélection. Un examen de dépistage du cancer de l'utérus était requis avant randomisation.

#### *Suivi :*

L'évaluation était effectuée à 3 et 6 mois, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuellement (2), le détail des évaluations n'étant pas fourni par le rapport préliminaire du NCI (1). Un dépistage annuel du cancer de l'utérus était systématiquement proposé.

Stratification : L'allocation aléatoire (randomisation) était effectuée après stratification sur l'âge, la race, les antécédents de carcinome lobulaire in situ, le risque de cancer du sein.

#### *Résultats :*

13388 femmes ont été recrutées dans plus de 300 centres des Etats Unis d'Amérique et du Canada entre avril 1992 et septembre 1997. Environ 40% d'entre elles avaient de 35 à 49 ans, 30% de 50 à 59 ans, 30% ayant 60 ans et plus. Le suivi moyen était d'environ 4 ans (57% des patientes étant suivies au moins 4 ans). Le tamoxifène était associé à un nombre inférieur de cancers invasifs (85 versus 154 cas), de cancers canaux non invasifs (31 versus 59 cas), et de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (47 versus 71). Huit femmes sont décédées d'un cancer du sein (3 tamoxifène versus 5 placebo). Davantage d'effets indésirables graves étaient observés dans le bras tamoxifène. Il s'agissait de cancers du corps de l'endomètre (33 versus 14) dont un cas mortel dans le bras placebo, et de complications vasculaires (99 versus 70) comprenant : des embolies pulmonaires (17 versus 6) dont 2 cas mortels dans le bras tamoxifène, et des thromboses veineuses profondes (30 versus 19). L'excès d'effets indésirables graves semble limité aux femmes d'âge > 50 ans. L'effet du tamoxifène chez les femmes ayant l'une des altérations BRCA1 ou BRCA2 devrait faire l'objet d'une analyse ultérieure.

### **Analyse intermédiaire de l'essai de prévention du Royal Marsden Hospital (3)**

Analyse intermédiaire programmée d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle de prévention du cancer du sein chez les femmes à risque accru comparant un traitement par tamoxifène (20 mg/jour durant 8 ans) à un placebo.

#### *Critères d'éligibilité :*

Etaient éligibles les femmes de 30 à 70 ans, sans évidence de cancer du sein, à risque élevé de cancer du sein à cause de leurs antécédents familiaux. Etaient éligibles les femmes ayant : une parente du premier degré de moins de 50 ans avec un cancer du sein, ou une parente du premier degré avec un cancer bilatéral, ou une parente du premier degré avec un cancer du sein et une

autre parente du premier ou du second degré atteinte. Les femmes associant des antécédents de biopsie bénigne et une parente du premier degré atteinte étaient également éligibles. Étaient inéligibles les femmes ayant des antécédents de cancer, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, les femmes non ménopausées envisageant une grossesse ou sous contraception orale, ainsi que celles ayant présenté des antécédents de carcinome canalaire in situ. Les femmes ménopausées sous traitement substitutif hormonal étaient éligibles. Lorsqu'il était indiqué, un traitement hormonal substitutif pouvait être débuté en cours d'étude.

*Suivi :*

semestriel (examen clinique et recherche d'une toxicité aiguë) et annuel (mammographie). Une analyse de la compliance était également effectuée.

*Résultats :*

2494 femmes ont été recrutées entre octobre 1986 et avril 1996, et 2471 ont été analysées (1238 dans le bras tamoxifène et 1233 dans le bras placebo). Les femmes de moins de 50 ans représentaient 61% des inclusions, l'âge médian était de 47 ans. Le suivi médian était de 70 mois dans les 2 bras. Le nombre de cancers du sein ne différait pas significativement entre les 2 groupes (36 dans le bras placebo, 34 cancers dans le bras tamoxifène, [RR = 1.06, IC 95% 0.7 – 1.7, p=0.8] dont 4 cancers canaux in situ dans chaque bras). Parmi les 1033 femmes (42%) ne prenant plus de comprimés, 136 femmes avaient terminé 8 ans de prise, et 877 avaient arrêté prématurément leur traitement dont 496 en raison d'effets secondaires (320 tamoxifène et 176 placebo, p<0.0005). La fréquence des cancers de l'endomètre (4 tamoxifène versus 1 placebo), des embolies pulmonaires (3 tamoxifène versus 1 placebo) ou des thromboses veineuses profondes (4 tamoxifène versus 2 placebo) ne différait pas significativement entre les 2 bras.

***Analyse précoce de l'essai de prévention italien (4)***

Analyse précoce d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle de prévention du cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie comparant un traitement par tamoxifène (20 mg/jour durant 5 ans) à un placebo. Le recrutement de cette étude a été arrêté en raison du nombre important de femmes ayant arrêté leur traitement (1422 femmes ont interrompu leur traitement, dont 754 la première année) et des effets secondaires du tamoxifène.

*Critères d'éligibilité :*

Étaient éligibles les femmes âgées de 35 à 70 ans ayant subi une hystérectomie de motif non-carcinologique. N'étaient pas éligibles les femmes : atteintes de pathologie grave, ayant des antécédents cardio-vasculaires, atteintes d'une endométriose, chez lesquelles avait été suspectée ou prouvée une thrombose veineuse profonde.

*Suivi :*

Examen clinique, étude de la toxicité et de la compliance semestrielle, mammographie annuelle.

*Résultats :*

5408 femmes recrutées dans 55 centres ont été randomisées entre octobre 1992 et juillet 1997 (2700 dans le bras tamoxifène, 2708 dans le bras placebo). Environ 38% d'entre elles avaient de 35 à 49 ans, 50% de 50 à 59 ans, 12% avaient 60 ans et plus, l'âge médian étant de 51 ans. Le suivi médian était de 46 mois. Au moment de l'analyse, 149 femmes avaient terminé 5 ans de prise de comprimés, 3837 femmes étaient sous intervention, et 1422 femmes ne participaient plus à l'étude (1027 ne souhaitaient plus y participer). À l'inclusion, 976 femmes avaient au moins une parente du premier degré atteinte, 132 femmes 2 parentes atteintes, et 16 femmes 3 parentes atteintes. Dans la plupart des cas (98.3%) une hystérectomie était réalisée, associée à une ovariectomie bilatérale (48.3%) ou unilatérale (18.6%), ou avec conservation ovarienne (26.3%). Le nombre de cancers du sein ne différait pas significativement entre les 2 groupes (19 cancers dans le bras tamoxifène, 22 dans le bras placebo, p=0.6358). Parmi ces 41 cas, 29 cas étaient détectés par la mammographie et l'examen clinique, 11 cas non palpables étaient détectés par la seule mammographie. Dans une analyse (non initialement programmée) du sous-groupe des femmes sous traitement hormonal substitutif lors de la randomisation ou ultérieurement, 8 cancers du sein étaient enregistrés chez les 362 femmes du bras tamoxifène, et un seul chez les 390 femmes du bras placebo (p=0.0216, test du log-rank). Parmi les 15 décès observés (9 dans le bras placebo et 6 dans le bras tamoxifène), aucun décès par cancer du sein n'a été enregistré. Dix-huit femmes du bras placebo et 38 du bras tamoxifène (p=0.0053) ont présenté un total de 64 accidents thrombo-emboliques (phlébite superficielle, thrombose veineuse profonde, embolie ou combinaison), dont deux embolies pulmonaires (une dans chaque bras) et neuf thromboses veineuses

profondes (6 tamoxifène et 3 placebo). Quatorze accidents vasculaires cérébraux ischémiques étaient enregistrés (5 dans le bras tamoxifène et 9 dans le bras placebo,  $p=0.27$ ).

## **Discussion**

Les femmes sélectionnées étaient en situation de dépistage

Le suivi actif du critère de jugement principal retenu dans ces 3 essais entraîne la réalisation régulière et fréquente d'un examen clinique et d'une mammographie. La question posée est donc celle de l'effet du tamoxifène sur la fréquence des cancers dépistés ou survenus durant l'intervalle séparant deux examens. La proportion de cas prévalents en phase pré-clinique peut dépendre à la fois du temps de participation à l'essai et du niveau antérieur d'exposition au dépistage (de masse ou individuel). Dans l'étude italienne, 11 cas sur 41 ne sont détectables que par la mammographie. Lors de la mise en place des programmes de dépistage de masse du cancer du sein, la proportion des cancers in situ peut devenir importante (5). Les proportions de cancers non invasifs étaient de 27% (90/329) dans l'étude du NSABP, 11% (8/70) dans l'étude du Royal Marsden Hospital, et 10% (4/41) dans l'étude italienne.

Les femmes sélectionnées n'étaient pas au même niveau de risque

Pritchard (6) a estimé les taux d'incidence du cancer du sein dans les 3 essais. Dans les bras tamoxifène et placebo, ces taux (donnés pour 1000 femmes et par an) étaient respectivement de 3.6 et 6.6 (NSABP-P1), 4.7 et 5.0 (essai britannique), 2.1 et 2.3 (essai italien). Veronesi et al. ont caractérisé les femmes incluses dans leur étude comme étant à risque normal ou faible de cancer du sein (4). Les taux d'incidence de l'étude italienne restent néanmoins plus élevés que ceux fournis par les registres de population : L'application des estimations des taux d'incidence spécifiques par classe d'âge du cancer du sein en Italie centrés sur l'année 1990 (5) à la population des femmes de l'étude italienne fournit une incidence attendue de 1.6 pour 1000 et par an dans la population de l'essai (voir note).

### *Suivi des patientes incluses dans ces essais*

Les résultats de l'analyse intermédiaire effectuée ont conduit à arrêter l'essai NSABP-P1 après un suivi moyen d'environ 4 ans (1), alors qu'une diminution de l'incidence du cancer du sein invasif de 45% était observée. L'une des questions posées est celle de l'éventuelle persistance des résultats (bénéfiques ou indésirables) observés pour un suivi plus important des femmes sélectionnées. Avec un suivi plus important, la méta-analyse réalisée par l'équipe d'Oxford (8) retrouvait une baisse de l'incidence du cancer du sein controlatéral des femmes du bras tamoxifène-5-ans (47%) comparable à celle observée dans l'essai NSABP-P1. Cette méta-analyse rapportait 124 cancers de l'endomètre à l'origine de 32 décès. Le risque de cancer de l'endomètre du bras tamoxifène-5-ans était 4 fois celui du bras placebo. L'excès de décès par cancer de l'endomètre à 10 ans des femmes randomisées dans un bras tamoxifène (1 an, 2 ans ou 5 ans) était estimé à environ 1 ou 2 pour 1000 (correspondant à un excès de mortalité annuelle d'environ 0.2 pour 1000 et par an), les données ne permettant pas une estimation précise de cet excès en fonction de la durée de prise de tamoxifène. La mortalité du cancer du corps utérin n'est pas nulle. En Europe, la survie relative à 8 ans du cancer du corps de l'utérus, pour la période 1983-85, est estimée à 70% (9).

### *Choix du critère de jugement principal*

Si l'incidence est le critère de jugement retenu, l'étude du NSABP répond indiscutablement à la question. La diminution de 45% de l'incidence du cancer du sein observée dans l'essai de chimio-prévention du NSABP (1), et la baisse de mortalité de 25% associée au traitement adjuvant par tamoxifène chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade peu avancé (8) ne permettent pas d'anticiper la diminution de la mortalité par cancer du sein attendue chez les femmes sous tamoxifène, puisque le pronostic des cancers du sein apparus sous tamoxifène n'est pas connu (10). La détection d'une différence de mortalité entre les bras tamoxifène et placebo nécessiterait un suivi prolongé. Un tel suivi permettrait l'étude des complications tardives et la quantification des investigations et interventions réalisées.

1. Aux adresses Internet suivantes

[http://www.nsabp.pitt.edu/PR\\_040698.htm](http://www.nsabp.pitt.edu/PR_040698.htm) (connexion le 30/07/98)

<http://rex.nci.nih.gov/massmedia/backgrounders/prevtrialBG.htm> (connexion le 31/08/98)

2. Ganz PA, Day R, Ware JE Jr, Redmond C, Fisher B. Base-line quality-of-life assessment in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; 87 : 1372-82.

3. Powles T, Eccles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*, 1998; 352 : 98-101.

4. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, and Boyle P. On behalf of the Italian Tamoxifen Prevention Study. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet*, 1998; 352 : 93-97.

5. Van Dongen JA, Harris JR, Peterse JL, Fentiman IS, Holland R, Salvadore B, Stewart HJ. In situ breast cancer : the EORTC Consensus meeting. *Lancet*, 1989; 2 : 25-27.

6. Pritchard KI, Comment: Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer ? *Lancet* 1998; 352(9122) : 80-81.

7. Ferlay J, Black RJ, Pisani P, Valdivieso MT, Parkin DM. EUCAN90: Cancer in the European Union. Lyon: IARC CancerBase N°1. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 1996.

8. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998; 351 : 1451-67.

9. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, and Estève J. Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare study. IARC Scientific Publication N°132. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 1995.

10. Bruzzi P. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. Important questions remain unanswered, and existing trial should continue. *British Medical Journal*, 1998; 316 : 1181-2.

## COMMENTAIRES

P. Kerbrat – Rennes

Un certain nombre d'arguments conduisent à mon avis à considérer favorablement les résultats de l'essai du NSABP :

– La qualité de l'équipe qui l'a mené : il s'agit d'un très grand essai incluant de nombreuses patientes, dans le cadre d'une étude prospective menée par le NSABP, groupe ayant mené précédemment de très nombreuses études de qualité, récemment vérifiées. De plus ces résultats ont apparemment été contrôlés par le NCI et annoncés conjointement avec cet organisme. La qualité des données présentées est donc indiscutable.

– Les résultats obtenus :

\* une diminution d'incidence des cancers du sein d'environ 45%. Cela rejoint les données les plus récentes de la méta-analyse d'Oxford. Ce bénéfice ne constitue donc pas une surprise.

\* les effets secondaires, soit toxiques (accidents thrombo-emboliques, cancer de l'endomètre) soit bénéfiques (bénéfice osseux) correspondent à ceux qui étaient attendus.

Il paraît peu probable que le bénéfice observé soit temporaire, et qu'à l'arrêt du traitement l'on voie apparaître des cancers du sein en plus grand nombre dans le bras Tamoxifène. Cela n'a jamais été le cas dans les essais de traitement adjuvant (cancers controlatéraux). Même si cela devait arriver, il est peut-être préférable de pouvoir offrir à cette population 5 ans de plus sans cancer du sein. Rien ne permet de préjuger actuellement des résultats sur la survie à long terme et il est peu probable que cet essai permette de répondre clairement à la question compte-tenu de la publication des résultats préliminaires. On ne peut donc actuellement apprécier exactement le bénéfice « préventif » de ce traitement.

Il n'y a pas d'effet toxique important chez les femmes en pré-ménopause, contrairement à ce qui était craint initialement et ce qui avait conduit plusieurs associations scientifiques françaises à refuser la participation aux essais. Il faut remarquer cependant que le délai d'observation est très court et que certains cancers de l'endomètre n'ont pas encore eu le temps d'apparaître chez les plus jeunes de ces femmes.

Les résultats de l'essai du NSABP sont confortés par l'étude MORE également présentée lors du récent congrès de l'ASCO. Le but de cette étude n'était pas d'évaluer la diminution des cancers du sein mais les bénéfices apportés par un autre traitement anti-estrogène, le Raloxifène, sur la réduction des fractures vertébrales. Cet essai regroupe plus de 7700 patientes, dont plus de 5100 ont reçu du Raloxifène : le risque relatif de cancer du sein dans la population traitée est de 0,26 (0,13 – 0,52)

Enfin la parution dans le Lancet de 2 essais (anglais et italien) apportant des données discordantes ne constitue pas un élément permettant de négliger les données du NSABP. Pour K. PRITCHARD « les résultats du NSABP semblent robustes ». On peut expliquer les discordances avec les deux essais récemment publiés soit par une plus faible compliance, soit par une sélection différente des patientes.

Pour toutes ces raisons je suis favorable à la poursuite des essais et à la participation des équipes françaises aux études à venir afin de répondre aux multiples questions encore en suspens (type de médicaments, dose, durée, sélection différente des populations...)

## COMMENTAIRES

M. Namer – Nice

L'analyse comparative de ces 3 essais montre que les résultats sont disparates et peuvent apparaître contradictoires. Leur analyse montre des différences qui peuvent expliquer ces contradictions.

- Les essais anglais et italiens ont des dimensions modestes et leur puissance statistique ne permet pas de remettre en question les résultats du groupe NSABP.
- La compliance de l'essai italien est assez préoccupante : 26% des femmes ont interrompu leur traitement la première année. Quand on ne prend en compte que celles qui ont pris leur médication pendant plus d'une année, la prise de tamoxifène est responsable d'un bénéfice à la limite de la significativité ( $p=0,16$ ).
- La répartition de l'âge est aussi différente. Bien que les bénéfices ne sont pas significativement différents suivant l'âge, il existe une tendance à une plus grande efficacité pour les femmes plus jeunes.
- Les essais anglais et italien incluent les femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause alors que l'essai du Nsabp les exclut.
- Dans l'essai anglais la prise de tamoxifène était de 8 ans. Il est possible que cette durée plus prolongée puisse faire perdre une partie du bénéfice attendu ainsi que les résultats de l'utilisation du Tamoxifène en traitement adjuvant le suggèrent (NSABP B14).

## COMMENTAIRES

Arguments à prendre en compte dans une décision de santé publique

L'utilisation du Tamoxifène en « prévention du cancer du sein » telle qu'elle est effectuée dans l'essai NSABP répond aux buts affichés mais présente des risques pour des sujets susceptibles de développer un cancer comme pour les sujets non susceptibles. Cet essai va à l'encontre de tout ce que l'on sait de l'histoire naturelle du cancer du sein et qui a servi de base à la mise en place et au succès des traitements hormonaux du cancer du sein.

– Si la prévention du cancer du sein s'adresse en priorité aux sujets définis à risque chez lesquels le cancer pourrait débiter avant 30-40 ans, une prévention réelle devrait être initiée dès avant 30 ans.

Le mode de prévention le plus souhaitable est la suppression des sources d'estrogènes. Le Tamoxifène s'oppose à l'activité des estrogènes sur la prolifération des cellules épithéliales mammaires, mais, par ailleurs, il augmente la production ovarienne des estrogènes avant la ménopause. C'est pour cette raison qu'il n'est pas efficace dans le traitement du cancer du sein avant la ménopause lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire est encore réactif aux triphényls\* (\*La famille des triphényls dont fait partie le TAM comporte de puissants inducteurs de l'ovulation). Comment peut-on, dans ces conditions, le proposer en prévention? Cela signifie que les sujets à risque de cette tranche d'âge (environ 3%) ne seront pas définitivement protégés et que les autres (97%) auront leur vie perturbée, sans bénéfice.

– Chez les femmes ménopausées, le Tamoxifène ne modifie pas la production d'estrogènes qui est, à cet âge, exclusivement extragonadale.

– Cependant, le Tamoxifène est une molécule très complexe qui possède des propriétés ambivalentes antagonistes et agonistes en fonction des tissus et de leur environnement (Estrogens, Progestins and their antagonists. Hormones in Health and Disease E.J. Pavlik ed. Birkhäuser Boston, 1996, vol 1 Health issues, vol 2 Functions and mechanisms of action; Tamoxifen. Beyond the antiestrogen J.A. Kellen ed., Birkhäuser Boston 1996)

La réponse au traitement peut varier au cours du cycle témoignant de variations de la sensibilité au Tamoxifène en liaison avec le statut hormonal et endocrinien (Sasco AJ. Lancet, 1996, 347 : 761. Sasco AJ. et coll. Epidemiology 1996, 7 : 9-13).

Rappelons que cette molécule a été reconnue carcinogénétique (International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some pharmaceutical drugs. IARC Monograph vol 66, Lyon 1996)

Par ailleurs, les restrictions que nous avons émises et qui ont été exposées dans les quatre points de réserve de la SFSPM (Note d'information de la SFSPM de juillet 1998) font que notre position est plus proche de celle énoncée par Trevor Powles (Royal Marsden Hospital, Sutton, UK, Lancet, 1998, 351: 1107) que de celle de Bernard Fisher (Directeur du NSABP).

En effet, le bénéfice annoncé comme « prévention » par le Directeur du NSABP n'a pas fait la preuve qu'il s'agit d'une réelle prévention avec persistance d'une réduction à long terme de décès par cancer. Il peut s'agir seulement d'un retard à l'émergence de cancers infracliniques consécutif au traitement. Le bénéfice annoncé concerne, à 5 ans, 1 femme sur 100 traitées pour une réduction des cancers diagnostiqués d'environ 40 % par rapport à la population témoin.

Qu'il s'agisse d'un retard ou d'une réelle prévention, la confirmation de l'importance des effets secondaires majeurs induits par le traitement (cancer utérin, embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes) qui concernent 1 femme pour 200 traitées doit être pris en considération avant de définir à la fois la population « à risque » susceptible de bénéficier de ce traitement et sa durée optimale. Dans le cadre du risque génétique, il convient de noter le travail de Osin et coll (Osin P. et coll, Lancet 1998, 351: 1487) qui ont étudié le statut hormonal des cancers apparus chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ou BRCA2 et montrent que ces cancers ne présentent pas des caractéristiques de réponse au Tamoxifène. Les auteurs attirent l'attention sur l'importance de confirmer cette hypothèse (Breast Cancer Linkage Consortium, Lancet, 1997, 349 : 1505-1510; Johansson OT. et coll. Eur. J. Cancer, 1997, 33 : 362-371; Crook T. et coll. Lancet, 1997, 350 : 638-639; Gretarsdottir S. et coll. Cancer Res., 1998, 58 : 859-862)

Enfin, deux points demeurent prioritaires avant de généraliser ce type d'essai ou d'indication, à savoir :

– le pronostic des cancers émergeant sous traitement « préventif », ce qui représente à 5 ans dans le NSABP 85 cancers invasifs, qui doit être comparé au pronostic de 154 cancers apparus dans le groupe non traité. Il est nécessaire de savoir si ce traitement n'entraînerait pas la sélection de formes moins sensibles aux thérapeutiques habituelles.

– les conséquences éventuelles à long terme sur le plan de la génotoxicité humaine en liaison avec l'utilisation du tamoxifène chez les femmes jeunes.

Ces deux points demandent un suivi à long terme, ce qui n'est plus possible dans le cadre de l'essai NSABP arrêté prématurément.

Avant de prendre des décisions sur l'utilisation à très grande échelle d'une chimioprévention administrée à une population saine, on est en droit de se poser la question en termes de santé publique du rapport coût/efficacité\*.

\* Un calcul d'évaluation du coût a été réalisé à partir des données du NSABP. En 1998, selon les résultats du NSABP: pour 6900 femmes traitées 5 ans, on obtient un différentiel diagnostique de 1%. Sur la base de ces résultats, il faudrait donc plus de 4000 mois de traitement pharmacologique pour un différentiel diagnostique de 1 cas (ce qui est présenté dans l'essai comme la prévention d'un cancer sous traitement de 5ans).

Le prix d'une telle «prévention» correspond dans les conditions économiques du NSABP à 350 000 dollars US soit environ 2 millions de francs par cancer «évité».

Ce coût n'inclut pas le prix de la surveillance ni celui du traitement des complications.

## **Dossier : Synthèse de la SFSPM**

### ***Le Tamoxifène dans la prévention du cancer du sein – Lucien Piana***

Les résultats préliminaires du «Breast Cancer Prevention Trial» (BCPT, NSA BP-P1), du «Royal Marsden Hospital Randomized Prevention Trial» (T. Powles et al) et de l'essai italien (U. Veronesi) ont été analysés par plusieurs Membres du Conseil Scientifique de la S.F.S.P.M.. Leur avis, en ce qui concerne la justification de ces essais et le bénéfice potentiel pour les femmes à risque, sont quelque peu différents.

Nous constatons qu'aucun de ces essais ne procure des résultats exploitables sur la mortalité mais seulement sur l'incidence des cancers du sein dans une période moyenne de suivi de 42 mois (NSABP), de 70 mois (Royal Marsden H) et de 46 mois (U. Veronesi).

Les résultats en apparence discordants du NSABP et des 2 essais européens sur l'incidence des cancers du sein sont en partie expliqués par la disparité des populations et par la différence de durée des suivis.

Nous retiendrons pour l'essentiel les informations suivantes :

– Le Tamoxifène (TAM) a réduit de 45 % l'incidence des cancers du sein dans une population à risques épidémiologiques divers, au cours d'une période moyenne de suivi de 3,5 ans (NSABP).

– Dans l'essai anglais, le TAM n'a pas démontré d'effet significatif sur l'incidence des cancers du sein dans une population plus jeune, surtout sélectionnée par le risque familial, avec un suivi moyen de près de 6 ans. Il faut toutefois noter que la puissance de cette étude est plus faible que celle du NSABP.

– Les effets toxiques mineurs, les accidents thrombo-emboliques et les cancers de l'endomètre ont une fréquence accrue dans la population traitée.

La S.F.S.P.M étudiera avec intérêt les résultats ultérieurs des 2 essais européens (T. Powles\* et U. Veronesi), et de l'essai en cours de l'«International Breast Cancer Intervention Study» (IBIS). \* Etude préliminaire de l'essai IBIS

A ce jour la SFSPM déconseille l'utilisation en pratique clinique du TAM chez les femmes non atteintes de cancer du sein.



– Une Autorisation de Mise sur le Marché du TAM dans un but préventif paraîtrait actuellement prématurée. L'autorisation devrait comporter des études d'évaluation et recommander le consentement éclairé des patientes.

– Il serait licite d'initier des essais de chimioprévention sur des populations très sélectionnées, permettant de connaître l'effet sur l'incidence et sur la mortalité, avec une évaluation rigoureuse des effets secondaires et du coût économique incluant les dépenses induites par la surveillance et par le dépistage et le traitement des complications.

## **Note d'Information**

### **A propos des Résultats de l'essai thérapeutique du NSABP pour la prévention des cancers du sein**

A la suite de l'essai de chimio-prévention des cancers du sein par le TAMOXIFENE (TAM) initié par le NSABP en 1992, certaines équipes cancérologiques françaises avaient été sollicitées en 1994 pour organiser un essai européen avec des équipes du Royaume Uni et d'Italie.

A cette époque, la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM) avait donné un avis défavorable sous tendu par plusieurs arguments :

- Le potentiel carcinogène du TAM en particulier sur l'endomètre.
- Le développement probable d'une résistance au TAM.
- La toxicité par médiation hormonale.
- La toxicité thrombo-embolique.

Les équipes françaises n'ont pas participé aux essais européens.

. L'essai américain débuté en 1992 (TAM : 20 mg par jour versus placebo) s'adressait à toutes les femmes de plus de 60 ans ou aux femmes de plus de 35 ans avec un ou plusieurs facteurs de risque épidémiologique de cancer du sein. Ces conditions concerneraient 21 % des femmes occidentales soit 29 millions aux Etats-Unis et près de 6 millions en France.

Les premiers résultats sur 13.388 femmes, avec une durée moyenne de suivi de 4 ans, ont été jugés assez démonstratifs pour être présentés en avril 1998 avec 14 mois d'avance et pour induire la décision du National Cancer Institute of Health (NCIH) d'interrompre l'étude prospective sur 5 ans (conférence de presse du 6 avril 1998).

Les effets observés, bénéfiques et indésirables, sont résumés dans les tableaux I et II.

**TABLEAU I : RÉSULTATS BÉNÉFIQUES**

Résultats	Placebo (n=6688)	Tamoxifene (n=6700)
Cancer invasif	154	85
Cancer non invasif	59	31
Fracture	71	47

**TABLEAU II : EFFETS SECONDAIRES INDÉSIRABLES**

Résultats	Placebo (n=6688)	Tamoxifene (n=6700)
Cancer endomètre	14	33
Cancer pulmonaire	6	17
Phlébite profonde	19	30

La probabilité de faire un cancer invasif dans les deux groupes a été calculée suivant les tranches d'âge (tableau III).

**TABLEAU II : PROBABILITÉ À 5 ANS D'AVOIR UN CANCER DU SEIN INVASIF**

Age	Placebo	Tamoxifene
35 – 49 ans	3.22%	0.61%
60 – 69 ans	3.75%	1.30%
plus de 60 ans	3.92%	2.10%

La Société ZENECA aurait déposé un dossier pour une extension de la prescription du NOLVADEX dans la prévention du cancer du sein chez les femmes « à risques ».

La SFSPM prend acte de l'intérêt de ces résultats tout en mettant en garde les cliniciens contre une interprétation trop optimiste. En effet, bien que les risques d'infarctus du myocarde, de troubles oculaires et de tumeur du foie n'aient pas été démontrés, les effets toxiques sur les vaisseaux et l'endomètre ont été confirmés, essentiellement chez les femmes de plus de 50 ans.

En ce qui concerne l'effet préventif, plusieurs observations peuvent être formulées :

- La durée du suivi n'est pas suffisante pour savoir s'il s'agit d'une véritable prévention ou d'un retard d'émergence des cancers hormono-sensibles de pronostic favorable. L'interruption prématurée de l'étude ne permettra pas de savoir si la différence des cas de cancer observés dans les 4 ans se serait maintenue au delà et quelles catégories de femmes auraient le plus bénéficié du traitement.
- La finalité de la prévention est de réduire la mortalité dans la population cible. Or, la mortalité par cancer du sein et la mortalité globale à long terme ne pourront pas être comparées dans les deux groupes.
- Les cancers du sein apparus chez les femmes traitées par TAM ont des facteurs de pronostic plus défavorables. Le TAM pourrait donc surtout prévenir les formes de bon pronostic, ce qui réduirait en principe l'effet bénéfique sur la mortalité.
- La posologie et la durée de traitement optimales ne sont pas connues.

Il ne s'agit pas en fait d'une véritable prévention médicamenteuse mais d'un traitement précoce de cancers occultes hormono-dépendants.

La SFSPM suivra attentivement les résultats ultérieurs de l'essai américain et des essais européens (dont la poursuite est compromise par l'annonce prématurée du NCIH) ou de tout essai éventuel utilisant des posologies plus faibles de TAM ou d'autres anti-oestrogènes.

A ce jour, la SFSPM déconseille en pratique clinique la prescription du TAMOXIFENE dans un but préventif chez les femmes indemnes de cancer invasif du sein et rappelle que ce produit n'a pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.