

## Tamoxifène et prévention du cancer du sein

Le tamoxifène (TMX) est largement utilisé dans le traitement adjuvant du cancer du sein<sup>1</sup>, et dans la prévention du cancer du sein controlatéral. Une étude conduite aux USA pour la prévention primaire du cancer du sein chez la femme à haut risque vient d'être prématurément interrompue en raison d'un effet préventif important dans le groupe TMX. Cette annonce a eu un retentissement important dans la grande presse. Que retenir de cette action préventive, et de son rapport bénéfice-risque ?

L'étude, coordonnée par l'Institut National du Cancer américain, impliquait 300 centres des USA et du Canada. Les données n'ont pas encore été publiées, nous présentons les informations issues d'un article du BMJ<sup>2</sup>. L'étude a concerné 13.388 femmes en bonne santé, mais à haut risque de cancer du sein (histoire familiale, premières règles précoces ou ménopause tardive, nulliparité ou première grossesse à un âge tardif, âge supérieur à 60 ans). 40% des femmes incluses avaient de 35 à 49 ans, 30% de 50 à 59, et 30% plus de 60 ans. Les gènes BCRA1 et BCRA2 qui n'étaient pas encore incriminés n'ont pas été pris en compte. Les femmes ont été randomisées en deux groupes: l'un recevait 20mg de TMX, l'autre un placebo. L'étude commencée en avril 1992 vient d'être interrompue 14 mois avant la date prévue en raison d'une réduction de

45% des cancers du sein: 85 cancers invasifs dans le groupe TMX vs 154 dans le groupe placebo. La réduction portait aussi sur les cancers non invasifs: par exemple 31 carcinomes in situ vs 59. 8 femmes sont mortes de cancer du sein durant l'étude (3 TMX vs 5 placebo).

On trouve une réduction des fractures (hanche, poignet, colonne): 47 TMX vs 71 placebo. Il n'y a pas d'écart d'incidence de problèmes cardiaques. Par contre on note 33 cancers de l'endomètre dans le groupe TMX, vs 14 groupe placebo. Ces cancers étaient de découverte précoce par la biopsie de l'endomètre, avec un décès par cancer endométrial, dans le groupe placebo. On note également dans le groupe TMX une augmentation des embolies pulmonaires (17 vs 6) et des phlébites (30 vs 19).

Risques comme bénéfices étaient plus nets après 50 ans.

Cette étude pose pas mal de problèmes analysés dans un éditorial du BMJ<sup>3</sup>.

- **L'essai était-il éthique ?** La pharmacologie du TMX est complexe, les effets variant selon l'état hormonal. Les risques connus rendent circonspect sur l'utilisation du TMX en prévention primaire<sup>4</sup>. La réduction du risque de cancer du sein controlatéral ne rendait envisageables les essais de prévention primaire que chez les femmes à haut risque de cancer du sein. Encore faut-il définir le haut risque; dans l'étude celui-ci était assez large puisque toutes les femmes de plus de 60 ans pouvaient être incluses. Il faudrait aussi connaître l'efficacité du TMX selon les types de risques. Les femmes porteuses d'une mutation du gène BCRA développeraient des tumeurs non hormono-dépendantes, et donc a priori moins sensibles au TMX.

- **La mortalité globale est-elle réduite?** L'étude ne permet pas encore répondre. En prévention secondaire, outre la réduction d'incidence, on note une réduction de 25% de la mortalité. Il existe aussi une incertitude sur les traitements prolongés avec une augmentation des récidives après 5 ans (10 ans vs 5 ans)<sup>2</sup>. Qu'en est-il en prévention primaire? Le TMX est-il responsable d'un simple retard d'apparition des cancers, pouvant être plus difficiles à traiter. La réduction de mortalité espérée peut alors ne pas être parallèle à la réduction d'incidence, réduisant le rapport bénéfice-risque.

- **Quel est le rapport bénéfice-risque?** Quel est le risque à long terme du TMX ? Les données confirment l'incidence augmentée du cancer endométrial, les complications thrombo-emboliques, et les problèmes oculaires, (nécessitant une surveillance régulière<sup>1</sup>): effets rares et peut-être contrebalancés par la réduction possible du risque coronarien<sup>1</sup> et de l'ostéoporose. Par contre l'effet du TMX utilisé au delà de 10 ans et les risques selon l'âge, l'état hormonal sont peu connus. La durée du traitement reste incertaine.

**En conclusion**, il reste des questions sans réponse. L'arrêt précoce de l'essai ne permet pas de savoir si le TMX réduit la mortalité globale. Sur quels groupes à risque est-il efficace? Quel en est le rapport bénéfice-risque. Deux essais sont en cours, anglais et italien, dont il faut attendre les résultats. Devant ces incertitudes, la prescription du TMX en prévention primaire n'est pas justifiée, même chez les femmes à risque. Sa prescription serait d'ailleurs actuellement hors AMM.

1 - Sananes S et al. Surveillance des patientes traitées par tamoxifène. Presse Med. 1996;25(10): 499-502

2 - Josefson D. Breast cancer trial stopped early. BMJ 1998;316:1187

3 - Bruzzi P. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. BMJ 1998;316:1181-1182

4 - Kuttan F. Ne pas prescrire le tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein. Prescrire 1994;14(141):357-9

**Mots clé:** Antiœstrogène, prévention, cancer du sein

*Numéro 106 du 4 juin 1998*

**Dernière nouvelle: en raison des incertitudes, l'essai n'est pas interrompu** (Lancet, 1998, 351: 1495)