

CHIMIOPREVENTION PAR LES SERMS RESULTATS DES ESSAIS ET PERSPECTIVES



Bruno CUTULI

Polyclinique de Courlancy - REIMS

XXXe journées de la SFSPM, LA BAULE 07/11/2008



- **Le cancer du sein reste de loin le premier cancer de la femme dans les pays occidentaux**
- **Il représente en France 36% des cancers féminins**
- **Son incidence a augmenté d'environ 2% par an ces dernières années, avec 42 000 nouveaux cas en 2000 et 49 800 en 2005**
- **Les facteurs de risque sont multiples, et ils peuvent s'additionner (ou se multiplier) entre eux. L'âge est le premier de ces facteurs**



AUTRES FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DE CS (I)

TYPES	MULTIPLICATIONS DU RR (MOYENNES)
GENETIQUES	
BRCA 1	5
BRCA 2	3
FAMILIAUX : ATCD CS *	
MERE	1.8
SŒUR	2.5
MERE + SOEUR	5.6
HISTOLOGIQUES (sur biopsie préalable)	
HYPERPLASIE SIMPLE	1.3
HYPERPLASIE ATYPIQUE	4.3
CLIS	5-8

* A moduler selon l'âge de survenue ($\leq 50 / > 50$) et l'éventuelle bilatéralité

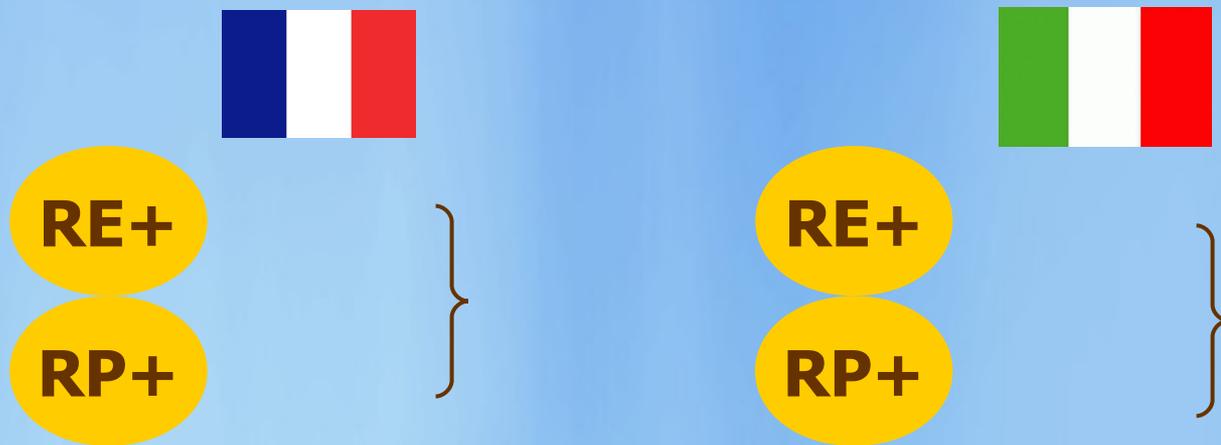


AUTRES FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DE CS (II)

TYPES	MULTIPLICATIONS DU RR (MOYENNES)
GYNECOLOGIQUES Puberté précoce (< 12 ans) Ménopause tardive (> 55 ans)	1.2 – 1.5 1.5 – 2 1.3 – 2.2
« DIVERS »	



- **L'hormono dépendance des CS est connue depuis plus d'un siècle. Elle varie en fonction de l'âge et de certaines caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs**
- **Dans deux observatoires nationaux réalisés en**





- **Le premier anti-oestrogène, le Tamoxifène (TAM) a été utilisé dès 1976, d'abord en phase métastatique, puis en adjuvant**
- **Plusieurs études ont montré une réduction des CSC, mais cela n'est pas vrai pour d'autres**



FREQUENCE DES CANCERS DU SEIN CONTROLATERAUX (CSC) PARMIS LES ESSAIS DE TRAITEMENT ADJUVANT AVEC TAMOXIFENE

(Modifié d'après M.NAMER)

ESSAI	TAMOXIFENE	CONTROLE
NSABP B-14	28/1419 (2%)	55/1428 (3.9%)
SCOTTISH TRIAL	7/374 (1.9%)	20/373 (5.4%)
SWEDISH TRIAL	40/931 (4.2%)	66/915 (7.2%)
CRC	24/947 (2.5%)	27/965 (2.8%)
DBCg	52/864 (6%)	47/846 (5.6%)



- **Les excellents résultats obtenus avec ce produit ont incité diverses équipes à l'utiliser très précocément, dans un but de chemoprévention**
- **Une étude de "faisabilité" et trois grands essais randomisés ont été ainsi réalisés :**
 - **LE ROYAL MARSDEN TRIAL (TREVOR POWLES)**
 - **LE NSABP TRIAL (BERNARD FISHER)**
 - **L'ITALIAN PREVENTION TRIAL (UMBERTO VERONESI)**
 - **L'IBIS TRIAL (JACK CUZICK)**



ROYAL MARSDEN PREVENTION TRIAL

- 2471 femmes incluses de 1986 à 1996
- Randomisation : TAM (20mg/j) vs PLACEBO x 8 ans

CRITERES D'INCLUSION

- Age : 60-70 ans
- Un ATCD au 1^{er} degré de CS < 50 a (ou CS bilatéral)
- Un ATCD CS au 1^{er} degré + un 2^e degré ATCD CS (1^{er} / 2^e degré)
- Un ATCD CS au 1^{er} degré + Biopsie préalable pour "lésion bénigne"

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

- Ménopausées : 63%
- THS : 10%

MOYENNE DU RR : 4



RESULTATS 1 ANALYSE (1998 suivi médian : 70 mois)

Placebo (n=1233)

TAM (n=1238)

CA. SEIN

36(4)*

34(4)*

AUTRES CANCERS

24(1)**

19(4)**

ATE

4

7

DECES

6

9

* = CCIS ** = CA. ENDOMETRE



RESULTATS 2 ANALYSE (2007 suivi médian : 156 mois)

Placebo (n=1233)

TAM (n=1238)

RR

CA. SEIN

CA. INVASIFS

95 }
104 (8.4%)
9 }

68 }
82 (6.6%)
14 }

0.84 (NS)

CCIS

CA. RE+

86

53

0.61*

CA. RE-

17

24

1.4

* p= 0.005

POWLES JNCI 2007, 99 : 283-90



"ADVERSE EVENTS"

	Placebo	TAM
ATE	3	8
AVC	9	7
Autres Cancers	70	64

DECES

54 (9)*	54 (12)*
(24)**	(30)**

* Décès par cancer du sein

** Décès par autres cancers



NSAPB - NCI PREVENTION TRIAL : P1

- 13 388 femmes incluses de 1992 à 1997
- Randomisation : TAM (20 mg/j) vs Placebo x 5 ans

CRITERES D'INCLUSION

- Age \geq 60 ans
- Age de 35 à 60 ans avec en plus d'autres facteurs qui portent le RR à > 1.66 à 5 ans (Modèle de GAIL modifié)
- ATCD de CLIS
- La moyenne de RR était de 4 :

< 2 : 25%

2-3 : 31%

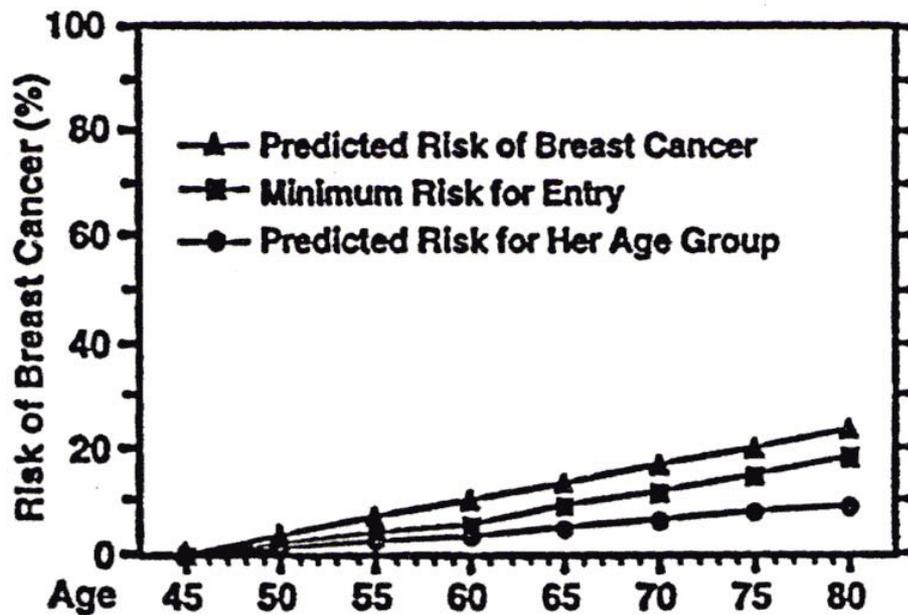
3-5 : 27%

> 5 : 17%



BCPT Breast Cancer Risk Profile (Example)

Name: JANE L. DOE Social Security Number: 987654321
Address: 1234 MAIN STREET
City: PITTSBURGH State/Province: PA Zip/Postal Code: 12345
NSABP Center: NSABP Adjuvant Therapy Ctr. Pittsburgh



Risk Factors

Current Age: 45
1st Degree Relatives: 1
Menarche: 14 yrs.
1st Live Birth: 28 yrs.
Breast Biopsies: 2
Atypical Hyperplasia: UNK

Based on this risk profile, Ms. DOE is considered eligible for participation in the NSABP Breast Cancer Prevention Trial if all other entry criteria are met.

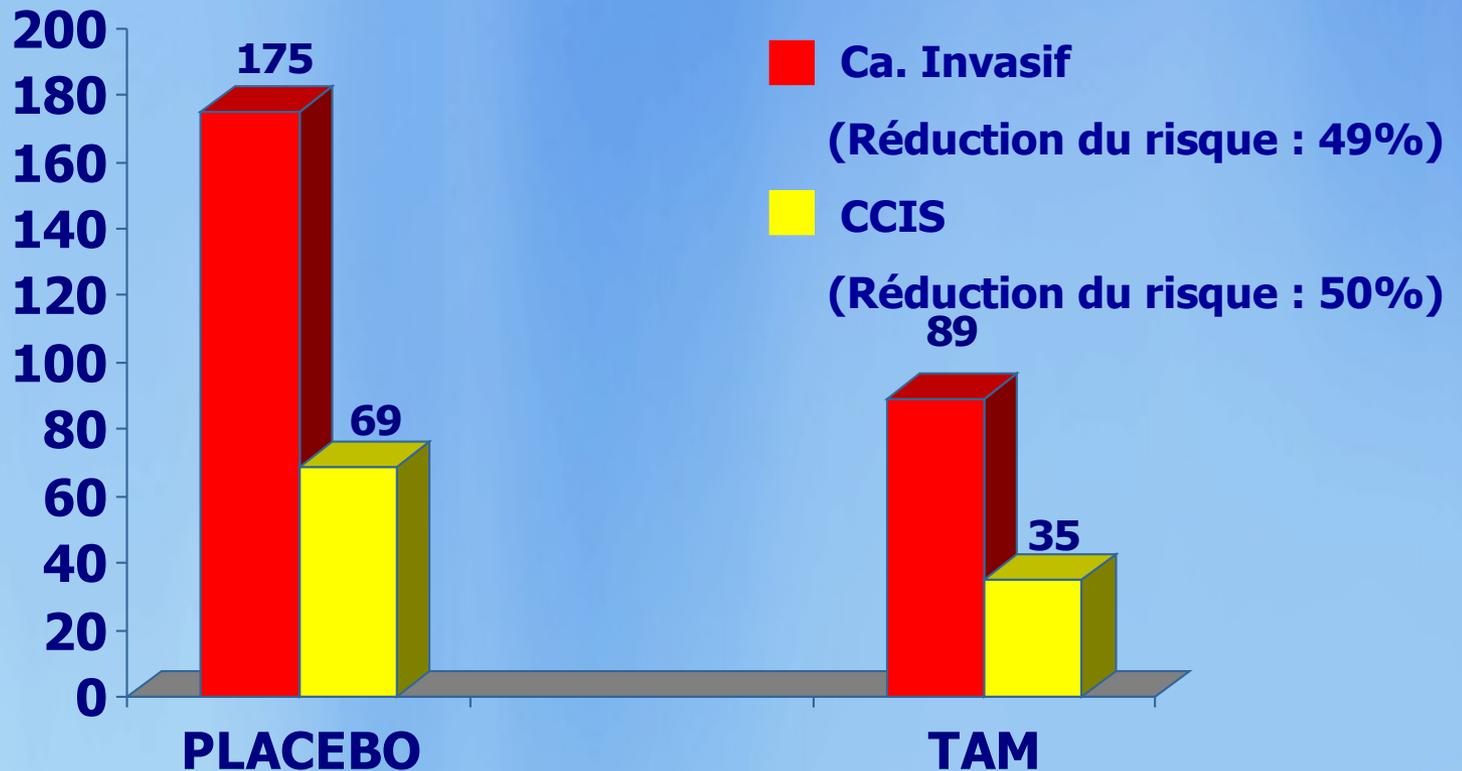
FISHER B, JNCI 1998, 90 : 1371-88



CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

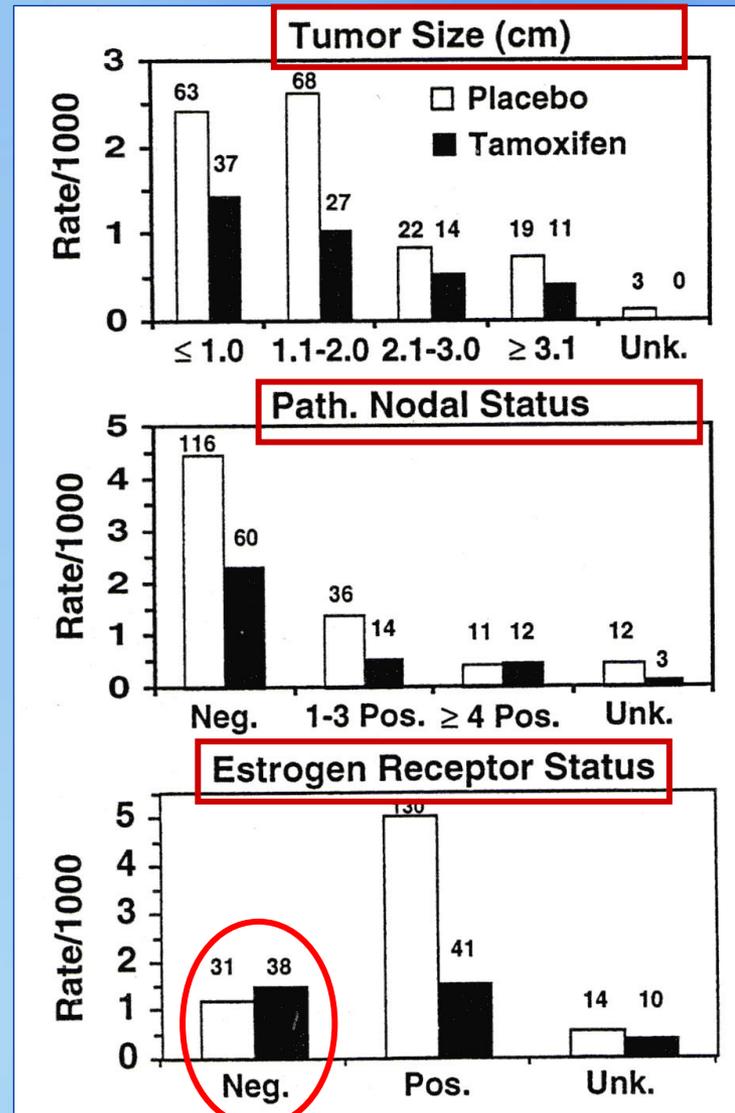
- **Ménopausée \cong 60%**
- **Hystérectomie préalable : 37%**
- **CLIS : 6.2%**
- **Hyperplasie Atypique : 9%**

RESULTATS (I)





CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES DES TUMEURS DEVELOPPEES DANS LES DEUX BRAS DE L'ETUDE

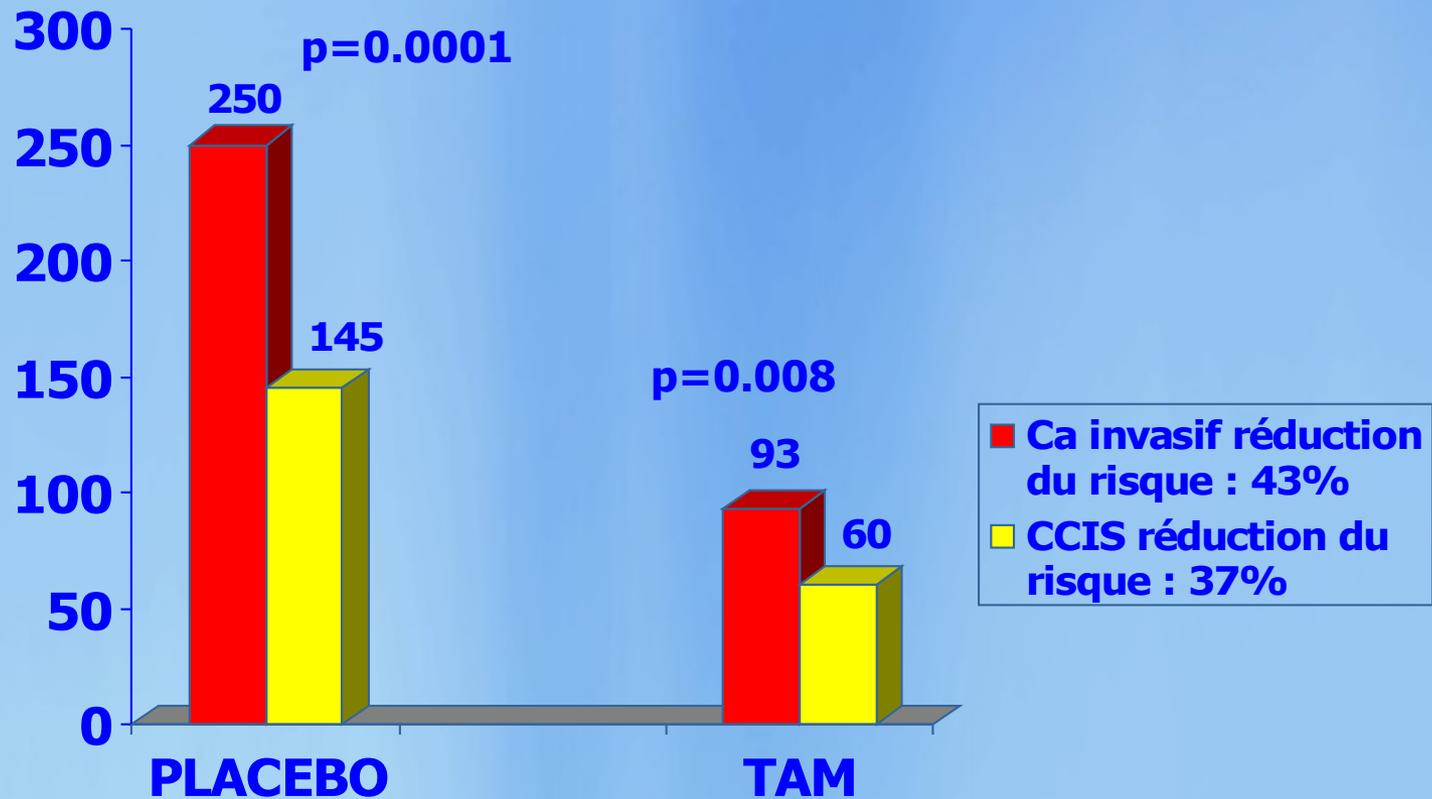




NSABP - P1 : 2 ANALYSE

RESULTATS A 84 MOIS

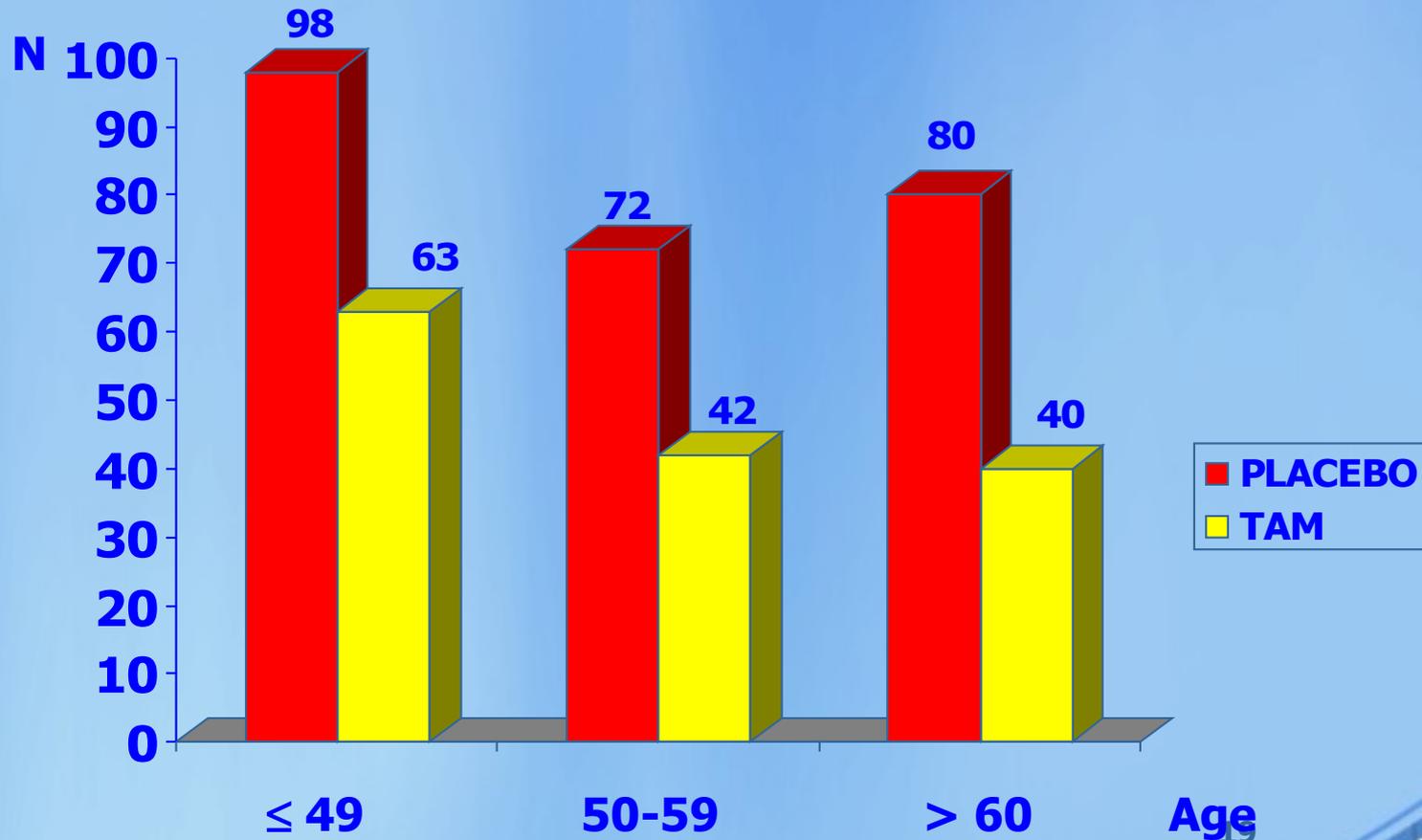
B.FISHER JNCI 2005, 97 : 1652-62





NSABP - P1 : INCIDENCE DES CANCERS INVASIFS RESULTATS A 84 MOIS EN FONCTION DE L'AGE

B.FISHER JNCI 2005, 97 : 1652-62

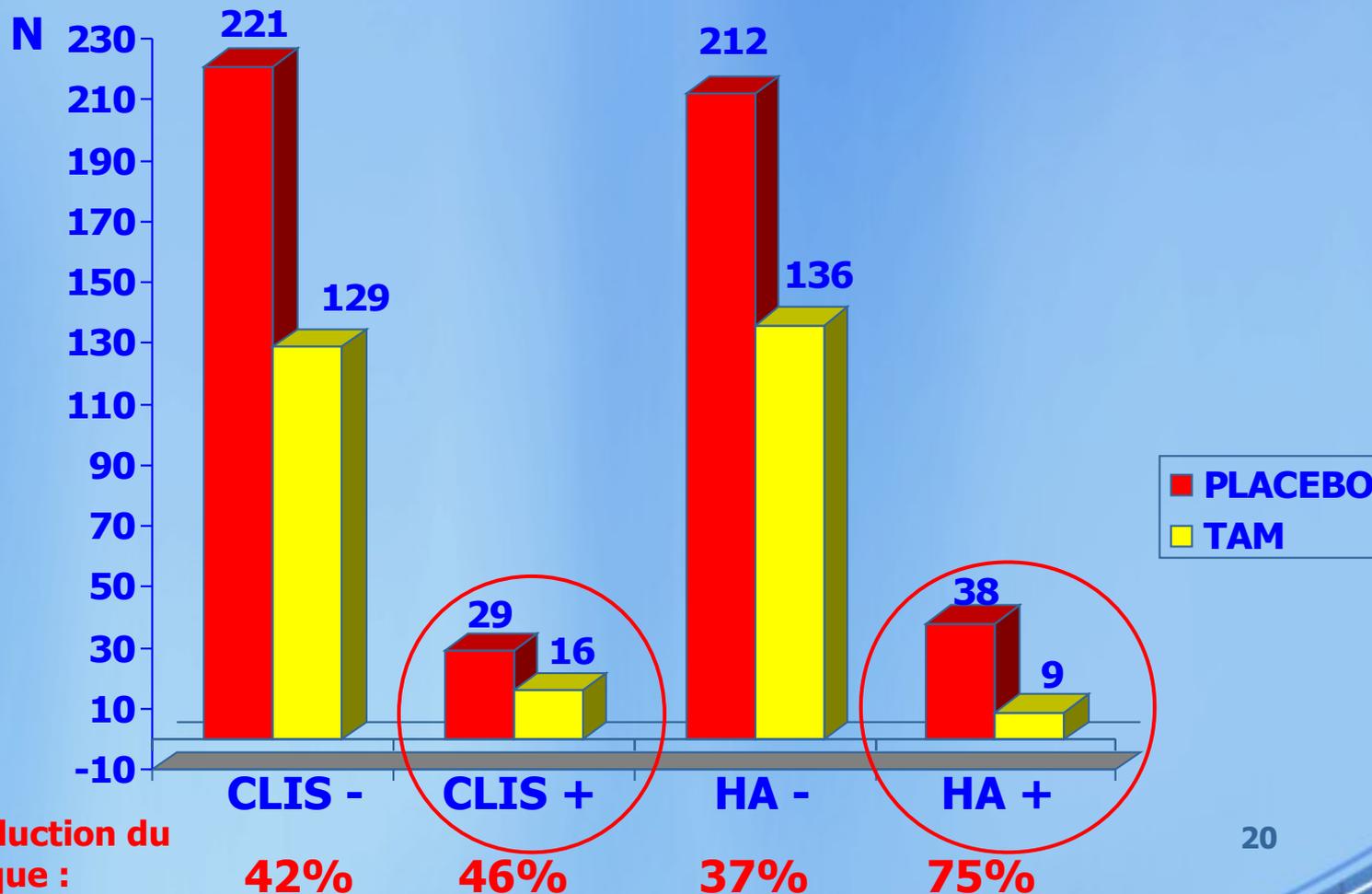


■ PLACEBO
■ TAM



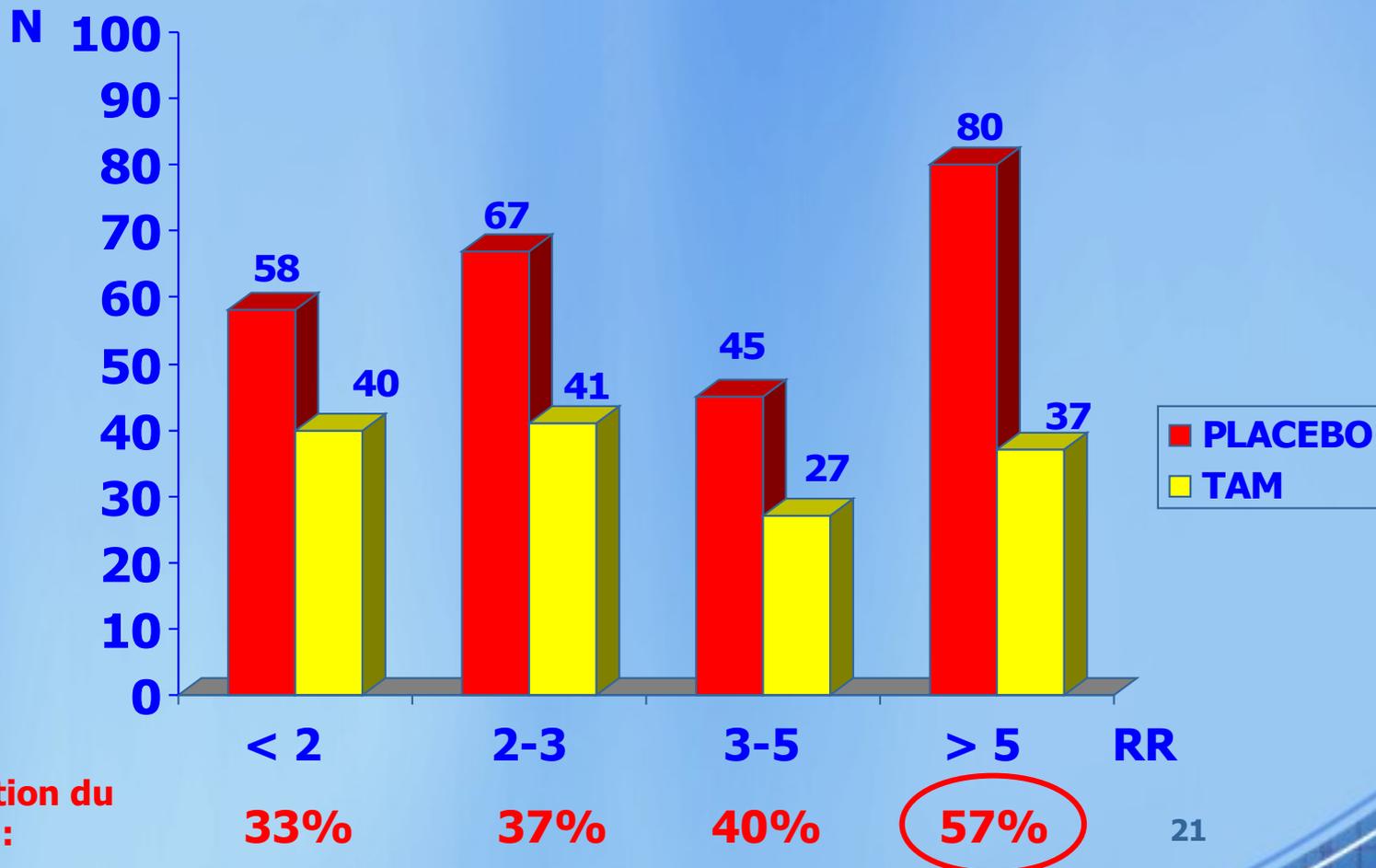
NSABP - P1 : INCIDENCE DES CANCERS INVASIFS. RESULTATS A 84 MOIS EN FONCTION DES FACTEURS HISTOPATHOLOGIQUES

B.FISHER JNCI 2005, 97 : 1652-62





NSABP - P1 : INCIDENCE DES CANCERS INVASIFS. RESULTATS A 84 MOIS EN FONCTION DU NIVEAU DE RISQUE (RR) B.FISHER JNCI 2005, 97 : 1652-62



Réduction du
risque :



ESSAI NSABP : P1

EFFETS SECONDAIRES (2005)

EFFETS CARDIOVASCULAIRES	PLACEBO	TAM	RR
INFARCTUS	44	43	1
CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE	65	70	1.1
FRACTURES SEVERES			
FEMUR	35	24	0.68
RACHIS	53	40	0.75
EFFETS « VASCULAIRES »			
AVC	50 [42]	71 [62]	1.42
AIT	34 [27]	31 [27]	0.91
EP	13 [11]	28 [24]	2.15
TVP	34 [22]	49 [33]	1.44

[] : ≥ 50 ans



ESSAI NSABP : P1 CANCER DE L'ENDOMETRE (2005)

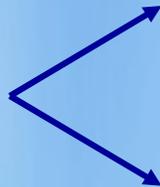
	PLACEBO	TAM	RR
CA. INVASIFS	17	53	3.28
≤ 50 ans	9	12	1.42
> 50 ans	8	41	5.33
CA. IN SITU	3	1	0.35

NB : 1 seul décès, dans le bras Placebo



ITALIAN PREVENTION TRIAL

- **5 408 Femmes incluses de 1992 à 1997**
- **Toutes hystérectomisées**
- **15% sous THS**





RESULTATS

ème

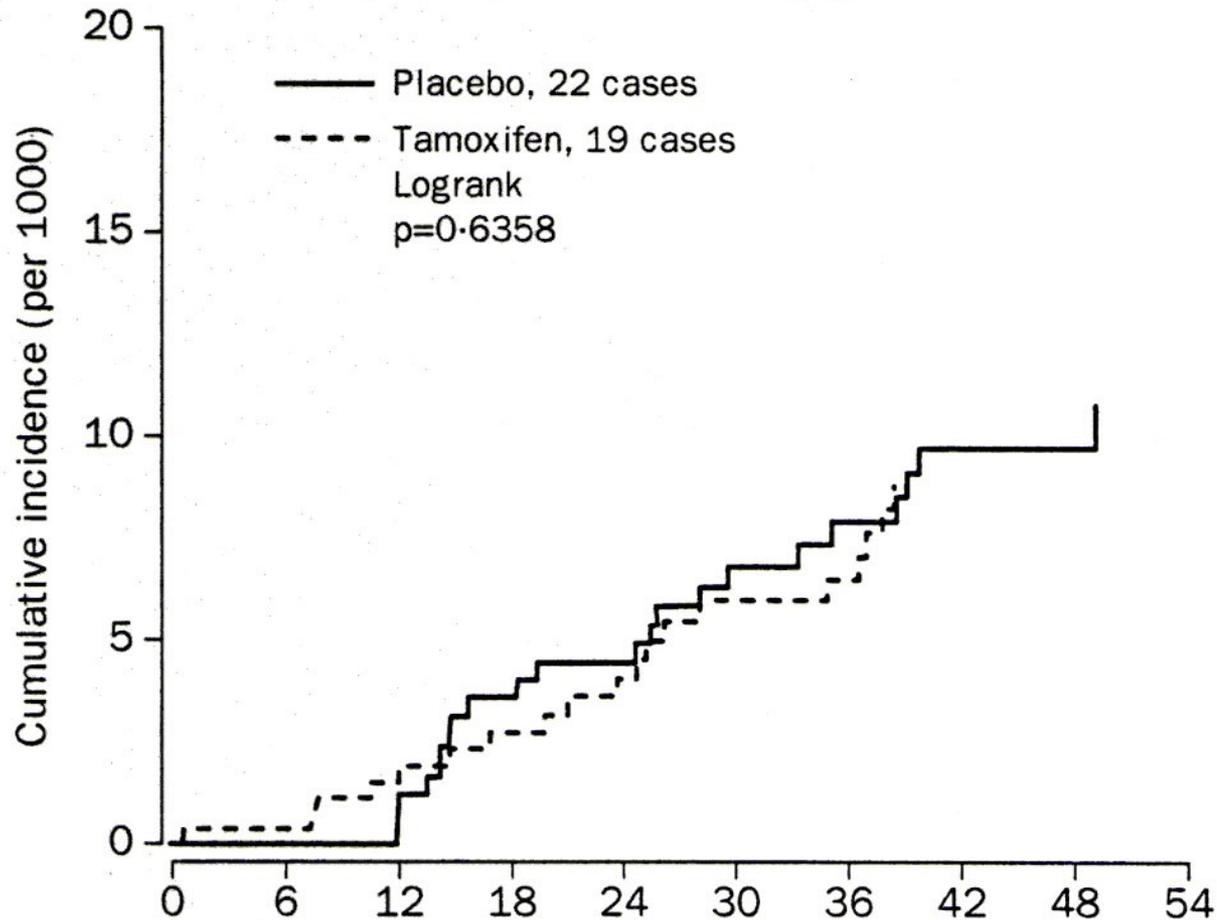


1 ANALYSE (1998)

AUCUNE DIFFERENCE DE SURVENUE DE CS DANS LES DEUX GROUPES :

Placebo : 22 cas

Tamoxifène : 19 cas





EFFETS SECONDAIRES : (A.T.E)

	TAM	PLACEBO
Phlébite superficielle	27	9
TVP	6	3
Autres thromboses	5	3
EP	1	1



2 ANALYSE (2007)

- **Légère réduction des CS sous TAMOXIFENE : 62 vs 74 (RR : 0.84)**
- **Effets secondaires augmentés (RR) par le TAM**
 - **Bouffées de chaleur 1.78**
 - **Ecoulements vaginaux 3.44**
 - **Troubles urinaires 1.52**
 - **Hypertriglycériémie 4.33**
 - **ATE 1.63**
 - **Arythmie 1.73**



CRITIQUES DE L'ESSAI ITALIEN

1) 2119 (39.2%) des patientes ont arrêté le traitement :

1407 Volontairement

721 : Groupe TAM

686 : Groupe PLACEBO

394 pour « toxicité »

206 : Groupe TAM

188 : Groupe PLACEBO

2) Chez les femmes de moins de 50 ans et celles n'ayant jamais eu de THS il n'y a pas de différence des taux de CS



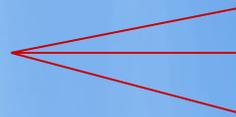
IBIS -I

(International Breast Cancer Intervention Study)

- Analyse de 7154 femmes de 35-70 ans incluses de 1992 à 2001
- Critères d'inclusion : (ATCD / Facteurs histopathologiques)

45-70

RR \geq 2



mère/sœur CS < 50 a
er e

2 CS 1 /2 degré
er

1 CS 1 degré + nulliparité + LB

HLA / HCA
er

40-44

RR \geq 4



CS bilatéral 1 degré
er e

2 CS 1 /2 degré (1 < 50 a)



- **RANDOMISATION :**
 - **PLACEBO**
 - **TAM 20mg/j****x 5 ans**
- **35% : Hystérectomisées**
- **11% : THS avant l'étude**
- **40% : THS pendant l'étude**

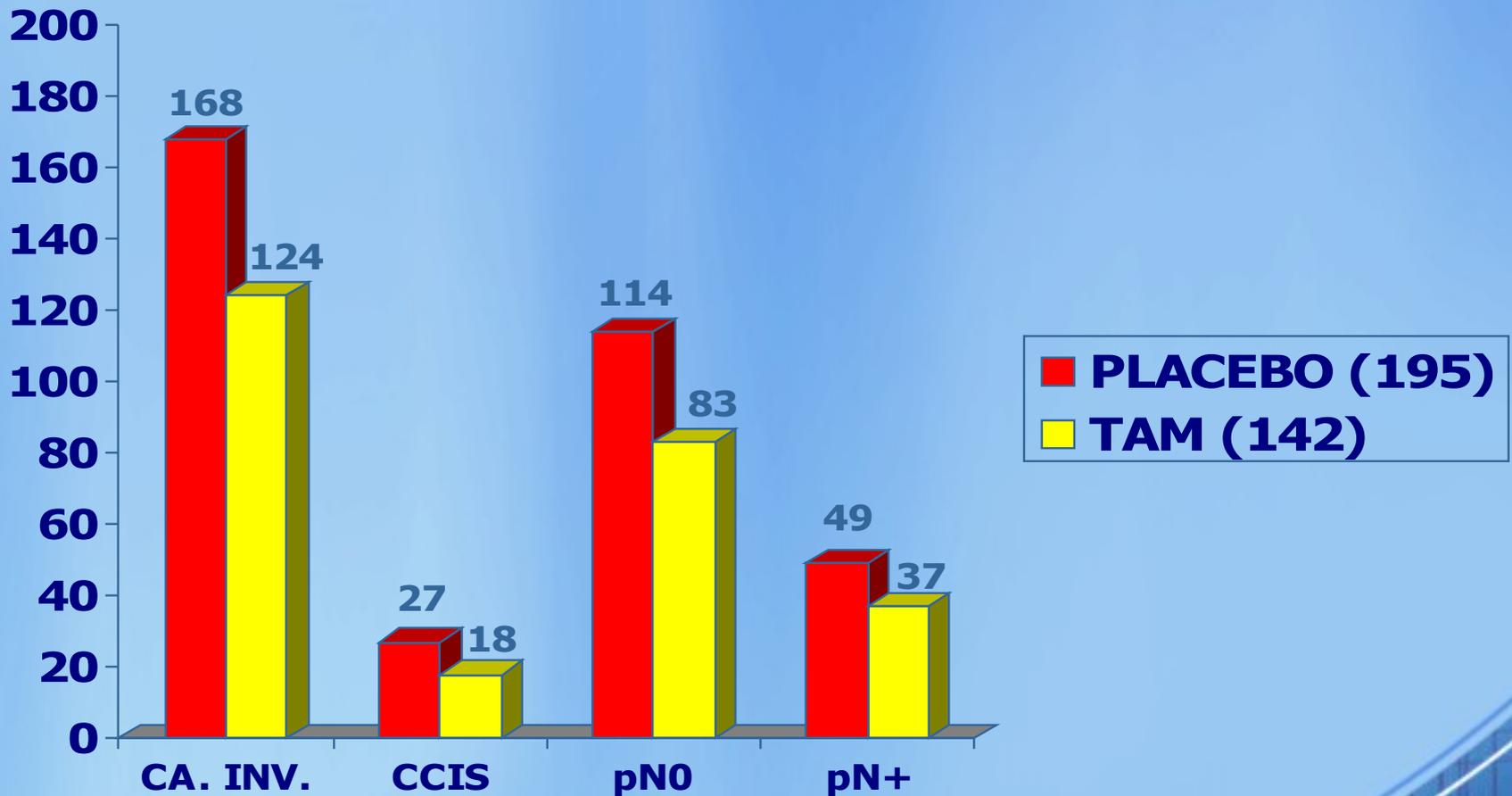


PREMIERS RESULTATS : A 50 MOIS

	PLACEBO	TAM	RR
CA. SEIN (TOTAL)	101	68	0.68 (p=0.01)
CS INVASIFS	85	63	0.74
CCIS	16	5	0.31
FEMMES SANS THS PREALABLE	42	31	0.74
FEMMES AVEC THS PREALABLE	21	9	0.43
FEMMES AVEC THS PENDANT L'ESSAI	28	38	0.74



ESSAI IBIS - I : RESULTATS ACTUALISES CARACTERISTIQUES COMPAREES DES CS DANS LES BRAS PLACEBO (n= 3575) ET TAM (n= 3579)





ESSAI IBIS - I : RESULTATS ACTUALISES

- **Bénéfice plus important chez les femmes de < 50 ans (33% de réduction versus 23% après 50 ans) et celles n'ayant jamais eu de THS**
- **La réduction n'est observée que pour les cancers RE+ (87 vs 132, soit 34%) alors que le taux de cancers RE- est identique (35)**
- **Les types de CS (pT/pN) sont comparables dans les deux bras**



ESSAI IBIS -I : EFFETS SECONDAIRES / DECES

	PLACEBO	TAM	RR
CA. ENDOMETRE	11	17	1.55
ATE	68	117	1.72
DECES (TOTAL)	55	65	
DECES PAR CS	13	11	



- **Cette surmortalité dans le bras TAM de l'essai IBIS-I est due à un nombre accru d'ATE survenus le plus souvent lors de « circonstances favorables »**
 - **Intervention chirurgicale**
 - **Infection / fracture avec alitement**
 - **Patientes obèses**
- **Ces mêmes circonstances auraient été retrouvées dans une ancienne étude qui avait retrouvé 4% d'ATE chez les femmes ménopausées sous TAM**
(CUTULI BULL CANCER 1995, 82 : 51-6)



ESSAI MORE

(Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation trial)

ETTINGER B JAMA 1999, 282 : 2189-97

- **BUT PRINCIPAL :**

Evaluation de la réduction du risque de fracture par l'utilisation du Raloxifène chez des patientes ménopausées avec une ostéoporose confirmée (tassement vertébral et/ou T-score < 2.5)

- **CAUSES D'EXCLUSION :**

ATCD Ca. Sein / Ca. endomètre

ATCD d'AVC / ATE

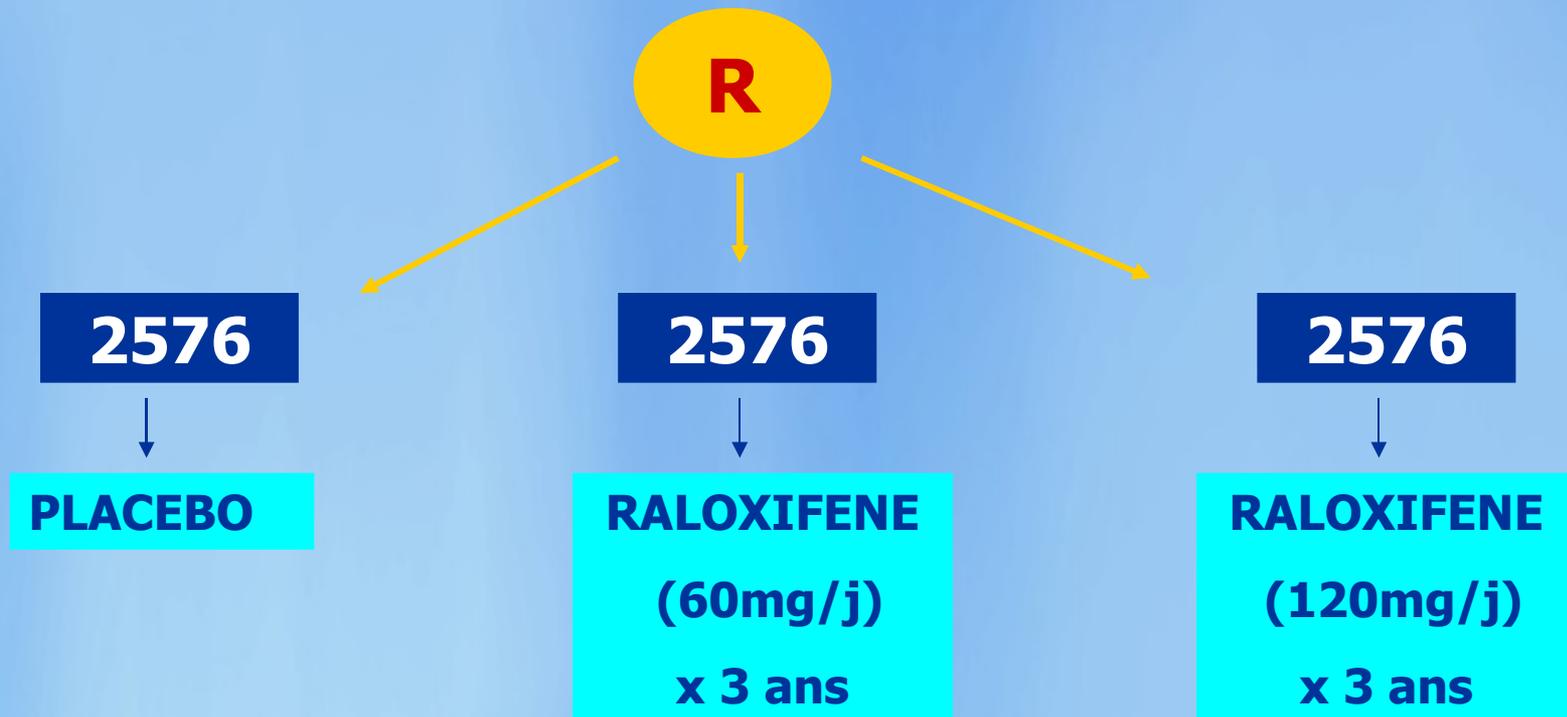
Ostéoporose secondaire

THS < 6 mois (avant randomisation)



SCHEMA DE L'ETUDE MORE

- 7705 patientes ménopausées



(1) ATCD de tassement vertébral ou T-score < 2.5)



RESULTATS (1) (Suivi médian : 40 mois)

	PLACEBO	RALOX. (60 /120)	RR	P
CCIS	5	7	NS	NS
CS INV.	27	13	0.24	<0.001

La réduction globale du risque de CSI est de 76%
(90% pour les RE+ mais seulement 12% pour les RE-)

(1) CUMMINGS S, JAMA 1999, 281 : 2189-97



EFFETS SECONDAIRES

	PLACEBO	RALOXIFENE	
TVP	0.3%	0.7%	} RR : 3
EP	0.1%	0.2%	
CA. ENDOM.	0.2%	0.25%	



ESSAI CORE (Continuing Outcome Relevant to Evista)

- Randomisation de 4011 des 7705 patientes incluses dans l'essai MORE entre



- Résultats :

	PLACEBO	RALOXIFENE	REDUCT. DU RISQUE
CSI	30	31	59%
CCIS	2	7	

- * Effet bénéfique uniquement sur les CS RE+
(MARTINO S JNCI 2004, 96 : 1751-61)



CRITIQUES DE L'ESSAI CORE

- **Critères de sélection à partir de l'essai MORE non précisés (52% des patientes)**
- ▽ **≅ 20% des femmes n'ont pas poursuivi le traitement**
- **Ces résultats concernant les femmes ostéoporotiques (donc à plus bas risque de développer un CS), ne sont pas transposables à la population générale**



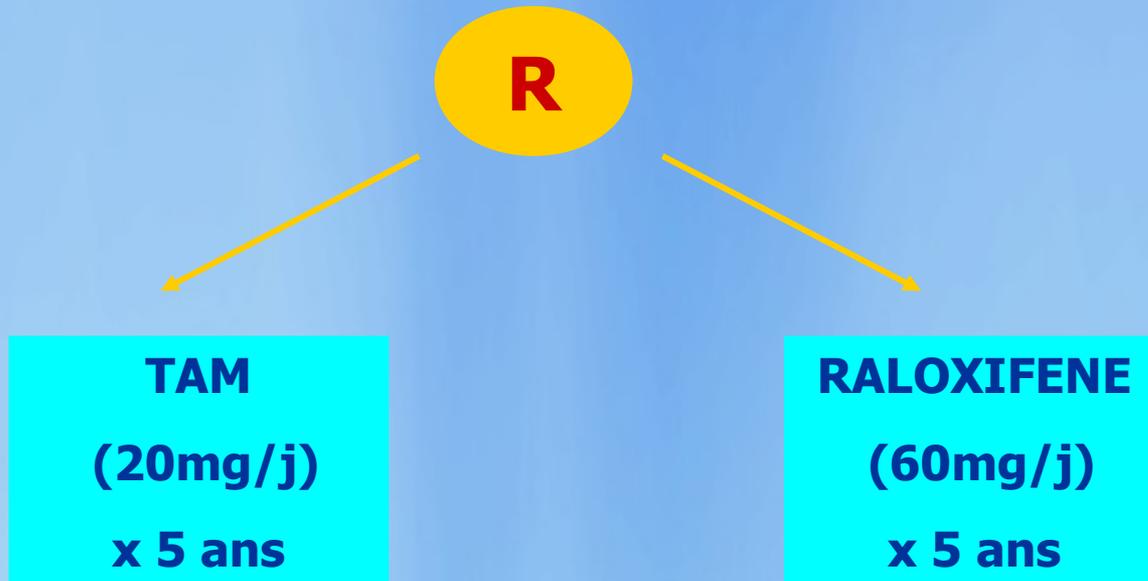
**EFFECTS OF TAMOXIFEN VS RALOXIFEN ON THE
RISK OF DEVELOPING INVASIVE BREAST CANCER
AND OTHER DISEASE OUTCOMES. THE NSAPB
STUDY OF TAMOXIFEN AND RALOXIFEN
(STAR) P-2 TRIAL**

VOGEL V. JAMA 2006, 2727-41



ESSAI STAR P-2 (NSABP)

- 19 747 femmes ménopausées (âge moyen : 58 ans), incluses de 1999 à 2004, avec un RR de CS à 5 ans ≥ 1.66 (4 en moyenne) et sans ATCD d'ATE





ESSAI STAR P2 (NSABP)

- **Caractéristiques des femmes incluses**

71% ≥ ATCD familiaux

23% ATCD d'HCA ou HLA

9.2% CLIS

NB : 51% avaient eu un hystérectomie



ESSAI STAR P2 (NSABP)

TAMOXIFENE

RALOXIFENE

ATE

141

100

EP

54

35

TVP

87

65

AVC + AIT

94

101

Cardiopathie Ischémique

114

126

Fractures

104

96



RESULTATS (Recul moyen : 4 ans)

VOGEL V JAMA 2006, 295 : 2727-2741

TAMOXIFENE

RALOXIFENE

CS INVASIF

163

168

CCIS / CLIS

57

80

K. Utérin

36

23



RESULTATS (Recul moyen : 4 ans)

VOGEL V JAMA 2006, 295 : 2727-2741

TAMOXIFENE

RALOXIFENE

Autres Cancers

183

201

Décès

101

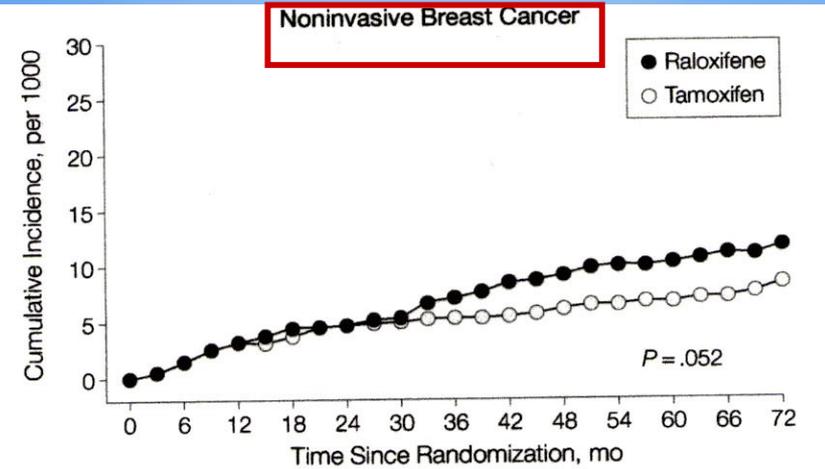
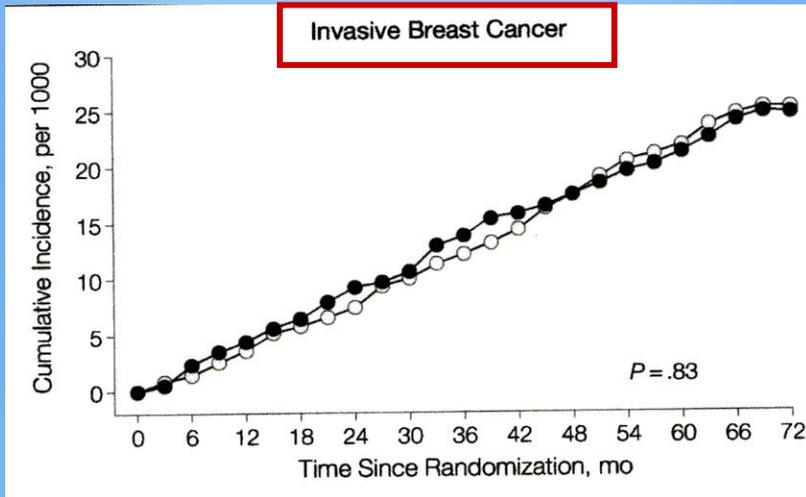
96

(2.6%)

(2.5%)



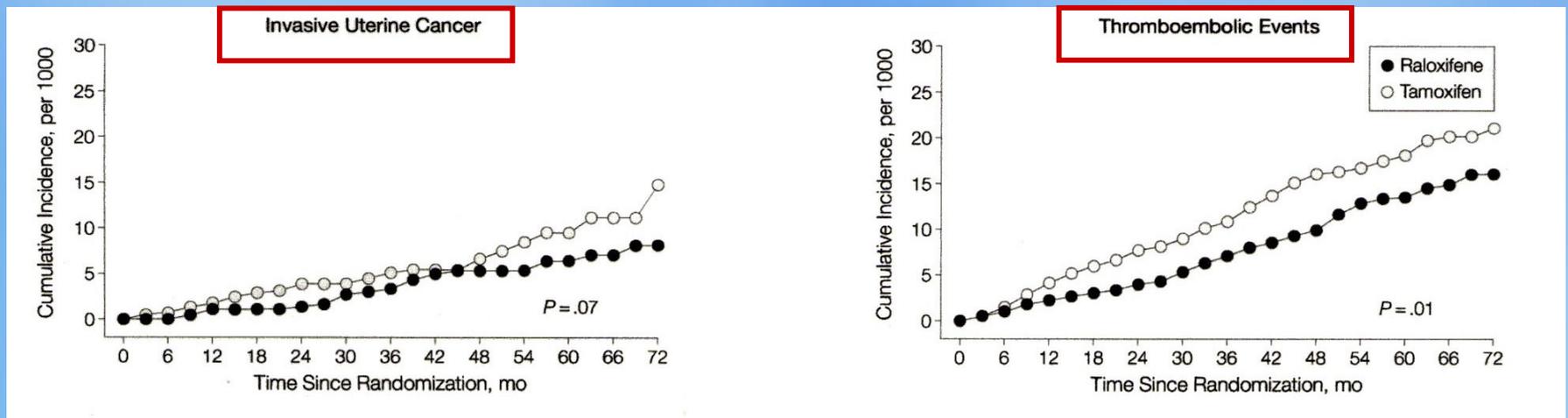
CUMULATIVE INCIDENCE OF INVASIVE AND NON INVASIVE BC



NSABP P2 TRIAL (STAR) - VOGEL V. JAMA 2006, 295 : 2727-41



CUMULATIVE INCIDENCE OF INVASIVE UTERINE CANCER AND THROMBOEMBOLIC EVENTS



NSABP P2 TRIAL (STAR) - VOGEL V. JAMA 2006, 295 : 2727-41



COMMENTAIRES

- **Le TAMOXIFENE et le RALOXIFENE réduisent de façon équivalente le risque de CS invasif, quelque soit le sous-groupe analysé**
- **Les caractéristiques histologiques (pT, pN, RE) des CS développés dans les deux groupes sont très similaires**
- **En terme de qualité de vie les résultats sont globalement comparables pour les deux produits**



DISCUSSION / PERSPECTIVES (I)

- **Importante hétérogénéité des essais de chimioprévention et suivi variables**
- **Optimisation de la population ciblée ?**
- **Réduction des effets secondaires et des toxicité ?**
- **Combinaison de différentes molécules ?**
- **Combinaison avec « mesures d'hygiène de vie »?**



HETEROGENEITE DES ESSAIS

	ROYAL MARSDEN (T/P)	NSABP P1 (T/P)	ITALIAN TRIAL (T/P)	IBIS – I (T/P)	MORE (T/R)	CORE (T/R)	STAR (T/R)
Nombre	2471	13 388	5408	7139	7705	4011	19 000
Age Médian	47	53	51	51	67	71	59
% femmes de ≤50 ans	66%	39%	38%		0	0	
THS Concomittant	26%	-	29%	40%	-	-	-
THS préalable	16%	34%	18%	41%	29%	26%	72%
ATCD familiaux (1er et/ou 2è degré)	100%	76%	18%	65%	12%	13%	72%



DISCUSSION / PERSPECTIVES (II)

- **La chimioprévention par les SERMS a montré une efficacité dans la réduction des CS RE+ mais...**
- **Le « niveau de risque » des femmes incluses semble trop bas (bénéfice maximal dans le P1 pour celles ayant un $RR \geq 5$)**
- **Les différents produits ont peut être des actions optimales dans des « sous groupes » variables : ex. CLIS et surtout HA avec le TAM dans le P1**



DISCUSSION / PERSPECTIVES (III)

Améliorations possibles :

- **Ré-évaluation des « modèles de risque »** avec inclusion de femmes ayant d'autres facteurs de risque (densité mammaire et/ou osseuse élevée / ATCD d'irradiation thoracique pour Maladie de Hodgkin), jusque là non comptabilisés (cf. propositions du BREAST CANCER RISK ASSESSMENT WORKING GROUP)
- **Exclusion plus rigoureuse des femmes à risque de « complications »**, en particulier thromboembolique (avec surveillance et mesures prophylactique adaptées)
- **Combinaison avec d'autres mesures prophylactiques** (activité physique / diète méditerranéenne)



REMERCIEMENTS

- Anne LESUR
- Moise NAMER
- Pierre KERBRAT





L'IMPORTANCE DE CETTE HORMONODEPENDANCE EST VARIABLE (Donnée de l'Observatoire RH-2001)

Nombre de cellules marquées

	0	1-10%	>10%
RO	20%	5%	75%
RP	30%	9%	61%

Intensité du marquage (en %)

	+	++	+++
RO	13	29	58
RP	15	32	53