

# La chimioprévention du cancer du sein

*Un guide élaboré conjointement par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein*

Mark Levine, Jean-Marie Moutquin, Ruth Walton, John Feightner

## Résumé

**Objectif :** Aider les patientes et leurs médecins à prendre des décisions au sujet du recours au tamoxifène et au raloxifène pour prévenir le cancer du sein.

**Preuves :** Dépouillement systématique des documents en anglais publiés de 1966 à août 2000 trouvés dans les bases de données MEDLINE, HealthSTAR, Current Contents et Cochrane Library.

**Valeurs :** La solidité des données probantes a été évaluée au moyen des méthodes du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et du Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein.

### Recommandations :

- *Femmes dont le risque de cancer du sein est faible ou normal (indice Gail d'évaluation du risque < 1,66 % à 5 ans) :* Des preuves solides permettent de se prononcer contre le recours au tamoxifène pour réduire le risque de cancer du sein chez les femmes qui courent un risque faible ou normal d'être atteintes (recommandation de grade D).
- *Femmes dont le risque de cancer du sein est plus élevé (indice Gail  $\geq$  1,66 % à 5 ans) :* Des données probantes appuient la discussion avec les femmes plus à risque des avantages et des préjudices que peut causer le traitement au tamoxifène pour prévenir le cancer du sein (recommandation de grade B). Le seuil de détermination du risque élevé est arbitraire, cependant, les participantes de l'étude P-1 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project présentaient un risque estimatif à cinq ans d'au moins 1,66 %, selon l'indice Gail, et le risque moyen des patientes inscrites à l'étude s'établissait à 3,2 %. Des antécédents de carcinome lobulaire in situ ou d'hyperplasie atypique ou encore des antécédents de cancer du sein chez deux parentes du premier degré sont au nombre des situations cliniques qui constituent un risque élevé. Lorsque le risque dépasse 5 % et que les avantages l'emportent sur les préjudices, une patiente pourrait choisir de prendre du tamoxifène. Dans ces cas-là, suivant les résultats d'études qui ont porté sur l'administration de tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement au tamoxifène doit durer cinq ans. Si le risque de cancer du sein que court une patiente la préoccupe ou qu'il a déjà été évalué et qu'il est élevé, des intervenants chevronnés et compétents en counselling pourraient discuter avec elle des avantages et des préjudices possiblement reliés au traitement au tamoxifène.

### Autres questions importantes :

- *Administration de raloxifène pour prévenir le cancer du sein :* Les preuves

## Recherche

## Research

D<sup>r</sup> Levine est président du Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein de Santé Canada, D<sup>r</sup> Moutquin est membre du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs, M<sup>me</sup> Walton est associée de recherche au Groupe d'étude, et D<sup>r</sup> Feightner est président du Groupe d'étude.

*La liste des membres du Groupe d'étude et du Comité directeur figure à la fin de l'article.*

*L'annexe 2 présente une version de ce guide destinée aux patientes.*

*Ce guide fait partie d'une série de guides sur la prévention qui ont été élaborés par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs ([www.ctfphc.org](http://www.ctfphc.org)) et est le douzième d'une série de guides sur le traitement du cancer du sein qui ont été élaborés par le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein ([www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg-f/index.htm](http://www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg-f/index.htm)).*

*Cet article a fait l'objet d'un examen par les pairs.*

Traduction d'un article paru dans le JAMC 2001;164(12):1681-90

**Retourner à la table des matières du 12 juin 2001**

courantes ne permettent pas de recommander le recours à une chimioprévention du cancer du sein faisant appel au raloxifène en dehors du contexte d'une étude clinique.

- *Dépistage à l'aide de l'indice Gail d'évaluation du risque* : Cet indice était le principal critère d'admissibilité pour le recrutement des participantes à une étude qui a fait valoir les avantages possibles de la chimioprévention. L'usage routinier de cet indice à titre d'outil de dépistage ou de recherche de cas n'a toutefois pas fait l'objet d'une évaluation. Il faut valider cet indice. Dans l'ensemble, les données probantes actuellement disponibles n'appuient pas sa mise en application à titre d'instrument routinier de dépistage ou de recherche de cas dans les bureaux des médecins. Néanmoins, lorsqu'un risque accru de cancer du sein suscite des inquiétudes chez une patiente ou chez son médecin, l'indice peut servir à déterminer s'il faut chercher à discuter à fond des avantages et des préjudices que peut causer un traitement chimiopréventif. L'approche adoptée pour identifier les femmes plus à risque pour qui le counselling et la prise de décisions partagée sont justifiés variera donc d'un bureau à l'autre. (Il est possible de consulter l'indice d'évaluation du risque à l'adresse suivante : <http://bcra.nci.nih.gov/brc/>.)

[L'annexe 2 présente une version de ces guides destinée aux patientes.]

**Validation** : La version originale a fait l'objet de révisions par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. Le document final est le fruit d'un consensus parmi tous ces collaborateurs.

**Commanditaire** : Santé Canada.

**Complété** : Février 2001.

Les données probantes réunies dans le cadre d'études épidémiologiques et d'expériences sur les animaux indiquent que les œstrogènes endogènes et exogènes jouent un rôle important dans l'évolution du cancer du sein. Nombre des facteurs de risque reconnus se rapportent aux moments où le tissu mammaire est exposé à ces hormones et à l'effet cumulatif des expositions<sup>1-4</sup>. Il semble donc qu'une approche pharmacologique de la modulation du risque pourrait s'avérer efficace<sup>3,5</sup>.

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes qui agit contre le cancer du sein métastatique et est utilisé comme traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce. Le recours au tamoxifène pour traiter le cancer du sein évolué a progressé et sert aujourd'hui de chimioprophylaxie contre ce cancer. Dans le cadre de diverses études adjuvantes, l'administration d'un traitement au tamoxifène a non seulement réduit le risque de carcinome canalaire in situ (CCIS)<sup>6</sup> et de récurrence d'un cancer du sein de type envahissant<sup>7</sup>, elle a en outre diminué considérablement le risque de cancer du sein contralatéral<sup>7,8</sup>. Cette dernière observation aura fait du tamoxifène un objet d'étude particulièrement intéressant à titre d'agent chimioprophylactique. Le raloxifène, un autre modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes, fait office d'agoniste et d'antagoniste de l'œstrogène. Ce médicament est utilisé pour prévenir et traiter l'ostéoporose chez les patientes ménopausées. Sur les modèles animaux, le raloxifène a per-

mis de prévenir l'apparition de nouveaux cancers mammaires et d'inhiber la croissance des cancers existants<sup>9</sup>.

## Méthodes

Ce guide est un projet conjoint du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et du Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein.

Les auteurs ont dépouillé les articles en anglais publiés de 1966 à août 2000 trouvés dans les bases de données MEDLINE, CINAHL, HealthSTAR, Current Contents et Cochrane Library en utilisant les sujets matières médicaux que voici : a) « breast neoplasms/prevention and control » et « chemoprevention », et b) « breast neoplasms/prevention and control » et « clinical trials » plus n'importe lequel des mots clés suivants : « chemoprevention », « tamoxifen » ou « raloxifene ». Les résumés de tous les articles recensés ont été lus, et les listes de références des principaux articles ont fait l'objet de recherches manuelles en vue de repérer d'autres articles pertinents. De plus, des spécialistes ont été consultés pour veiller à ce que des études importantes (jusqu'en janvier 2001) n'aient pas été oubliées.

Dans le cadre de la recherche des publications, on a repéré trois études cliniques contrôlées randomisées conçues pour évaluer les effets du tamoxifène chez les femmes qui ne sont pas atteintes d'un cancer du sein. La recherche n'a pas permis de relever d'études conçues précisément pour évaluer le recours au raloxifène pour prévenir le cancer du sein. On a toutefois découvert une analyse secondaire d'une étude qui portait sur le recours au

raloxifène pour traiter l'ostéoporose. L'analyse faisait état d'issues du traitement au raloxifène qui avaient trait au cancer du sein.

Toutes les données probantes ont fait l'objet d'un examen systématique qui reposait sur les procédures du Groupe d'étude et du Comité directeur. Les auteurs primaires ont collaboré à la mise en application de méthodes normalisées d'évaluation factuelle. Les définitions des niveaux de preuve et des grades de recommandation figurent en annexe 1.

## Les effets de la chimioprévention du cancer du sein

### Études sur le tamoxifène

Trois études cliniques ont évalué le recours au tamoxifène pour prévenir le cancer du sein (tableau 1)<sup>10-12</sup>.

*L'étude P-1 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* : Dans l'étude P-1 du NSABP, 13 388 femmes ont été réparties au hasard pour recevoir pendant cinq ans du tamoxifène (20 mg par jour) ou des placebos (tableau 1)<sup>10</sup>. Les participantes avaient été recrutées dans cette étude parce qu'elles présentaient un risque accru de cancer du sein en raison de leur âge (> 60 ans) ou d'antécédents de carcinome lobulaire in situ (CLIS), ou encore si leur risque à cinq ans s'établissait à au moins 1,66 % selon l'outil modifié d'évaluation du risque présenté par Gail et ses collaborateurs<sup>13</sup> (l'indice Gail). L'indice Gail a été élaboré pour prévoir le risque qu'une femme soit atteinte d'un cancer du sein. L'indice convertit les facteurs de risque d'une personne en un risque global en multipliant ses risques relatifs dans plusieurs catégories (âge, âge à l'apparition des premières règles, nombre de biopsies du sein, antécédents familiaux, âge à la première naissance vivante et origine ethnique), puis multiplie cette valeur par le risque rajusté de la population afin d'établir les risques de cancer de cette personne pendant toute sa vie et à cinq ans. Les femmes qui avaient des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire n'étaient pas admissibles. Il n'était pas permis de suivre une hormonothérapie ou d'utiliser des contraceptifs oraux pendant l'étude.

Presque toutes les participantes (96,4 %) étaient de race blanche, et plusieurs d'entre elles (39,2 %) étaient âgées de moins de 50 ans. Trois quarts (76,2 %) des participantes comptaient au moins une parente du premier degré atteinte d'un cancer du sein. Environ 7 % des participantes avaient un CLIS. Le risque de cancer du sein des participantes s'établissait en moyenne à 3,2 %<sup>14</sup>. La proportion des femmes qui ont cessé prématurément de suivre le traitement représentait 21,6 % du groupe traité au tamoxifène et 19,7 % du groupe placebo. Deux tiers (67,0 %) des participantes ont été suivies pendant plus de 48 mois.

Au total, 368 tumeurs du sein (264 tumeurs infiltrantes et 104 tumeurs in situ) ont été détectées pendant l'étude. L'administration de tamoxifène a réduit de 49 % le risque de cancer du sein de type envahissant ( $p < 0,00001$ ). Le risque de cancer du sein non envahissant se trouvait réduit de 50 % ( $p < 0,002$ ). Le nombre de tumeurs à récepteurs d'œstrogènes positifs (RE+) a été réduit de 69 %. Rien n'indiquait que le traitement au tamoxifène a eu un effet appréciable sur les tumeurs à récepteurs d'œstrogènes négatifs (RE-).

Le tamoxifène s'est avéré efficace pour prévenir le cancer du sein dans tous les sous-groupes, y compris tous les groupes d'âge, les patientes avec des antécédents de CLIS (réduction de 56 %), les femmes avec des antécédents d'hyperplasie atypique (réduction de 86 %) et les participantes qui couraient tout risque estimatif de cancer du sein à cinq ans. On n'a constaté aucune hétérogénéité des risques relatifs qui soit significative sur le plan statistique entre ces sous-groupes. Après un recul de 48 mois, on n'a décelé aucune différence appréciable quant à la survie. Trois patientes du groupe traité au tamoxifène et six du groupe placebo sont décédées d'un cancer du sein.

Bien que les effets indésirables graves se sont produits plus souvent dans le groupe des patientes traitées par tamoxifène que dans le groupe témoin, la différence décelée n'était significative statistiquement que lorsqu'il s'agissait du cancer de l'endomètre, d'embolie pulmonaire et d'apparition de nouvelles cataractes (tableau 2). Les problèmes vasculaires se sont surtout présentés chez les femmes âgées de 50 ans et plus.

**Tableau 1 : Résultats d'études sur la chimioprévention qui démontrent les effets du tamoxifène sur l'incidence de cancer du sein**

| Étude   | Nbre de participantes inscrites | Nbre de tumeurs du sein* | Tumeurs envahissantes pour 1 000 années-femmes |         | Risque relatif (et IC à 95 %) |
|---|---------------------------------|--------------------------|--|---------|-------------------------------|
|   |                                 |                          | Tamoxifène                                     | Placebo |                               |
| Étude P-1 du NSABP <sup>10</sup>  | 13 388                          | 368                      | 3,4  | 6,8     | 0,51 (0,39-0,66)              |
| Étude italienne sur le traitement préventif au tamoxifène <sup>11</sup>                                       | 5 408                           | 41                       | 2,1  | 2,3     | 0,92 (ND)                     |
| Étude randomisée sur la chimioprévention par traitement au tamoxifène du Royal Marsden Hospital <sup>12</sup> | 2 471                           | 70                       | 4,7  | 5,0     | 0,94 (0,7-1,7)                |

Note : NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; IC = intervalle de confiance; ND = non disponible.  
\*Comprend les tumeurs envahissantes et les tumeurs in situ.

L'étude P-1 du NSABP n'a pas montré que le tamoxifène avait des effets bénéfiques en ce qui concerne les problèmes cardiaques<sup>15</sup>. Bien qu'on a observé dans le groupe traité au tamoxifène une tendance à la diminution du nombre de fractures dans les sites typiques de l'ostéoporose (hanche, colonne et poignet), les différences n'ont pas réussi à atteindre le seuil de la signification statistique. Une proportion plus importante de participantes qui ont reçu du tamoxifène que de participantes du groupe témoin se sont dit incommodées par les bouffées de chaleur (45,7 % c. 28,7 %). De même, la proportion des participantes du groupe traité par tamoxifène qui ont signalé avoir des écoulements vaginaux incommodes était supérieure à celle du groupe placebo (29,0 % c. 13,0 %).

*Étude italienne sur le traitement préventif au tamoxifène :* Au total, 5 408 femmes en bonne santé âgées de 35 à 70 ans qui avaient subi une hystérectomie pour d'autres raisons qu'un cancer ont été recrutées puis ont été réparties au hasard pour recevoir pendant cinq ans du tamoxifène ou des placebos (tableau 1)<sup>11</sup>. Les participantes pouvaient suivre une hormonothérapie substitutive pendant l'étude. Aucun critère n'était établi quant aux facteurs de risque. Les femmes qui avaient des antécédents de thromboembolie veineuse ont été exclues. Le processus de recrutement a été interrompu prématurément en 1997 parce que des préoccupations avaient été soulevées au sujet des abandons et des effets secondaires. Le taux d'abandon découlant d'un désistement ou de l'apparition d'effets secondaires s'établissait à 27,8 % dans le groupe traité par tamoxifène et à 24,7 % dans le groupe placebo. À la publication du rapport

provisoire, les traitements avaient duré en moyenne 46 mois.

Les participantes présentaient généralement un faible risque de cancer du sein. Il y avait des antécédents de cancer du sein chez une parente au premier degré de 15 % des participantes. Autour de 37 % des sujets étaient âgés de moins de 50 ans et 48 % avaient subi une ovariectomie bilatérale.

Au total, 41 tumeurs du sein ont été décelées : 19 dans le groupe traité par tamoxifène et 22 dans le groupe témoin ( $p = 0,64$ ). Une analyse de sous-ensemble de la fréquence du cancer du sein chez les femmes qui recevaient aussi une hormonothérapie substitutive pendant l'étude a révélé une réduction considérable de l'incidence de cancer du sein dans le groupe traité par tamoxifène : 8 cas pour 390 femmes qui recevaient des placebos par rapport à un cas pour 362 femmes qui recevaient du tamoxifène ( $p = 0,02$ ). On n'a signalé aucun décès attribuable au cancer du sein. La mortalité toutes causes confondues ne différait pas pour la peine entre les deux groupes : il y a eu six décès dans le groupe traité par tamoxifène et neuf décès dans le groupe placebo.

Dans le groupe traité au tamoxifène, 38 participantes ont connu des problèmes thromboemboliques comparativement à 18 des participantes du groupe placebo ( $p = 0,0053$ ). Bien que les cas de phlébite superficielle comptaient pour la majorité de ces affections, il y a eu six cas de thrombose veineuse profonde dans le groupe traité par tamoxifène par rapport à trois dans le groupe témoin. Les cinq cas confirmés d'accident cérébral vasculaire qui ont été relevés pendant l'étude se sont produits dans le groupe traité par tamoxifène. Le taux de cancer de l'endomètre n'était pas indiqué.

*Étude randomisée sur la chimioprévention par traitement au tamoxifène du Royal Marsden Hospital :* Il s'agissait au départ d'une étude pilote pour laquelle les participantes ont été réparties au hasard afin de recevoir du tamoxifène (20 mg par jour) pendant huit ans ou des placebos (tableau 1)<sup>12</sup>. L'étude a pris de l'envergure par la suite et a rassemblé au total 2 471 participantes. Les femmes étaient considérées comme admissibles si elles étaient âgées de 30 à 70 ans et qu'une de leurs parentes du premier degré était atteinte d'un cancer du sein. Les femmes qui avaient des antécédents de thromboembolie veineuse n'avaient pas le droit de participer. Il n'était pas permis aux participantes de prendre des contraceptifs oraux, mais les femmes ménopausées pouvaient poursuivre ou commencer une hormonothérapie substitutive. Les participantes qui ont interrompu le traitement avant la fin étaient au nombre de 320 (26 %) dans le groupe traité par tamoxifène en comparaison de 176 (14 %) dans le groupe placebo ( $p < 0,0005$ ). Le suivi médian s'établissait à 70 mois.

Les participantes de cette étude étaient généralement plus jeunes que celles de l'étude P-1 du NSABP et de l'étude italienne sur le traitement préventif au tamoxifène : l'âge médian était de 47 ans, et 62 % des participantes

**Tableau 2 : Effets indésirables signalés dans l'étude P-1 du NSABP<sup>10</sup>**

| Effet                               | Groupe; nbre de femmes |         | Risque relatif (et IC à 95 %) |
|-------------------------------------|------------------------|---------|-------------------------------|
|                                     | Tamoxifène             | Placebo |                               |
| <b>Cancer de l'endomètre</b>        |                        |         |                               |
| Tous âges                           | 36                     | 15      | 2,53 (1,35-4,97)              |
| ≥ 50 ans                            | 27                     | 7       | 4,01 (1,70-10,90)             |
| <b>Accident cérébral vasculaire</b> |                        |         |                               |
| Tous âges                           | 38                     | 24      | 1,59 (0,93-2,77)              |
| ≥ 50 ans                            | 35                     | 20      | 1,75 (0,98-3,20)              |
| <b>Thrombose veineuse profonde</b>  |                        |         |                               |
| Tous âges                           | 35                     | 22      | 1,60 (0,91-2,86)              |
| ≥ 50 ans                            | 24                     | 14      | 1,71 (0,83-3,58)              |
| <b>Embolie pulmonaire</b>           |                        |         |                               |
| Tous âges                           | 18                     | 6       | 3,01 (1,15-9,27)              |
| ≥ 50 ans                            | 16                     | 5       | 3,19 (1,12-11,15)             |
| <b>Nouvelles cataractes</b>         | 574                    | 507     | 1,14 (1,01-1,29)              |

étaient âgées de moins de 50 ans. Vingt-six pour cent des participantes ont suivi pendant l'étude une hormonothérapie substitutive concomitante.

Il n'y avait pas de variation appréciable entre le groupe traité au tamoxifène et le groupe placebo quant au nombre de cas de cancer du sein enregistrés (34 et 36 cas, respectivement; risque relatif de 0,94) (tableau 1). Il y a eu quatre décès attribuables au cancer du sein dans le groupe traité par tamoxifène et un dans le groupe témoin. Dans le groupe des participantes qui ont reçu du tamoxifène, on a compté quatre cas de cancer de l'endomètre, et dans le groupe placebo, un cas. Les chiffres correspondants au chapitre de la thromboembolie veineuse étaient sept et quatre. Les bouffées de chaleur, les écoulements vaginaux et des problèmes gynécologiques non précisés étaient les effets secondaires les plus souvent invoqués pour expliquer un abandon précoce de l'étude.

### Étude sur le raloxifène

*L'étude Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)* : L'étude MORE s'appuyait sur un modèle multicentrique, randomisé, contrôlé et à double insu pour déterminer si l'administration de raloxifène pendant trois ans à des femmes ménopausées ostéoporotiques réduirait le risque de fracture<sup>16</sup>. L'apparition du cancer du sein était considérée comme une issue secondaire et le risque de cancer du sein n'avait pas été évalué au cours du recrutement pour l'étude.

Les participantes ont été réparties au hasard en trois groupes pour recevoir soit 60 mg de raloxifène quotidiennement, soit 120 mg de raloxifène quotidiennement, soit des placebos. Au total, 7 705 femmes (âge moyen de 66,5 ans) ont été recrutées. De ces participantes, 12,3 % ont signalé des antécédents familiaux de cancer du sein. Le suivi médian était de 40 mois.

On a détecté au total 40 tumeurs du sein : 13 dans le groupe traité par raloxifène et 27 dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Il a été constaté que le raloxifène réduisait de 90 % le risque d'apparition de tumeurs du sein RE+ (risque relatif de 0,10 [intervalle de confiance (IC) à 95 % = 0,04–0,24]), mais que le médicament ne diminuait pas le risque de tumeurs RE- (risque relatif de 0,88 [IC à 95 % = 0,26–3,0]). La réduction du risque de cancer du sein de type envahissant ne variait pas en fonction de la dose de raloxifène reçue.

L'administration de raloxifène a augmenté le risque de thromboembolie veineuse (risque relatif de 3,1 [IC à 95 % = 1,5–6,2]). Il y a eu un décès attribuable à une embolie pulmonaire dans le sous-groupe des participantes qui recevaient quotidiennement 60 mg de raloxifène. Les participantes qui ont présenté des symptômes de type grippal, des bouffées de chaleur, des crampes aux jambes, du fluide dans la cavité de l'endomètre et de l'œdème périphérique étaient beaucoup plus nombreuses dans l'ensemble du groupe traité par raloxifène que dans le groupe placebo.

Trente-trois des patientes réparties dans le groupe traité au raloxifène (0,6 %) et deux de celles du groupe placebo (0,1 %) ont abandonné l'étude parce qu'elles étaient incommodées par des bouffées de chaleur ( $p < 0,001$ ). En outre, un nombre plus élevé de participantes du groupe traité par raloxifène que du groupe placebo ont signalé l'apparition ou l'aggravation d'un diabète sucré ( $p < 0,009$ ). Nulle augmentation du risque de cancer de l'endomètre n'a été observée (risque relatif de 0,8 [IC à 95 % = 0,2–2,7]). Au chapitre des réponses favorables au traitement, outre la réduction du risque de fractures vertébrales, on n'a constaté aucune réduction du risque de fractures.

### Résumé

#### Recherche sur le tamoxifène

La plus grande étude qui portait sur le traitement au tamoxifène, l'étude P-1 du NSABP<sup>10</sup>, a fait ressortir une réduction de l'incidence du cancer du sein, tandis que deux études de moindre envergure<sup>11,12</sup> n'ont décelé aucune différence à cet égard entre le groupe traité par tamoxifène et le groupe placebo. Les trois études ont rapporté une augmentation apparente des problèmes vasculaires à titre de réponse secondaire au traitement au tamoxifène. Les études n'ont relevé aucune différence quant au nombre de décès attribuables au cancer du sein enregistré dans chacun des groupes de traitement. Il est possible que les résultats de l'étude du NSABP diffèrent de ceux des deux études européennes en raison de différences sur le plan du modèle, des populations à l'étude et de la puissance. Les populations visées par les études étaient hétérogènes (les âges et les profils de risque variaient) et la durée des traitements différait d'une étude à l'autre. L'étude italienne était plus petite que l'étude du NSABP. Près de la moitié des participantes de l'étude italienne avaient subi une ovariectomie, ce qui pourrait avoir réduit le risque de cancer du sein, et le degré d'observance thérapeutique était faible. L'étude du Royal Marsden Hospital rassemblait des participantes plus jeunes dont les antécédents familiaux de cancer du sein étaient plus chargés. Ces femmes auraient donc pu présenter la variante génétique associée au cancer du sein et être moins susceptibles de répondre à l'administration de tamoxifène. Enfin, l'étude du Royal Marsden Hospital, qui reposait sur un petit échantillon, était peut-être trop faible sur le plan de la puissance statistique pour permettre de déceler une différence quant aux effets du traitement.

#### Recherche sur le raloxifène

Bien que les recherches sur le raloxifène soient prometteuses, aucune étude contrôlée randomisée réalisée à ce jour n'a été conçue précisément pour évaluer le raloxifène à titre de traitement préventif du cancer du sein. Les questions que soulèvent la durée du traitement, les effets secondaires et la mortalité globale demeurent sans réponse.

L'étude STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) du NSABP, au cours de laquelle on comparera l'efficacité des deux médicaments au regard de la prévention du cancer du sein, pourrait permettre de répondre à ces questions.

### Recours au tamoxifène

Rockhill et ses collaborateurs<sup>17</sup> ont récemment discuté des effets sur la santé publique de l'usage généralisé du tamoxifène. L'un des critères d'inclusion de l'étude P-1 du NSABP exigeait des participantes qu'elles soient âgées de plus de 60 ans. En se fondant sur les résultats de l'étude P-1 du NSABP, le Food and Drug Agency (FDA) a recommandé l'administration d'un traitement chimiopréventif au tamoxifène chez les patientes âgées de 35 ans ou plus dont le risque de cancer du sein à cinq ans était égal ou supérieur à 1,66 %. Les indications du FDA se distinguaient légèrement des critères d'admissibilité de l'étude P-1 du NSABP parce qu'on craignait qu'il soit recommandé à toutes les femmes en bonne santé âgées de plus de 60 ans d'envisager de prendre du tamoxifène. Rockhill et ses collaborateurs ont également souligné que seulement 30 % des participantes de la Nurses' Health Study qui étaient âgées de 60 à 69 ans présentaient un risque à cinq ans d'au moins 1,66 %.

### Évaluation du risque de base

L'évaluation du risque de base de cancer du sein pour une patiente constitue une entreprise ardue pour les médecins. Le risque de base est le produit de plusieurs variables. Le seul outil très disponible qui permette d'évaluer ce risque est l'indice Gail<sup>13</sup> qui réunit une série de facteurs de risque pour une patiente donnée et calcule un risque de base composé. L'indice sert à estimer le risque de cancer du sein de type envahissant d'une femme pour les cinq années suivantes et pour sa vie entière, puis permet de comparer son risque à celui des femmes de son âge qui présentent des facteurs de risque normaux.

L'indice Gail était le principal critère d'admissibilité pour le recrutement des participantes à une étude qui a fait valoir les avantages possibles de la chimioprévention. L'usage routinier de cet indice à titre d'outil de dépistage ou de recherche de cas n'a toutefois pas fait l'objet d'une évaluation. Il faut valider cet indice. Dans l'ensemble, les données probantes actuellement disponibles n'appuient pas sa mise en application à titre d'instrument routinier de dépistage ou de recherche de cas dans les bureaux des médecins. Néanmoins, lorsqu'un risque accru de cancer du sein suscite des inquiétudes chez une patiente ou chez son médecin, l'indice peut servir à déterminer s'il faut chercher à discuter à fond des avantages et des préjudices de la chimioprévention. L'approche adoptée en vue d'identifier les femmes plus à risque pour qui le counselling et la prise de décisions partagées sont justifiés variera donc d'un bureau à l'autre. (Il est possible de consulter un outil d'évaluation du risque de cancer du sein fondé sur l'indice Gail sur le site du National

Cancer Institute [<http://bcra.nci.nih.gov/brc>]. Le programme peut enregistrer les renseignements personnels d'une patiente et calculer son risque en pourcentage.)

### Discussion des avantages et des risques

Il faudra évaluer avec chaque patiente les avantages associés au tamoxifène par rapport aux risques qui s'y rattachent avant de décider d'entreprendre un traitement au tamoxifène à titre de chimioprévention du cancer du sein. Les choix personnels varieront en fonction du risque de cancer du sein de la patiente, de sa perception de ce risque et de l'importance qu'elle accorde aux avantages et aux préjudices potentiels de la chimioprévention. Bien que l'administration de tamoxifène réduira la probabilité que certaines femmes à risque élevé soient atteintes d'un cancer du sein, ce traitement est associé avec des effets indésirables dont certains sont graves. Les données indiquent que les avantages reliés au traitement au tamoxifène sont plus susceptibles de l'emporter sur les risques chez les femmes plus jeunes (35 à 50 ans). Tandis que les patientes avancent en âge, les risques rivalisent avec les avantages possibles et à un moment donné, suivant le risque de base de la patiente, ils prévaudront. Compte tenu que chacune des trois études a exclu les femmes qui avaient des antécédents de thromboembolie veineuse et que l'étude P-1 du NSABP a observé un risque accru de problèmes thrombotiques, il serait prudent de ne pas envisager l'administration du traitement au tamoxifène chez les femmes qui ont déjà été atteintes d'une thromboembolie, qui souffrent d'une thrombophilie documentée ou qui présentent des antécédents familiaux chargés au chapitre des thromboembolies.

Les patientes feront preuve de divers degrés de compréhension de la discussion des risques suivant leurs antécédents culturels et leur éducation. De plus, l'importance ou le poids que chaque patiente accorde à chaque effet indésirable sera unique. Certaines femmes peuvent juger qu'un accident cérébral vasculaire provoqué par un traitement au tamoxifène est aussi grave qu'un cancer du sein de type envahissant, et décider de ne pas prendre le médicament. D'autres peuvent estimer qu'un ACV serait moins grave et décider de prendre du tamoxifène.

Les médecins peuvent choisir d'engager un processus décisionnel partagé auprès des patientes qui présentent un plus grand risque de cancer du sein, ou peuvent plutôt faire appel à des centres de conseil spécialisés. Des centres de conseil polyvalents en matière de génétique du cancer deviennent accessibles à un plus grand nombre au Canada. Gail et ses collaborateurs ont décrit une démarche d'évaluation des risques et des avantages reliés au traitement chimiopréventif par tamoxifène et de communication de ces constatations à la patiente<sup>18</sup>. Cette démarche se déroule en cinq étapes : (1) calculer le risque de cancer du sein à cinq ans pour la patiente à l'aide de l'indice Gail; (2) en se fondant sur les constatations de l'étude P-1 du NSABP, calculer la réduction du risque de cancer du sein qu'entraînerait l'administration

de tamoxifène; (3) déterminer le risque d'effets indésirables associé avec l'administration du tamoxifène; (4) suivant la catégorie de risque de base de la patiente (p. ex., 2 %, 4 % et 6 %), comparer les avantages possibles avec le risque de préjudices sur cinq ans; et (5) discuter avec la patiente de ses préférences et de ses valeurs à l'égard des avantages et des préjudices du traitement, de même que de la façon dont ces préférences et valeurs auront une incidence sur la décision qu'elle prendra au sujet du traitement au tamoxifène.

Il s'agit d'une démarche décisionnelle élégante, mais certains points importants doivent être examinés. En premier lieu, lorsqu'on applique cette méthode, les taux d'effets secondaires sont présentés pour une population de 10 000 patientes et, partant, risquent d'induire en erreur les patientes pour qui le traitement présente des avantages nets qui sont habituellement de l'ordre de 1 % ou de 2 %. Deuxièmement, le modèle Gail semble donner des estimations précises pour les femmes qui subissent un examen mammographique régulièrement, mais pourrait surestimer le risque chez les jeunes femmes qui ne subissent pas de mammographies régulières<sup>19</sup>. Troisièmement, le modèle est complexe et ne serait peut-être pas pratique à l'extérieur des centres de conseil spécialisés. Au Canada, il pourrait arriver plus souvent que ce soient les médecins de famille, et non pas les conseillers qui ont reçu une formation, qui évaluent le risque de leurs patientes et les conseillent sur le recours au traitement au tamoxifène pour prévenir le cancer du sein. Quatrièmement, les données mises à profit pour estimer les avantages du traitement au tamoxifène s'appuient sur les résultats de l'étude P-1 du NSABP<sup>10</sup> plutôt que sur les résultats des deux études européennes<sup>11,12</sup> qui n'ont pas reconnu les mêmes avantages. En dernier lieu, il est difficile de conseiller les patientes au sujet de ce qui pourrait se produire au-delà des cinq années suivantes. Il faudra un suivi plus long des participantes de l'étude P-1 du NSABP pour déterminer s'il y aura une réduction de la mortalité.

Puisque la démarche décisionnelle décrite par Gail et ses collaborateurs prévoit la présentation des taux d'effets secondaires pour 10 000 personnes, nous suggérons d'y apporter une légère modification au moment de présenter les données aux patientes. D'abord, établissez le risque de cancer du sein à cinq ans et déterminez quel est l'avantage net qui découle de l'administration d'un traitement au tamoxifène. Par exemple, pour une femme âgée de 40 ans dont le risque de cancer à cinq ans s'établit à 6 %, le tamoxifène offre une réduction relative du risque de 50 %, et permet donc de le faire passer à 3 %. Vu que le risque d'accident cérébral vasculaire et d'embolie pulmonaire dans ce groupe d'âge est très bas (0,3 %) selon l'étude P-1 du NSABP, l'avantage net du traitement au tamoxifène est de 2,7 % à cinq ans. De toute évidence, il importe tout de même de discuter de la signification clinique d'un cancer du sein de type envahissant par rapport à celle d'un ACV et d'une embolie pulmonaire. Il importe en outre de discuter des questions de qualité de vie, par exemple les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale que cause le tamoxifène.

## Recommandations

### **Recommandations formulées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein**

Le tableau 3 résume les recommandations relatives au recours au tamoxifène à titre de chimioprévention du cancer du sein.

- *Femmes dont le risque de cancer du sein est faible ou normal (indice Gail < 1,66 % à 5 ans)* : Des preuves solides permettent de se prononcer contre le recours au tamoxifène pour réduire le risque de cancer du sein chez les femmes qui courent un risque faible ou normal d'être atteintes (recommandation de grade D). Cette recommandation repose sur trois facteurs : les données découlant des études contrôlées randomisées sont contradictoires, une réduction de la mortalité attribuable au cancer du sein reste encore à démontrer, et les préjudices causés par le tamoxifène qui sont signalés dans d'autres études semblables l'emportent sur les avantages pour ce groupe à faible risque.
- *Femmes dont le risque de cancer du sein est plus élevé (indice Gail > 1,66 % à 5 ans)* : Des données probantes appuient la discussion avec les femmes plus à risque des avantages et des préjudices que peut causer le traitement au tamoxifène pour prévenir le cancer du sein (recommandation de grade B). Le seuil de détermination du risque élevé est arbitraire, cependant, les participantes de l'étude P-1 du NSABP présentaient un risque estimatif à cinq ans d'au moins 1,66 %, selon l'indice Gail, et le risque moyen des patientes inscrites à l'étude s'établissait à 3,2 %. Des antécédents de carcinome lobulaire in situ ou d'hyperplasie atypique ou encore des antécédents de cancer du sein chez deux parentes du premier degré sont au nombre des situations cliniques qui constituent un risque élevé. Lorsque le risque dépasse 5 % et que les avantages l'emportent sur les préjudices, une patiente pourrait choisir de prendre du tamoxifène. Dans ces cas-là, suivant les résultats d'études qui ont porté sur l'administration de tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement au tamoxifène doit durer cinq ans. Si le risque de cancer du sein que court une patiente la préoccupe ou qu'il a déjà été évalué et qu'il est élevé, des intervenants chevronnés et compétents en counselling pourraient discuter avec elle des avantages et des préjudices possiblement reliés au traitement au tamoxifène.

### Autres questions importantes

- *Administration de raloxifène pour prévenir le cancer du sein* : Les preuves courantes ne permettent pas de recommander le recours à une chimioprévention du cancer du sein

faisait appel au raloxifène en dehors du contexte d'une étude clinique. Bien que les données préliminaires soient prometteuses, le recours au raloxifène pour prévenir le cancer du sein demeure expérimental. L'étude STAR du NSABP comparera l'efficacité du raloxifène et du tamoxifène quant à la réduction de l'incidence du cancer du sein et examinera les effets secondaires de ces médicaments.

- **Dépistage à l'aide de l'indice Gail d'évaluation du risque :** Cet indice était le principal critère d'admissibilité pour le recrutement des participantes à une étude qui a fait valoir les avantages possibles de la chimioprévention. L'usage routinier de cet indice à titre d'outil de dépistage ou de recherche de cas n'a toutefois pas fait l'objet d'une évaluation. Il faut valider cet indice. Dans l'ensemble, les données probantes actuellement disponibles n'appuient pas sa mise en application à titre d'instrument routinier de dépistage ou de recherche de cas dans les bureaux des médecins. Néanmoins, lorsqu'un risque accru de cancer du sein suscite des inquiétudes chez une patiente ou chez son médecin, l'indice peut servir à déterminer s'il faut chercher à discuter à fond des avantages et des préjudices que peut causer un traitement chimiopréventif. L'approche adoptée pour identifier les femmes plus à risque pour qui le counselling et la prise de décisions partagée sont justifiés variera donc d'un bureau à l'autre. (Il est possi-

ble de consulter l'indice d'évaluation du risque à l'adresse suivante : [http://bcra.nci.nih.gov/brc/.](http://bcra.nci.nih.gov/brc/))

**Recommandations formulées par d'autres organismes**

La American Society of Clinical Oncology a publié une évaluation technologique des stratégies mises à profit pour réduire le risque de cancer du sein<sup>14,20</sup>. L'évaluation a permis de conclure qu'on pourrait offrir du tamoxifène à une patiente dont le risque estimatif à cinq ans s'établissait à au moins 1,66 % (20 mg quotidiennement, jusqu'à concurrence de cinq ans) afin de réduire le risque qu'elle soit atteinte. La décision qu'une femme prendra au sujet du recours au tamoxifène dépendra de l'importance et du poids qu'elle accorde aux renseignements qui lui sont présentés. L'ASCO a déclaré qu'il était trop tôt pour recommander le recours au raloxifène comme chimioprévention du cancer du sein à l'extérieur d'un contexte d'étude clinique et qu'il faudrait actuellement assujettir l'administration de ce médicament aux seules indications approuvées pour prévenir la perte osseuse postménopausique. Les résultats des études contrôlées contre placebo actuellement en cours doivent être surveillés et examinés.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists a diffusé un énoncé de position de comité au sujet du recours au tamoxifène comme agent préventif<sup>1</sup>. Le collègue a recommandé aux obstétriciens-gynécologues d'établir des antécédents détaillés pour évaluer le risque de cancer du

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des recommandations au sujet du recours au tamoxifène comme chimioprévention du cancer du sein**

| Intervention  | Efficacité  | Niveau de preuve*        | Recommandation*   |
|---|---|--------------------------|---|
| <i>Femmes dont le risque de cancer du sein est faible ou normal (indice Gail† &lt; 1,66 % à 5 ans)</i>  |   |                          |   |
| Traitement au tamoxifène pour réduire le risque de cancer du sein   | Le traitement préventif a été évalué dans le cadre de deux ECR auxquelles participaient des femmes dont le risque de cancer du sein n'avait pas fait l'objet d'une évaluation spécifique ou qui présentaient seulement des antécédents familiaux de cancer du sein; les études n'ont décelé aucune réduction du nombre de cas de cancer du sein et ont révélé une augmentation des problèmes thromboemboliques. | ECR <sup>11,12</sup> (I) | Des preuves solides permettent de se prononcer contre le recours au tamoxifène pour réduire le risque de cancer du sein chez les femmes qui courent un risque faible ou normal d'être atteintes (grade D)   |
| <i>Femmes dont le risque de cancer du sein est plus élevé (indice Gail† ≥ 1,66 % à 5 ans)</i>   |   |                          |   |
| Conseiller les femmes sur les avantages et les risques potentiels du recours au traitement au tamoxifène pour réduire le risque de cancer du sein | 1 ECR a rapporté une réduction du risque de cancer du sein de type envahissant de 49 % parmi toutes les participantes (femmes âgées ≥ 60 ans, ou femmes dont l'indice Gail s'établissait à au moins 1,66 %)   | ECR <sup>10</sup> (I)    | Des preuves solides permettent de recommander la discussion avec les femmes plus à risque des avantages et des risques potentiels du recours au traitement au tamoxifène pour réduire le risque de cancer du sein et appuient par conséquent le choix personnel (grade B) |

Note : ECR = étude contrôlée randomisée.

\*Se reporter à l'annexe 1 pour consulter les définitions des niveaux de preuve et des grades de recommandation.

†L'usage généralisé de l'indice Gail d'évaluation du risque à titre d'outil de dépistage n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation.

sein afin de déterminer pour une patiente si les avantages du tamoxifène l'emportent sur les préjudices.

## Références

- Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogen as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1988;48:246-53.
- Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.
- Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1450-9.
- Dawson DA, Thompson GB. Breast cancer risk factors and screening: United States, 1987. *Vital Health Stat* 10 1990;(172):iii-iv, 1-60.
- Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE, Cosgrove D, Davey JB, Dowsett M, et al. Chemoprevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989;14(1):23-31.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
- Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifene and the prevention of breast cancer. *Endocr Rev* 1999;20:253-78.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998;352:93-7.
- Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
- Chlebowski RT, Collyer DE, Somerfield MR, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 1999;17:1939-55.
- Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:16-21.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
- Rockhill B, Colditz G, Kaye J. Re: tamoxifen prevention of breast cancer: an instance of the fingerpost. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:657-9.
- Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829-46.
- Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-71.
- Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;343:191-8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion: tamoxifen and the prevention of breast cancer in high risk women. *ACOG Today* 1999;43(9):224.

**Commanditaires :** Le financement du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs est le fruit d'un partenariat entre les ministères provinciaux et territoriaux de la santé et Santé Canada. Le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge est le traitement du cancer du sein est rattaché à l'Initiative canadienne sur le cancer du sein de Santé Canada.

**Intérêts concurrents :** Aucun déclaré.

**Collaborateurs :** Ce guide a été rédigé par quatre principaux auteurs. Le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs et le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein ont formulé des commentaires scientifiques et éditoriaux suite auxquels le manuscrit a fait l'objet de multiples révisions.

**Demandes de tirés à part :** Dr Mark Levine, a/s Mme Humaira Khan, Faculté de médecine, Centre des sciences de la santé de l'Université McMaster, pièce 2C6, 1200, rue Main ouest, Hamilton (Ont.) L8N 3Z5, télécopieur : (905) 577-0017; ou Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs, Parkwood Hospital, 801, chemin Commissioners est, London (Ont.) N6C 5J1, ctf@ctfphc.org

### Membres du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

**Président :** Dr John W. Feightner, professeur, Department of Family Medicine, University of Western Ontario, London (Ont.).  
**Président sortant :** Dr Richard Goldbloom, professeur, Department of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax (N.-É.).  
**Membres :** Drs R. Wayne Elford, professeur et président de la recherche, Department of Family Medicine, University of Calgary, Calgary (Alb.); Denice Feig, professeur adjoint, Department of Endocrinology, University of Toronto, Toronto (Ont.); Michel Labrecque, professeur, Unité de médecine familiale, Université Laval, Rimouski (Qué.); Robin McLeod, professeur, Department of Surgery, Mount Sinai Hospital et University of Toronto, Toronto (Ont.); Harriet MacMillan, Départements de psychiatrie, de neurosciences comportementales et de pédiatrie, Centre canadien d'études des enfants à risque, Université McMaster, Hamilton (Ont.); Jean-Marie Moutquin, professeur et directeur, Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Qué.); Valerie Païda, professeur adjoint, Department of General Internal Medicine, University of Toronto, Toronto (Ont.); Christopher Patterson, professeur et chef, Division de la gériatrie, Département de médecine, Université McMaster, Hamilton (Ont.); et Elaine E.L. Wang, professeur adjoint, Departments of Pediatrics and Public Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto (Ont.).  
**Personnes-ressources :** Nadine Wathen, coordonnatrice, et Ruth Walton, associée de recherche, Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs, Department of Family Medicine, University of Western Ontario, London (Ont.).

### Membres du Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein (et organismes responsables de leur nomination)

**Président :** Dr Mark Levine (Action Cancer Ontario), Centre régional de cancérologie de Hamilton et Université McMaster, Hamilton (Ont).  
**Membres :** Dr David M. Bowman (Fondation manitobaine pour la recherche en cancérologie et le traitement du cancer), Fondation manitobaine pour la recherche en cancérologie et le traitement du cancer, Winnipeg (Man.); Dr Judy Caines (Comité consultatif fédéral-provincial-territorial sur les services de santé), Nova Scotia Cancer Centre, Halifax (N.-É.); Dr Jacques Cantin (Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qué.); M<sup>me</sup> Chris Emery (Association des infirmières et infirmiers du Canada), BC Cancer Agency, Delta (C.-B.); Dr Eva Grunfeld (Collège des médecins de famille du Canada), Centre régional de cancérologie d'Ottawa, Ottawa (Ont.); Dr Maria R. Hugi (Réseau canadien du cancer du sein), Providence Health Care, Vancouver (C.-B.); Dr Alan W. Lees (Alberta Cancer Board), Cross Cancer Institute, Edmonton (Alb.); M<sup>me</sup> Sabina Mallard (Réseau canadien du cancer du sein), représentante des consommatrices, Stratford (I.-P.-É.); Dr Mohamed Mohamed (Saskatchewan Cancer Foundation),

Saskatoon Cancer Centre, Saskatoon (Sask.); D<sup>r</sup> Ivo A. Olivotto (BC Cancer Agency), Vancouver Island Cancer Centre et University of British Columbia, Victoria (C.-B.); D<sup>r</sup> Leonard Reyno (Cancer Care Nova Scotia), Nova Scotia Cancer Centre, Halifax (N.-É.); D<sup>r</sup> Carol Sawka (Action Cancer Ontario), Centre régional de cancérologie de Toronto-Sunnybrook, Toronto (Ont.); D<sup>r</sup> Hugh Scarth (Corporation des sciences de la santé de l'Atlantique), Hôpital régional de Saint John, Saint John (N.-B.);

M<sup>me</sup> Donna Seymour (Santé Canada), Division de la santé des adultes, Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Santé Canada, Ottawa (Ont.); D<sup>r</sup> S. Kishore Thain (Fondation pour la recherche en cancérologie et le traitement du cancer de Terre-Neuve), Dr. H.B. Murphy Cancer Centre, St. John's (T.-N.); et D<sup>r</sup> Timothy Whelan (Action Cancer Ontario), Centre régional de cancérologie de Hamilton et Université McMaster, Hamilton (Ont.).

---

**Annexe 1 : Qualité des preuves et catégories de recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs**

---

**Qualité des preuves**

- I Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif bien conçu randomisé
- II-1 Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs bien conçus, sans randomisation
- II-2 Données obtenues dans le cadre d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche
- II-3 Données comparatives de différents lieux et époques avec ou sans intervention; résultats spectaculaires d'études non comparatives
- III Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique; études descriptives ou rapports de comités d'experts

**Catégories de recommandations**

- A Il y a des preuves suffisantes pour recommander que le trouble ou l'intervention soit expressément pris en considération dans un examen médical périodique
  - B Il y a des preuves acceptables permettant de recommander que le trouble ou l'intervention soit expressément pris en considération dans un examen médical périodique
  - C Les preuves sont insuffisantes pour qu'on puisse recommander l'inclusion ou l'exclusion d'un trouble ou d'une intervention dans un examen médical périodique, mais des recommandations peuvent être formulées pour d'autres motifs
  - D On dispose de preuves acceptables pour recommander qu'un trouble ou une intervention soit expressément exclu d'un examen médical périodique
  - E Il y a des preuves suffisantes pour qu'on puisse recommander qu'un trouble ou une intervention soit expressément exclu d'un examen médical périodique
-

## Annexe 2

# Questions et réponses sur la chimioprévention et le cancer du sein

## Un guide pour les patientes et leurs médecins

### Ce guide me concerne-t-il?

Ce guide s'adresse aux femmes qui n'ont jamais été atteintes d'un cancer du sein et qui envisagent de prendre un médicament appelé tamoxifène pour prévenir le cancer du sein. Si le risque que vous soyez atteinte d'un cancer du sein vous préoccupe, vous voudrez peut-être poursuivre votre lecture. Notez que ce guide porte sur l'utilisation du tamoxifène pour prévenir le cancer du sein et ne traite pas des autres mesures préventives.

### Qu'est-ce que la chimioprévention?

L'expression chimioprévention désigne le recours à des médicaments pour réduire le risque qu'une personne soit atteinte d'un cancer. Vous voudrez peut-être discuter de la chimioprévention avec votre médecin si votre risque de cancer du sein est supérieur à celui des autres femmes de votre âge.

L'œstrogène joue un rôle important dans l'apparition du cancer du sein. Des études ont porté sur les médicaments qui bloquent l'effet de l'œstrogène pour voir s'ils permettaient de prévenir le cancer du sein. Le tamoxifène et le raloxifène sont au nombre de ces médicaments.

### Qu'est-ce que le tamoxifène?

Le tamoxifène, en bloquant l'effet de l'œstrogène, peut avoir une incidence sur la croissance des cellules cancéreuses. Le recours au tamoxifène pour prévenir le cancer du sein découle de son utilisation pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein. Les recherches ont démontré que les femmes présentant un cancer du sein à un stade précoce qui prennent du tamoxifène dans le cadre de leur traitement contre le cancer courent moins de risques que le cancer du sein réapparaisse. Les études ont aussi révélé que chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, l'administration du traitement au tamoxifène réduit le risque d'apparition du cancer dans l'autre sein.

### Qu'est-ce que les chercheurs ont appris au sujet du tamoxifène?

Trois études se sont penchées sur l'utilisation du tamoxifène pour prévenir le cancer du sein : l'étude P-1 du *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), qui s'est déroulée au Canada et aux États-Unis, l'étude italienne sur le traitement préventif au tamoxifène, en Italie, et l'étude du *Royal Marsden Hospital*, au Royaume-Uni. Ces trois études comparaient des femmes qui prenaient du tamoxifène avec des femmes qui prenaient un médicament inactif qu'on appelle « placebo ».

Le groupe des femmes risquant le plus d'être atteintes d'un

cancer du sein qui ont reçu du tamoxifène dans le cadre de la plus grande étude (l'étude P-1 du NSABP) a affiché une diminution considérable (d'environ 50 %) des cas de cancer du sein. On n'a toutefois pas observé de réduction auprès des femmes qui ont participé aux deux études de moindre envergure (l'étude italienne et l'étude du *Royal Marsden*). À l'heure actuelle, nous ignorons si le recours au tamoxifène permettra d'augmenter les chances que certaines femmes vivent plus longtemps.

Les femmes qui prenaient du tamoxifène étaient plus susceptibles de souffrir d'un accident cérébral vasculaire et de caillots sanguins aux poumons ou aux veines des jambes que celles qui ont reçu des placebos. L'étude P-1 du NSABP a révélé une augmentation des cas de cancer de l'endomètre chez les femmes qui recevaient du tamoxifène.

### Quels sont les avantages et les risques liés à l'utilisation du tamoxifène à titre chimiopréventif?

Le tamoxifène peut réduire les probabilités qu'un cancer du sein apparaisse chez les femmes plus à risque. Ce traitement peut également causer des effets secondaires néfastes. Au nombre des effets secondaires entraînés par l'utilisation du tamoxifène, on compte l'accident cérébral vasculaire, la formation de caillots sanguins aux poumons et aux veines des jambes, le cancer de l'endomètre, les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. De toute évidence, certains de ces effets sont plus graves que d'autres.

En règle générale, la probabilité qu'apparaissent certains des effets secondaires augmente avec l'âge de la patiente. Il est plus probable que les avantages découlant de la protection contre le cancer du sein l'emportent sur les risques chez les femmes âgées de 35 à 50 ans. Les risques d'effets secondaires (surtout l'accident cérébral vasculaire et les caillots sanguins aux poumons) augmentent tandis que les femmes avancent en âge et à un certain moment l'emportent sur les avantages possibles du traitement au tamoxifène.

### Que dois-je faire pour m'informer au sujet de mon risque de cancer du sein?

Le « risque » désigne la probabilité qu'une personne en particulier soit atteinte d'une certaine affection à un moment donné. Il n'est pas facile de déterminer le risque. Votre médecin évaluera votre risque de cancer du sein en examinant un certain nombre de facteurs, y compris les suivants :

- Votre âge
- Votre âge à l'apparition de vos premières menstruations
- Votre âge à la naissance de votre premier enfant
- Si vous avez subi une biopsie du sein

- Si un cancer du sein est apparu chez l'une de vos proches parentes (mère, sœur ou fille)
- Votre origine ethnique

### Qu'est-ce que l'indice Gail d'évaluation du risque?

L'indice Gail d'évaluation du risque est un modèle qui sert à estimer le risque qu'un cancer du sein apparaisse chez une femme en particulier. L'indice repose sur une série de facteurs de risque (l'âge, l'âge aux premières menstruations, l'âge à la première naissance d'un enfant vivant, le nombre de biopsies du sein, les antécédents familiaux et l'origine ethnique) pour calculer un risque « de base ». Il s'agit de la probabilité qu'une femme souffre d'un cancer du sein de type envahissant au cours des cinq années suivantes et pendant toute sa vie.

Par exemple, si votre risque de base est établi à 2 % pour le cancer du sein, sur une période de cinq ans, vous courez un risque de 2 % d'avoir un cancer du sein (et il est probable à 98 % que le cancer ne se présente pas). Autrement dit, au cours des cinq années suivantes, sur 100 femmes comme vous, le cancer du sein apparaîtrait chez 2 femmes, et ne se manifesterait pas chez les 98 autres. Votre risque individuel est ensuite comparé avec celui des femmes de votre âge dont le risque de cancer du sein est considéré comme moyen. Ainsi, même si votre risque de cancer du sein s'établit à 2 %, les femmes de votre groupe d'âge qui présentent des facteurs de risque moyens peuvent avoir un risque de 1 %.

Si vous vous préoccupez avec votre médecin de la possibilité que vous couriez un risque accru d'avoir un cancer du sein, l'indice d'évaluation du risque peut vous aider à amorcer une réflexion et une discussion au sujet de la chimioprévention (consultez l'outil d'évaluation du risque du *National Cancer Institute* au <http://brca/nci.nih.gov/brc>).

### Doit-on recourir régulièrement à l'indice Gail d'évaluation du risque en vue de prendre des décisions relatives au traitement?

Non. Un médecin de famille ne devrait pas recourir à l'indice Gail pour évaluer le risque de toutes ses patientes. Bien que cet indice a servi à recruter les participantes de l'étude P-1 du NSABP (l'étude qui a démontré l'avantage que pourrait présenter l'administration du tamoxifène pour prévenir le cancer du sein), on n'en a pas encore évalué l'utilisation routinière au bureau de votre médecin. De plus, il faut que vous sachiez que l'élaboration de l'indice Gail reposait sur des renseignements relatifs à un très grand nombre de femmes de race blanche et à un très petit nombre de femmes des populations non blanches. On ne sait donc pas si ce modèle peut servir avec autant d'exactitude à évaluer le risque des femmes de toutes les origines ethniques. Néanmoins, lorsqu'un risque accru de cancer du sein suscite des inquiétudes chez une femme ou chez son médecin, l'indice peut servir à décider s'il est opportun de discuter plus à fond des avantages et des préjudices entraînés par l'utilisation du tamoxifène.

### Quels renseignements dois-je recueillir pour prendre une décision au sujet de l'utilisation du tamoxifène pour prévenir le cancer du sein?

En premier lieu, vous devrez en apprendre davantage au sujet de votre risque de cancer du sein pour les cinq prochaines années. L'indice Gail pourrait servir à l'estimation de votre risque par votre médecin et vous ou par un spécialiste d'un centre de conseil. Vous devrez ensuite étudier les données probantes de l'étude P-1 du NSABP à laquelle ont participé des femmes dont le risque de base à 5 ans s'établissait à au moins 1,66 %, selon l'indice Gail. Les résultats de l'étude permettent de penser que l'utilisation du tamoxifène réduira votre risque. Enfin, vous devrez acquérir plus de connaissances à propos des avantages possibles du tamoxifène et des préjudices que peuvent causer les effets secondaires de ce traitement.

### Je présente un risque de cancer du sein faible ou normal (risque à 5 ans inférieur à 1,66 %, selon l'indice Gail). Dois-je envisager la chimioprévention?

Non. Les chercheurs et les médecins ne recommandent pas aux femmes dont le risque de cancer du sein est faible ou normal d'entreprendre un traitement chimiopréventif parce que les préjudices possibles l'emportent sur les avantages que le traitement au tamoxifène peut apporter.

### Je cours un risque plus élevé d'être atteinte d'un cancer du sein (risque à 5 ans égal ou supérieur à 1,66 %, selon l'indice Gail). Dois-je envisager un traitement chimiopréventif au tamoxifène?

Oui. Vous devrez cependant discuter des effets possibles du tamoxifène avec votre médecin et peut-être même avec un spécialiste d'un centre de conseil. Il vous faudra vous pencher sur la façon dont vous seriez touchée par un cancer du sein par rapport aux effets qu'aurait un accident cérébral vasculaire ou la formation de caillots sanguins aux poumons. Vous voudrez en outre vous arrêter à des questions de qualité de vie, par exemple les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale que peut causer le tamoxifène. Vous devrez peser les avantages possibles de la chimioprévention en fonction des problèmes que pourraient causer les effets secondaires du traitement. L'importance que vous accordez aux différentes issues possibles influencera votre choix. Par exemple, il est possible que vous estimiez qu'un accident cérébral vasculaire provoqué par la prise de tamoxifène serait beaucoup plus dramatique qu'un cancer du sein, et que vous décidiez par conséquent de ne pas prendre de tamoxifène. Une autre femme pourrait juger au contraire qu'un cancer du sein serait beaucoup plus grave qu'un accident cérébral vasculaire et décider d'utiliser le tamoxifène. Après avoir discuté à fond de la question avec votre médecin, vous devrez déterminer l'importance que revêtent pour vous les conséquences qui

pourraient suivre si vous prenez ou si vous ne prenez pas de tamoxifène. Si vous décidez de prendre du tamoxifène, il est recommandé que vous poursuiviez le traitement pendant cinq ans.

**Devrais-je envisager d'entreprendre un traitement chimiopréventif qui fait appel au médicament appelé raloxifène?**

Le raloxifène, à l'instar du tamoxifène, peut bloquer l'effet de l'œstrogène et avoir une incidence sur la croissance des cellules cancéreuses. Au départ, l'utilisation de ce médicament a été étudiée chez les femmes atteintes d'ostéoporose — cause fréquente de fragilité des os et de fractures chez les femmes ménopausées. Une étude a indiqué que le raloxifène

réduisait le risque d'apparition du cancer du sein. Il est vrai que les recherches sur le raloxifène sont prometteuses, néanmoins, aucune étude conçue précisément en vue d'évaluer l'administration de ce traitement pour prévenir le cancer du sein n'est terminée à ce jour. Une étude qui compare l'utilisation du raloxifène et du tamoxifène pour prévenir le cancer du sein (l'étude STAR du NSABP) est en cours. Les chercheurs espèrent que cette étude permettra de répondre à certaines des nombreuses questions soulevées au sujet des effets du raloxifène. Les données probantes actuellement disponibles ne permettent pas d'appuyer le recours au raloxifène à titre de traitement chimiopréventif du cancer du sein en dehors du contexte d'une étude clinique.