

# FEMMES A HAUT RISQUE DE CANCER DU SEIN : LES CHIMIO-PREVENTIONS ACTUELLES PEUVENT-ELLES INFLUENCER LA MORTALITE ? CAS DU TAMOXIFÈNE

D. Boulch , P. Roy

Service de Biostatistique - Centre Hospitalier Lyon Sud - Université Claude Bernard Lyon 1 - LYON.

## PREALABLE

La méta-analyse du 'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group' a mis en évidence, en 1988, une diminution de l'incidence des cancers du sein controlatéraux chez les femmes traitées par tamoxifène [1]. L'hypothèse d'un effet protecteur du tamoxifène sur l'incidence du cancer du sein a été vérifiée par 2 des 4 essais menés. Le National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a publié en 1998 une diminution de 45% du taux d'incidence du cancer du sein chez des femmes à haut risque du cancer du sein recevant du tamoxifène en prévention (13 388 femmes incluses) [2]. Suite à la publication de ces résultats, la Food and Drug Administration a désigné le tamoxifène comme le traitement de référence pour les essais ultérieurs de chimio-prévention du cancer du sein. Ce résultat reste controversé du fait de l'existence d'effets secondaires menaçant le pronostic vital, en particulier : cancer de l'endomètre et accidents thrombo-emboliques. A partir des données du NSABP, un modèle statistique a été élaboré pour évaluer l'effet du tamoxifène sur la mortalité à long terme des femmes à haut risque de cancer du sein.

## MATERIEL ET METHODES

L'impact potentiel d'une chimio-prévention par tamoxifène sur la mortalité a été modélisé en étudiant les répercussions des bénéfices (diminution du risque de cancer du sein) et des effets néfastes (risques accrus de cancers de l'endomètre et d'embolies pulmonaires). Les probabilités de survenue des événements suivants étaient prises en compte : cancer du sein, cancer de l'endomètre, embolies pulmonaires, décès. Les risques étaient supposés indépendants et les récurrences négligées. Le modèle utilisait les taux de mortalité des pathologies considérées, et le taux de mortalité pour les autres causes que les cancers du sein. La survie (à 10 et 20 ans) d'une population théorique de 100 000 femmes ayant les mêmes caractéristiques que celles du NSABP et recevant 5 ans de Tamoxifène ou de placebo, était calculée sous différentes hypothèses. Les taux d'incidence des 3 pathologies étudiées étaient issus de la publication du NSABP (tableau 1), ceux de mortalité relative étaient extraits ou calculés à partir des données du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) [3]. La mortalité globale provenait d'une publication du Centre For Disease Control and Prevention.

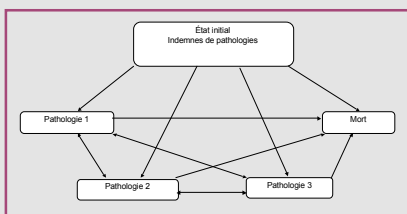


Figure 1: relation entre les différents états

Pathologies considérées (proportion de la population dans la classe d'âge au début de l'étude)	Taux d'incidence annuel moyen (pour 1 000 femmes-années)		
	Placebo	Tamoxifène	
Cancer du sein invasif	≤ 49 ans (39%)	6.70	3.77
	50-59 ans (31%)	6.28	3.10
	≥ 60 ans (30%)	7.33	3.33
Cancer invasif de l'endomètre	≤ 49 ans (39%)	1.09	1.32
	≥ 50 ans (61%)	0.76	3.05
Embolie pulmonaire	≤ 49 ans (39%)	0.10	0.20
	≥ 50 ans (61%)	0.31	1.00

Tableau 1: taux d'incidence annuels moyens pour les 3 pathologies (cancer du sein, cancer de l'endomètre, embolies pulmonaires) issus des données du NSABP-P1

## DISCUSSION

Le faible recul des études publiées rend la "simulation" de l'effet à long terme du tamoxifène préventif fondamentale. D'autres modèles pourraient être envisagés, en particulier sous d'autres hypothèses que celle d'indépendance des risques. Les hypothèses extrêmes de persistance ou de disparition des effets sont probablement irréalistes. Sous l'hypothèse linéaire, le bénéfice attendu sur la mortalité est essentiellement observable à long terme. L'estimation du nombre de décès évités pour 1000 femmes traitées apparaît plus pertinente que celle de l'estimation du gain de survie moyen [4]. Les résultats obtenus devront être comparés à l'étude de la survie observée dans les essais de chimio-prévention lorsqu'elle sera disponible.

## HYPOTHESES DE CALCUL

- hypothèse **optimiste** : persistance du bénéfice et des effets néfastes à l'arrêt du traitement
- hypothèse **linéaire** : décroissance linéaire du bénéfice et des effets néfastes à l'arrêt du traitement
- hypothèse **pessimiste** : perte brutale de l'effet bénéfique et des effets néfastes à l'arrêt du traitement
- hypothèse **la plus optimiste** : persistance du bénéfice et perte brutale des effets néfastes à l'arrêt du traitement
- hypothèse **la plus pessimiste** : persistance des effets néfastes et perte brutale du bénéfice à l'arrêt du traitement

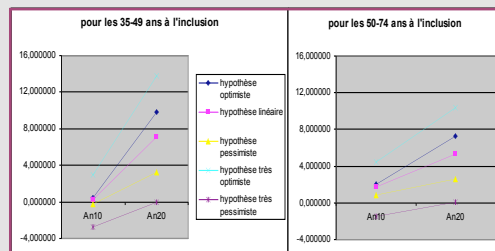


Figure 2 : nombre de décès évités pour 1 000 femmes traitées

## RESULTATS

Le tableau 2 présente le nombre attendu de survivantes si la population de l'étude avait été soumise à la "mortalité toutes causes" et à "la mortalité pour les autres causes que le cancer du sein" de la population générale. Le cancer du sein serait alors responsable de 11,3 à 4,9% des décès à 10 ans et de 8,5 à 2,5% à 20 ans.

La mortalité attendue dans le bras placebo (à risque élevé de cancer du sein) est plus élevée (tableaux 2 et 3). Le nombre de décès attendus est plus bas dans le bras tamoxifène sous les hypothèses linéaires et optimistes que dans le bras placebo. Sous l'hypothèse pessimiste, il n'est plus élevé qu'à dix ans chez les femmes de moins de 50 ans à l'inclusion (tableau 3). Hypothèse très pessimiste exclue, le nombre de décès évités pour 1000 femmes traitées est plus important à 10 ans pour les patientes de plus de 50 ans à l'inclusion, et à 20 ans pour les femmes de moins de 50 ans à l'inclusion (figure 2).

Age à l'inclusion	Nombre de survivants	
	An 10	An 20
<b>Placebo</b>		
35-49 ans	37 740,73	34 154,58
50-74 ans	52 478,60	34 503,83
<b>tous âges</b>	90 219,33	68 658,41
<b>Hypothèse optimiste</b>		
35-49 ans	37 756,25	34 537,87
50-74 ans	52 600,39	34 946,38
<b>tous âges</b>	90 356,64	69 484,25
<b>Hypothèse linéaire</b>		
35-49 ans	37 750,79	34 432,67
50-74 ans	52 581,98	34 830,34
<b>tous âges</b>	90 332,77	69 263,01
<b>Hypothèse pessimiste</b>		
35-49 ans	37 730,93	34 282,38
50-74 ans	52 532,93	34 660,47
<b>tous âges</b>	90 263,86	68 942,85
<b>Hypothèse très optimiste</b>		
35-49 ans	37 857,66	34 693,79
50-74 ans	52 751,55	35 135,04
<b>tous âges</b>	90 609,21	69 828,83
<b>Hypothèse très pessimiste</b>		
35-49 ans	37 633,38	34 154,46
50-74 ans	52 390,40	34 505,95
<b>tous âges</b>	90 023,78	68 660,41

Tableau 3 : nombre de survivantes sous les différentes hypothèses

Age à l'inclusion	nombre de survivantes	
	An 10	An 20
<b>mortalité toute cause</b>		
35-49 ans (39 000)	37 867,15	35 071,35
50-74 ans (61 000)	52 482,17	35 213,90
<b>Total (100 000)</b>	90 349,32	70 285,26
<b>mortalité pour les autres causes que le cancer du sein</b>		
35-49 ans (39 000)	37 994,94	35 404,72
50-74 ans (61 000)	52 900,83	35 856,13
<b>Total (100 000)</b>	90 895,77	71 260,86

Tableau 2 : nombre attendu de survivantes dans la population de l'étude si elle avait été soumise à la « mortalité toutes causes » et à la « mortalité pour les autres causes que le cancer du sein » de la population générale

## REFERENCES

- 1 - Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28 898 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med.* 1988 Dec; 29:319(26):1681-92.
- 2 - Fisher B, Redmond C, Brown A, Fisher ER, Wolmark N, Bowman D, Plotkin D, Wolter J, Borstein R, Legault-Poisson S, et al. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. *J Clin Oncol.* 1986 Apr; 4(4):459-71.
- 3 - <http://seer.cancer.gov>
- 4- Hershman D, Sundararajan V, Jacobson JS, Heitjan DF, Neugut AI, Grann VR. Outcomes of tamoxifen chemoprevention for breast cancer in very high-risk women: a cost effectiveness analysis. *J Clin Oncol.* 2001; 20:9-16.