

# Chimio-prévention : réalités et limites

## Chimio-prévention du cancer du sein en 2008

### *Breast cancer chemoprevention in 2008*

**Mots-clés :** Cancer du sein – Facteurs de risque – Prévention – Tamoxifène – Raloxifène.

**Keywords:** *Breast cancer – Risk factors – Prevention – Tamoxifen – Raloxifen.*

**B. Cutuli\***, **A. Lesur\*\***, **M. Namer\*\*\***, **P. Kerbrat\*\*\*\***

Le cancer du sein (CS) reste de loin le premier cancer de la femme dans les pays développés [1]. En France, avec 49 240 nouveaux cas en 2004 et 11 000 décès environ, il représente 36 % des cancers féminins et 19 % de la mortalité par cancer [2, 3]. Son incidence a augmenté d'environ 2 % ces dix dernières années. La probabilité ou risque cumulé de développer un CS durant la vie d'une femme est de 10 à 12 %, soit environ 1 femme sur environ 9. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés [4-8], mais ils ne sont retrouvés que dans une minorité de la population. Certaines femmes ont donc un risque relatif (RR) augmenté par rapport à la population générale [9-12].

### Rappel

---

L'âge reste un facteur primordial avec une augmentation progressive du risque, surtout au-delà de 50 ans.

Les autres facteurs de risque de survenue d'un CS peuvent être classés en divers types :

- génétiques ou familiaux ;
- gynécologiques ;
- histologiques ;

---

\* Polyclinique de Courlancy, Reims.

\*\* Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-les-Nancy.

\*\*\* Centre azuréen de cancérologie, Mougins.

\*\*\*\* Centre Eugène-Marquis, Rennes.

- liés au mode de vie ;
- divers.

Ils sont résumés dans le **tableau I** et peuvent s'additionner entre eux [5, 6, 10].

**TABLEAU I.** Facteurs de risque de survenue des CS (en dehors de l'âge).

Types	Multiplification du RR <sup>(1)</sup>
<b>Génétiques : présence de mutation</b>	
BRCA1	≈ 7
BRCA2	≈ 5
<b>Familiaux (antécédents de cancer du sein)</b>	
Mère	1,8
Sœur	2,5
Mère + sœur	5,6
<b>Histologiques (biopsie mammaire préalable)</b>	
Hyperplasie simple	1,3
Hyperplasie atypique	4,3
CLIS <sup>(2)</sup>	5-8
<b>Gynécologiques</b>	
Puberté précoce (< 12 ans)	1,2-1,5
Ménopause tardive (> 55 ans)	1,5-2
1 <sup>re</sup> grossesse tardive (> 35 ans)	1,3-2,2
<b>Facteurs divers</b>	
Densité osseuse élevé	2
Densité mammaire élevé	2-3
Exposition aux radiations ionisantes avant 30 ans (ex. : irradiation pour maladie de Hodgkin)	2-3

1. RR : risque relatif. 2. Carcinome lobulaire in situ (néoplasie lobulaire).

## Justificatifs de la chimio-prévention

La cancérogénèse des tumeurs est un processus complexe où une accumulation d'évènements géniques à l'intérieur d'une cellule conduit progressivement, au cours de multiples étapes, à une prolifération anarchique et au développement d'une tumeur maligne. Le concept de chimio-prévention, défini par Sporn en 1976, correspond à l'utilisation de molécules naturelles ou synthétiques afin de prévenir, bloquer ou réguler le processus de croissance cancéreux [13]. La dépendance hormonale plus ou moins importante d'un grand nombre de CS est connue depuis plus d'un siècle. Environ 80 % des tumeurs ont des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) et sont donc potentiellement hormono-dépendants. Dans les deux observatoires nationaux récemment publiés (incluant 1 159 patientes en France et 3 505 patientes en Italie), les taux de positivité des RE et/ou des RP étaient respectivement de 84 % et 82,5 % [14, 15]. Différentes modalités de traitement hormonal

ont été utilisées en phase métastatique, puis adjuvante. La très large utilisation du tamoxifène (TAM) depuis 1976 et son efficacité ont suggéré sa possible utilisation très précoce dans un but de chimioprévention [16-18].

Plusieurs essais (NSABP-B14, Scottish Trial et une étude suédoise) ont en effet montré que l'on observait avec ce produit une réduction des CS controlatéraux (CSC) [19]. Toutefois, ces données n'ont pas été confirmées par d'autres études (**tableau II**), mais il faut préciser que les caractéristiques des patientes incluses et les modalités de traitement ne sont souvent pas comparables. La première méta-analyse du groupe d'Oxford publiée en 1992 a globalement confirmé une réduction du pourcentage de CSC de 2 % à 1,3 % (soit 35 à 40 %), avec un bénéfice proportionnel à la durée du traitement par TAM (< 2 ans : 26 % ; 2 ans : 37 % ; > 2 ans : 53 %). Par ailleurs, la castration radiothérapique avait montré une efficacité remarquable dans la réduction des CSC dans une étude norvégienne (de 12,9 % à 2,6 % avec un suivi de 30 ans) [20].

**TABLEAU II.** *Fréquence de cancer du sein controlatéral (CSC) parmi les essais de traitement adjuvant avec tamoxifène (modifié d'après Namer [19]).*

Essais	Tamoxifène	Contrôle
NSABP-B14	28/1 419 (2 %)	55/1 428 (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 essais avec le tamoxifène

Une première étude de faisabilité concernant l'utilisation du TAM en chimioprévention avait été réalisée en Grande-Bretagne [17]. D'octobre 1986 à juin 1993, 2 012 patientes avaient été randomisées entre TAM (20 mg/jour) et placebo pour une durée de 8 ans ; 13 % des femmes avaient eu un traitement hormonal substitutif (THS). Dans le groupe TAM, 205 femmes (22 %) ont arrêté le traitement, dont 97 (11 %) pour effets secondaires ou toxicité. Dans le groupe placebo, 150 femmes (16 %) ont également interrompu le traitement, dont 60 (6 %) pour toxicité, sans autre précision.

Cette étude initiée par le Royal Marsden Hospital de Londres a été poursuivie jusqu'en avril 1996. Au total, 2 471 femmes âgées de 30 à 70 ans ont été incluses. Elles devaient avoir au moins un antécédent familial de CS avant 45 ans (ou CS bilatéral), ou 2 CS au premier degré et une biopsie préalable pour lésion bénigne ; 63 % des femmes étaient ménopausées et 10 % avaient reçu un THS. La moyenne du RR par rapport à la population générale était de 4.

Une première analyse a été publiée en 1998 [21] avec un suivi médian de 70 mois, et une actualisation complète avec 156 mois (13 ans) de recul a été réalisée en 2007 [22]. Dans la première évaluation de 1998, on notait la survenue de 36 CS dans le groupe placebo, et 34 dans le groupe TAM (dont 4 CCIS dans chaque groupe). Il n'y avait donc aucune différence. Globalement, il n'y avait pas d'augmentation du nombre d'autres cancers sous TAM (19 versus 24) malgré la survenue de 4 cancers de l'endomètre versus un seul dans le groupe placebo. Sept accidents thromboemboliques (ATE) avaient été observés dans le groupe TAM et 4 dans le groupe placebo. Au total, 9 femmes sont décédées dans le groupe TAM contre 6 dans le groupe placebo (NS).

Dans la deuxième analyse [22], on retrouve une réduction de 23 % (NS) des CS invasifs : 82 sur 1 238 (6,6 %) dans le groupe TAM versus 104 sur 1 233 (8,4 %) dans le groupe placebo. Le nombre de CCIS était en revanche de 14 dans le groupe TAM, contre 9 dans le groupe placebo. Dans le groupe TAM, on observe une réduction significative des CS ER+ : 53 versus 86 dans le groupe placebo ( $p = 0,005$ ), mais une augmentation (non significative) des CS RH- : 24 versus 17. Globalement, le nombre de décès est identique : 54 cas dans chaque bras. On note même une légère augmentation (non significative) du nombre de décès par cancer du sein (12 versus 9) et par autre cancer (30 versus 24) dans le groupe TAM. Les effets secondaires gynécologiques, significativement différents dans les deux groupes, sont résumés dans le **tableau III**.

**TABLEAU III.** Effets secondaires gynécologiques significatifs dans l'essai de chimio-prévention anglais (modifié d'après Powles [22]).

	TAM (1 238)	Placebo (1 233)	p
<b>Bouffées de chaleur</b>	48 %	32 %	< 0,001
<b>Écoulements vaginaux</b>	26 %	13 %	< 0,001
<b>Autres symptômes vaginaux</b>	3 %	1,4 %	0,008
<b>Hystérectomies</b>	14 %	8 %	< 0,001
<b>Cancers de l'endomètre</b>	1 %	0,4 %	0,06

L'essai de prévention P1 du groupe américain NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) a inclus 13 388 femmes entre 1992 et 1997 selon les critères du modèle de Gail [23, 24] ayant :

- soit 60 ans ou plus (facteur de risque minimal = âge) ;
- soit 35 à 60 ans avec facteurs de risque supplémentaires : antécédents familiaux et/ou biopsie pour lésion bénigne avec un risque de CS à 5 ans estimé à plus de 1,66 % ;
- soit un antécédent de carcinome lobulaire in situ (CLIS) ou d'hyperplasie atypique (HA).

Les femmes avec antécédent de phlébite ou d'embolie pulmonaire étaient inéligibles. Au final, 39 % des femmes avaient entre 35 et 49 ans, 31 % entre 50 et 59 ans et 30 % 60 ans et plus (dont 6 % avaient plus de 70 ans) ; 37 % avaient eu une hystérectomie préalable, 6,2 % un CLIS et environ 9 % une HA. Le RR estimé de développement d'un CS à 5 ans était :

- inférieur à 2 chez 25 % des femmes ;
- de 2 à 3 chez 31 % des femmes ;
- de 3 à 5 chez 27 % des femmes ;
- supérieur à 5 chez 17 % des femmes.

Comme pour l'essai anglais, la moyenne du RR était de 4 (modèle de Gail modifié). Toutes les patientes devaient avoir eu une mammographie normale dans les 6 mois précédant l'inclusion. Les femmes recevaient donc du tamoxifène (20 mg/jour) ou un placebo pendant 5 ans. Les premiers résultats détaillés ont été publiés en 1998 [24] ; une actualisation a été effectuée en 2005 [25] avec un recul médian de 7 ans. La réduction globale pour les CS invasifs était de 43 % ( $p = 0,0001$ ), avec 250 cas dans le groupe placebo et 145 dans le groupe tamoxifène. Pour les CCIS, la réduction était de 37 % ( $p = 0,008$ ), avec respectivement 93 cas et 60 cas dans les mêmes groupes (**tableau IV**). Pour les cancers invasifs, la réduction de risque est présente dans tous les sous-groupes analysés.

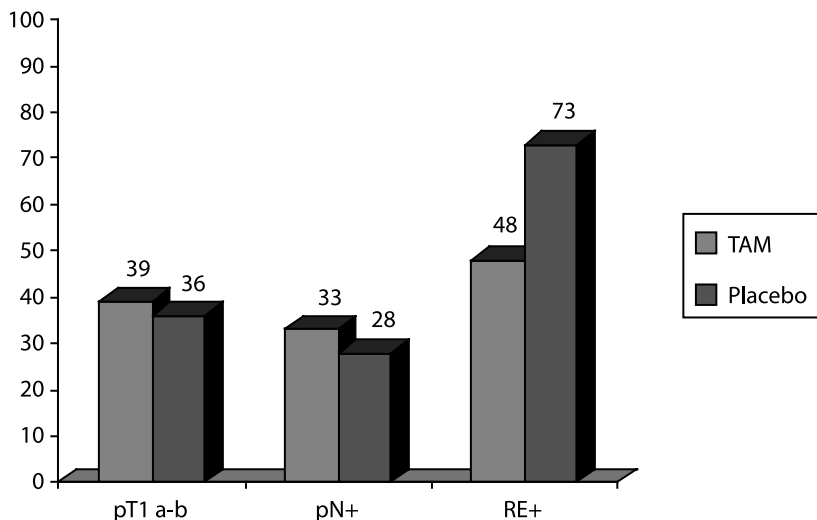
**TABLEAU IV.** Incidence des cancers du sein invasifs (CSI) dans les deux groupes de l'essai NSABP-P1 dans les différents sous-groupes (modifié d'après Fisher [25]).

	TAM (6 597)	Placebo (6 610)	RR <sup>(1)</sup>
<b>Total CSI</b>	145 (2,2 %)	250 (3,8 %)	0,57
<b>Âge</b>			
≤ (49	63	98	0,64
50-59	42	72	0,57
> 50	40	80	0,49
<b>ATCD CLIS<sup>(2)</sup></b>			
Non	129	221	0,58
Oui	16	29	0,54
<b>ATCD HA<sup>(3)</sup></b>			
Non	136	212	0,63
Oui	9	38	0,25

1. Risque relatif. 2. Carcinome lobulaire in situ (néoplasie lobulaire). 3. Hyperplasie atypique.

La réduction du risque était de 62 % pour les cancers RE+, mais il n'y avait aucune efficacité pour la prévention des cancers RE-. Si on réalise une comparaison directe, on observe que les caractéristiques histopathologiques sont comparables pour pT et pN (**figure**). Les patientes ayant reçu du tamoxifène ont développé beaucoup moins de tumeurs RE+ : 48 % versus 73 % dans le groupe placebo. Dans cet essai, on a noté une très importante réduction du risque chez les femmes porteuses d'une hyperplasie

**FIGURE.** Comparaison des caractéristiques histopathologiques des cancers du sein infiltrants survenus dans l'essai NSABP-P1 (modifié d'après Fisher [25]).



épithéliale atypique (9 cas versus 38, soit 75 %) ou d'un CLIS (16 cas versus 29, soit 46 %). Les effets secondaires graves (cancer de l'endomètre et embolie pulmonaire – EP) étaient plus fréquents dans le groupe TAM (*tableau V*). En particulier, les RR globaux de cancer endométrial et d'EP étaient de 3,28 et 2,15. Pour le cancer de l'endomètre, surtout, le risque s'accroît nettement (avec une différence statistiquement significative) chez les femmes de plus de 50 ans (RR = 1,42 avant 50 ans et 5,33 après 50 ans). Il n'y a par ailleurs aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne les événements cardiaques, à savoir infarctus myocardique, angor sévère et syndrome ischémique aigu (113 dans le groupe TAM versus 109 dans le groupe placebo). En revanche, une réduction du nombre de fractures a été notée chez les patientes sous tamoxifène (1,2 %) par rapport au groupe placebo (1,7 %), mais cela n'est pas statistiquement significatif. De façon paradoxale, le nombre total de décès est plus élevé parmi les patientes sous tamoxifène (126 [1,9 %] versus 116 [1,7 %]). La mortalité par cancer est strictement identique dans les deux groupes (12 cas) et ne représente que 10 % des causes de décès.

L'essai italien [26] a inclus d'octobre 1992 à juillet 1997 5 408 femmes hystérectomisées, dont 49 % ayant également une ovariectomie bilatérale ; 18 % étaient sous THS avant le début de l'étude et 11 % ont reçu ce traitement au cours de celle-ci. Seules 21 % des patientes avaient au moins un antécédent familial de CS au premier degré. Ces femmes étaient randomisées (comme pour l'essai NSABP-P1) entre tamoxifène (20 mg/jour) et placebo, pendant 5 ans. Globalement, 26,3 % des femmes ont interrompu le traitement, dont environ 5 % pour toxicité ou effets secondaires.

**TABLEAU V.** Essai américain NSABP-P1 : effets secondaires (en %) dans les deux groupes de traitement (modifié d'après Fisher) [25].

	TAM	Placebo	RR <sup>(1)</sup>
<b>Cancer de l'endomètre</b>			
≤ 49	1,3	1,1	1,21
> 50	3	0,8	4
<b>Fractures</b>	4,3	5,3	0,81
<b>ATE<sup>(2)</sup></b>			
AVC	1,4	0,9	1,6
AIT	0,7	1	0,76
EP	0,7	0,2	3
TVP	1,3	0,8	1,6

1. Risque relatif. 2. Accident thromboembolique.

La première analyse a été publiée en 1998 avec un recul médian de 46 mois [27]. On dénombrait 22 CS dans le groupe placebo versus 19 dans le groupe TAM. On notait en revanche une augmentation des ATE, essentiellement due à des phlébites superficielles. Dans la deuxième analyse publiée en 2007 [28] avec un recul médian de 132 mois, on observe une très légère réduction des CS dans le groupe TAM : 62 versus 74 (RR = 0,84). En revanche, les effets secondaires sont augmentés : les RR d'hypertriglycéridémie, d'ATE et d'arythmie sont respectivement de 4,33, 1,63 et 1,73. Il est important de noter que 2 119 patientes (39,2 %) ont interrompu le traitement, dont 1 407 volontairement (721 dans le groupe TAM et 686 dans le groupe placebo) et 394 pour toxicité (206 dans le groupe TAM et 188 dans le groupe placebo). Chez les femmes de moins de 50 ans et chez celles n'ayant jamais eu de THS (70 % de l'ensemble), il n'y a aucune différence en incidence de CS. En revanche, parmi les femmes ayant reçu préalablement une œstrogénothérapie substitutive, le nombre de CS a été réduit significativement (HR = 0,43 ; IC<sub>95</sub> = 0,20-0,95) dans le groupe tamoxifène versus placebo, avec 9 cas contre 21. De plus, on note une importante réduction des CS parmi les femmes ayant au moins un ovaire et étant à haut risque (13 cas versus 20 : RR = 0,60), alors qu'il n'y a pas de différence parmi celles ayant eu une ovariectomie bilatérale.

L'étude IBIS-I (International Breast Cancer Intervention Study) a inclus 7 154 femmes âgées de 35 à 70 ans d'avril 1992 à mars 2001 [29]. Celles-ci recevaient soit du tamoxifène (20 mg/j) soit un placebo, pendant 5 ans. Pour être éligibles, les femmes devaient présenter un niveau de risque variable en fonction de l'âge (**tableau VI**). Les critères retenus étaient les antécédents familiaux et/ou les lésions bénignes préalablement biopsiées. Trente-cinq pour cent (35 %) des femmes avaient eu une hystérectomie, dont 8 % avec une annexectomie bilatérale associée ; 11 % avaient eu un THS avant d'entrer dans l'étude et 40 % avaient reçu le THS au décours de celle-ci.

**TABLEAU VI.** Niveaux de risque exigés (en fonction de l'âge) pour l'inclusion dans l'essai IBIS-I [29].

Âge	RR	Critères
45-70 ans	$\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mère ou sœur CS &lt; 50 ans</li> <li>• 2 CS 1<sup>er</sup> et/ou 2<sup>e</sup> degré</li> <li>• 1 CS 1<sup>er</sup> degré + nulliparité + ATCD lésion bénigne</li> </ul>
40-44 ans	$\geq 4$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCA ou HLA</li> <li>• CS bilatéral 1<sup>er</sup> degré</li> <li>• 2 CS 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degrés (1 &lt; 50 ans)</li> </ul>
35-39 ans	$\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLIS</li> <li>• 2 CS 1<sup>er</sup> degré &lt; 50 ans</li> </ul>

Les premiers résultats ont été publiés en 2002 (avec 50 mois de recul) et une actualisation avec un recul médian de 96 mois a été publiée en 2007 [29, 30]. Il est à noter que 40 % des patientes étaient sous THS pendant l'essai. Le nombre total de CS était de 142 (4 %) et 195 (5,5 %) dans les bras TAM et placebo, ce qui représente une réduction de 27 % ( $p = 0,004$ ). En d'autres termes, l'incidence cumulée à 10 ans est estimée à 4,7 % et 6,4 % dans les mêmes groupes (gain absolu de 1,4 %). Contrairement à l'essai italien, il y a un bénéfice plus important du tamoxifène chez les femmes de moins de 50 ans (réduction de 33 % versus 23 % pour les plus âgées) et chez celles n'ayant jamais eu de THS. Toutefois, cette réduction est observée encore une fois pour les seuls cancers RE+ (87 versus 132, soit 34 % de réduction), alors qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant les cancers RE- (35 cas dans chaque groupe). Le **tableau VII** illustre les caractéristiques histologiques comparées dans les deux bras de l'essai. En termes de comparaison directe, le pourcentage de lésions pN+ est identique (30 %) dans les deux bras ; on observe 77 % (129 sur 167) de pT1 dans le groupe placebo versus 68 % (83 sur 122) dans le groupe TAM (différence non significative). La réduction du risque est similaire pour les lésions pN0 et pN+. Elle est plus marquée pour les pT1c (44 %) que pour les pT1 a-b (33 %), alors qu'il n'y a aucune différence pour les lésions plus volumineuses.

Vingt-huit cancers de l'endomètre ont été rapportés dans cette étude : 17 dans le groupe TAM et 11 dans le groupe placebo (RR = 1,55). De même, on note 117 ATE dans le groupe TAM et 68 dans le groupe placebo (RR = 1,72). Les femmes sous tamoxifène ont un risque d'EP, de TVP ou de thrombose rétinienne pratiquement doublé (RR = 1,84) et un risque de phlébite superficielle presque triplé (RR = 2,88). Au total, on observe davantage de décès (65 versus 55) dans le groupe TAM par rapport au groupe placebo (avec 11 et 13 décès par CS dans les deux groupes respectivement), mais la différence n'est pas significative. Le nombre total de décès est de 25 dans le groupe TAM versus 11 dans le groupe placebo ( $p = 0,028$ ). Cette surmortalité est principalement due aux ATE ; les auteurs recommandent donc des mesures prophylactiques plus strictes afin de diminuer ce risque.



**TABLEAU VII.** *Essai IBIS-I : caractéristiques histologiques comparées des CS survenus dans les deux bras placebo et tamoxifène [30].*

	Placebo (n = 3 575)	TAM (n = 3 579)	RR
<b>Âge</b>			
< 50 ans	87	56	0,65
≥ 50 ans	108	86	0,79
<b>Type CS</b>			
CSI <sup>(1)</sup>	195	142	0,73
CCI <sup>(2)</sup>	168	124	0,74
	27	18	0,63
<b>pN</b>			
pN+	49 (30 %)	37 (31 %)	0,76
pN0	114	83	0,73
<b>pT</b>			
pT1a-b	51	39	0,79
pT1c	78	44	0,56
pT2-3	38 (23 %)	39 (32 %)	1,03

1. Cancer du sein infiltrant. 2. Cancer canalaire in situ.

## La méta-analyse de Cuzick [31]

En 2003, une méta-analyse des cinq essais de chimioprévention ayant utilisé le tamoxifène de façon exclusive ou en comparaison avec le raloxifène a été publiée [30]. L'analyse a porté sur l'incidence des cancers du sein et de l'endomètre, les *vascular events* et les causes de mortalité. Les principaux résultats (comparés) sont rapportés dans le **tableau VIII**. Globalement, les cinq essais confirment une réduction de 38 % de l'incidence des CS avec TAM ( $IC_{95} : 28-46 ; p < 0,0001$ ). L'incidence des cancers RE+ est réduite de 48 %, alors que celle des cancers RE- est légèrement augmentée (+ 22 %). L'âge (< 50 ou ≥ 50) n'a pas d'influence sur la réduction des CS. Le RR de cancer de l'endomètre est globalement multiplié par 2,4 ( $IC_{95} : 1,5-4 ; p = 0,0005$ ), avec un risque augmenté chez les femmes de 50 ans et plus.

De même, le risque d'ATE est multiplié par 1,9 ( $IC_{95} : 1,4-2,6 ; p < 0,0001$ ) parmi les femmes sous tamoxifène. Le nombre de décès est identique dans les deux bras de l'essai du Royal Marsden, diminué dans l'essai italien et dans celui du NSABP, mais nettement augmenté dans l'essai IBIS-I. Les auteurs constatent une insuffisance de prophylaxie des ATE chez les femmes sous tamoxifène dans des situations à risque telles qu'immobilisation prolongée et/ou intervention chirurgicale. Ce phénomène avait déjà été mis en évidence chez des patientes ménopausées et traitées par tamoxifène, avec un taux d'ATE de 4,5 % [32]. Il faut également noter qu'il existe une hétérogénéité assez importante parmi les populations incluses dans ces essais, tant au niveau du risque de développement d'un CS que dans les caractéristiques cliniques préalables à l'inclusion (âge,

**TABLEAU VIII.** Synthèse des principaux résultats des quatre essais de chimio-prévention ayant utilisé le tamoxifène (T) versus un placebo (P) (modifié d'après Cuzick [31]).

	Royal Marsden		NSABP-P1		Italian trial		IBIS-I		Total	
	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P
<b>Nbre de cas</b>	1 238	1 233	6 681	6 707	2 700	2 708	3 573	3 566	14 192	14 214
<b>CA sein</b>										
Total	62 (0,5 %)	75 (0,6 %)	124 (1,9 %)	244 (3,6 %)	34 (1,3 %)	45 (1,7 %)	69 (1,9 %)	101 (2,8 %)	289 (2 %)	465 (3,3 %)
Invasifs	54	64	89	175	28	40	64	85	235	364
In situ	7	7	35	69	5	4	5	16	52	96
<b>CA endomètre</b>	6	2	36	15	–	–	11	5	53 (0,37 %)	22 (0,15 %)
<b>ATE<sup>(1)</sup></b>	12	8	53	28	10	9	43	17	118 (0,83 %)	62 (0,43 %)
<b>Infarctus</b>	6	3	31	28	5	5	5	5	47	41
<b>AVC<sup>(2)</sup></b>	13	24	95	73	20	9	27	24	59	39
<b>Décès (total)</b>	20	21	57	71	10	20	25	11	112	123

1. Accidents thromboemboliques. 2. Accidents vasculaires cérébraux.

utilisation d'un THS, hystérectomie préalable), ainsi que le nombre de femmes incluses et les durées de suivi [33]. Tous ces éléments rendent l'interprétation et la comparaison de ces études particulièrement difficiles (*tableau IX*) [34, 35].

**TABLEAU IX.** Hétérogénéité des essais de chimio-prévention.

	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	2 471	13 388	5 408	7 139	7 705	4 011	19 000
Âge médian	47	53	51	51	67	71	59
≤ 50 ans (%)	66 %	39 %	38 %		0	0	
THS concomittant	26 %	–	29 %	40 %	–	–	–
THS préalable	16 % <sup>(1)</sup>	34 %	18 %	41 %	29 %	26 %	72 %
ATCD familiaux (1 <sup>er</sup> et/ou 2 <sup>e</sup> degré)	100 %	76 %	18 %	65 %	12 %	13 %	72 %
Durée de suivi (mois)	70	55	46		40		

1. % au début de l'étude. T : tamoxifène. P : placebo. R : raloxifène.

## Les essais avec le raloxifène

Le raloxifène (Evista®) est un SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) qui a été initialement utilisé dans le traitement de l'ostéoporose [36]. L'essai MORE (Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation) a été publié en 1999 [37, 38]. Dans cet essai, 7 705 patientes ménopausées ayant une ostéoporose confirmée (avec antécédent de tassement vertébral ou T-score < 2,5) ont été randomisées en trois groupes, avec un placebo, une dose de 60 mg/jour de raloxifène, et une dose de 120 mg/jour de raloxifène, pour une durée globale de 3 ans. Avec un suivi médian de 40 mois, en dehors de l'efficacité sur l'os, il a été observé dans les deux bras avec raloxifène une diminution des CS, de 32 (placebo) à 20 (raloxifène 60/120 mg/jour). La différence n'était pas significative pour les CCIS (5 et 7 cas respectivement), mais elle l'était pour les CSI (27 cas versus 13 ;  $p < 0,001$ ). Comme avec le tamoxifène, on observait un effet de réduction uniquement pour les cancers RE+. De façon similaire, on observait également une augmentation des TVP et des EP sous raloxifène par rapport au placebo (0,7 % versus 0,3 % et 0,2 % versus 0,1 %), avec un RR global de 3. En revanche, les taux de cancer de l'endomètre étaient identiques (0,2 %).

L'essai MORE a été poursuivi par l'essai CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) [39, 40] ; 4 011 des 7 705 patientes incluses dans l'essai MORE ont été ainsi randomisées entre la prise d'un placebo (1 286) ou 4 ans supplémentaires de raloxifène à 60 mg/jour (2 725). Pendant ces 4 années supplémentaires, 61 CS ont été répertoriés : 30 dans le groupe placebo et 31 dans le groupe raloxifène. Cela correspond à une réduction de 59 % de l'incidence des CS invasifs (52 cas sur 61). Cet effet n'est encore une fois retrouvé que pour les cancers RE+. En revanche, on note 9 cancers in situ, 2 dans le groupe placebo et 7 dans le groupe raloxifène. Globalement, en cumulant les deux essais, on note une réduction des CSI de 66 %, avec 58 cas dans le groupe placebo versus 40 dans le groupe raloxifène.

Respectivement 25 % et 23 % d'effets secondaires sérieux ont été rapportés dans les deux groupes. De même, les taux de décès sont de 2,3 % et 1,7 % dans les groupes placebo et raloxifène. Aucun décès par CS n'a été noté. Le taux d'ATE a été multiplié par 2,17 dans le groupe raloxifène. Neuf cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés dans ce dernier groupe, contre aucun parmi les patientes du groupe placebo.

L'essai CORE a été critiqué, car il existe une importante sélection des femmes à partir de l'essai MORE (52 % seulement de patientes incluses, sans pouvoir connaître les raisons des non-inclusions), et environ 20 % des patientes n'ont pas réellement suivi le traitement.

Enfin, les résultats de cette étude qui concerne des femmes ostéoporotiques (donc a priori à plus bas risque de cancer mammaire) ne sont pas transposables à la population générale. Dans une autre étude [41] établie pour évaluer l'impact cardiovasculaire du raloxifène (RUTH : Raloxifen Use for The Heart), 10 101 patientes ménopausées (âge moyen : 67 ans) avec des facteurs de risque coronarien ont été randomisées entre placebo et raloxifène (60 mg/j). Avec un recul médian de 5,6 ans,

il n'y a aucune différence en termes d'événements coronariens (533 versus 553), mais le nombre de CSI a été réduit de 70 à 40 (HR : 0,56). Le bénéfice n'est encore une fois noté que pour les cancers RE+. Le raloxifène a également apporté une réduction des fractures vertébrales (64 versus 97, HR : 0,65), mais malheureusement, une augmentation des ATE (103 versus 71, HR : 1,44) et, surtout, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) mortels (59 versus 39, HR : 1,49).

Au vu de tous ces résultats, le NSABP a élaboré un deuxième grand essai de chimioprévention : le P-2 STAR Trial (Study of Tamoxifen and Raloxifen) [8, 42] : 19 747 femmes ménopausées (âge moyen : 58 ans), avec respectivement 9 %, 50 % et 41 % de femmes de moins de 50 ans, 50-60 ans et plus de 60 ans, ayant un RR  $\geq$  1,66 de développer un CS (moyenne = 4) et sans antécédent d'ATE ont été randomisées entre tamoxifène (20 mg/jour) et raloxifène (60 mg/jour) pendant une durée de 5 ans. Parmi ces femmes, 71 % avaient au moins un antécédent familial de CS, 51 % avaient eu une hystérectomie, 22,7 % avaient des antécédents de biopsie pour hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique (HCA/HLA) et 9,2 % avaient eu un CLIS. Le **tableau X** montre les principaux résultats de cet essai comparatif avec un recul moyen de 4 ans : on note 163 CSI dans le groupe tamoxifène et 168 dans le groupe raloxifène.

**TABLEAU X.** Résultats de l'essai STAR-P2 : comparaison entre tamoxifène et raloxifène (modifié d'après Vogel [42, 43]).

	Tamoxifène	Raloxifène
CSI	163	168
CCIS/CLIS	57	80
CA utérins	36	23
ATE	141	100
EP	54	35
TVP	87	65

CSI : cancer du sein infiltrant. CCIS/CLIS : carcinome canalaire/lobulaire in situ. ATE : accident thromboembolique. EP : embolie pulmonaire. TVP : thrombose veineuse profonde.

Le tamoxifène et le raloxifène réduisent de façon équivalente le risque de CS invasif, quel que soit le sous-groupe analysé. Les caractéristiques histopathologiques (pT, pN, RE) des CS développés dans les deux groupes sont très similaires.

En revanche, on observe 57 cancers non invasifs dans le groupe tamoxifène contre 80 dans le groupe raloxifène. Il s'agit globalement de 54 % de CCIS, 36 % de CLIS et 10 % de formes mixtes.

Le taux cumulé à 7 ans de cancers utérins est de 14,7 ‰ dans le groupe tamoxifène versus 8,1 ‰ dans le groupe raloxifène ( $p = 0,07$ ). Un seul cas est survenu chez une femme de moins de 50 ans. Dans 91 % des cas, il s'agissait de lésions de stade I. On note en revanche une nette réduction des cas d'hyperplasie utérine dans le groupe

raloxifène par rapport au groupe tamoxifène (84 versus 14 ; RR = 0,16) et du nombre d'hystérectomies pratiquées (244 versus 111 ; RR = 0,44).

On retrouve par ailleurs 183 autres cancers dans le groupe tamoxifène versus 201 dans le groupe raloxifène. Dans ce dernier groupe, on constate une légère augmentation des cancers bronchiques (39 contre 28 ; RR = 1,38), ovariens (18 contre 12 ; RR = 1,48), rénaux (13 contre 9 ; RR = 1,44) et thyroïdiens (18 contre 8 ; RR = 2,24). Les taux de pathologies cardiaques ischémiques sont de 114 et 126 dans les groupes tamoxifène et raloxifène, et ceux des AVC et des accidents ischémiques transitoires (AIT) cumulés sont de 94 et 101 dans les mêmes groupes. En revanche, les ATE sont moindres (100 versus 141 ; RR = 0,7) dans le groupe raloxifène, de même que les fractures ostéoporotiques (96 versus 104 ; RR = 0,92).

Le taux global de décès est pratiquement identique, avec 101 cas (2,64 %) dans le groupe tamoxifène contre 96 (2,49 %) dans le groupe raloxifène. Les cancers représentent presque la moitié des décès, et les maladies cardio-vasculaires environ 20 % dans les deux groupes. Seules 6 patientes sont décédées d'un CS. En ce qui concerne la qualité de vie, cette étude a fait l'objet d'une analyse détaillée basée sur un questionnaire de 36 items [43]. Globalement, les résultats sont comparables ; les effets secondaires sont plus importants chez les femmes non ménopausées. Dans le groupe tamoxifène, on note davantage de troubles vasomoteurs, d'effets gynécologiques, de crampes et de problèmes urinaires ; dans le groupe raloxifène, on retrouve davantage de douleurs musculo-squelettiques, de prise de poids et de dyspareunies.

## Discussion

---

Les essais randomisés ont confirmé que les SERM permettent une réduction de l'incidence des cancers RE+ ; en revanche, il n'y a aucune influence, voire une augmentation, dans l'essai IBIS-I, des cancers RE-. Globalement, en cumulant les quatre essais ayant utilisé le tamoxifène contre placebo (avec des différences dans le nombre de femmes incluses et dans les durées de suivi), on retrouve des taux d'incidence de CS de 2 % versus 3,3 % (**tableau VIII**). Parallèlement, tous les essais confirment une augmentation des cancers de l'endomètre avec l'utilisation du tamoxifène, avec des taux d'incidence de 0,37 % versus 0,15 % (**tableau VIII**) ; de même, les ATE augmentent de 0,43 % à 0,83 %. L'hétérogénéité des essais a déjà été soulignée et constitue une réelle difficulté dans la définition des femmes pour lesquelles la balance bénéfice/risque est en faveur de l'utilisation du tamoxifène.

Le **tableau IX** illustre bien ces différences, tant en termes d'âge médian (de 47 ans pour l'essai du Royal Marsden à 67 et 71 ans pour les essais MORE et CORE) que de pourcentage d'antécédents familiaux (premier et/ou deuxième degré). Un autre point très important est celui de l'influence du THS chez ces patientes : les pourcentages de femmes ayant reçu un THS avant et pendant l'inclusion dans les différentes études varie considérablement, de même que les produits utilisés et leur durée. Or, plusieurs études [14, 44-48] ont montré que les femmes ayant reçu un THS développent des

cancers de meilleur pronostic, avec des caractéristiques histopathologiques (taille, pN, grade) plus favorables. De plus, on ne connaît pas les interactions potentielles entre ces traitements et les SERMs, que ce soit pour le tamoxifène ou le raloxifène.

Il est également possible que l'action de ces deux produits ne soit pas la même au niveau du processus de cancérogénèse et il semble que le tamoxifène, au vu des résultats des essais (P1 en particulier), reste plus spécifiquement indiqué chez les patientes ayant une hyperplasie atypique ou un CLIS ou ayant deux (ou plus) antécédents familiaux de CS du premier degré [49].

De façon générale, il semble que le niveau de risque global des femmes incluses soit trop bas, de sorte que le bénéfice potentiel de l'utilisation du tamoxifène est contrebalancé par l'importance des effets secondaires. Les niveaux de risque selon le modèle de Gail n'ont été spécifiés que dans l'essai P1 du NSABP [24, 25], où l'on retrouve des RR de développement de CS respectivement inférieur à 2, de 2 à 5, et supérieur à 5, chez 25 %, 58 % et 17 % des femmes. Dans cette étude, qui reste la plus importante numériquement, le bénéfice maximal apporté par le tamoxifène est précisément pour les femmes à très haut risque (RR > 5), avec une réduction d'incidence de CS de 57 % versus 37 % pour les femmes à risque plus bas [50].

Ce point conforte l'idée de la nécessité d'une réévaluation du risque individuel de développement de CS, avec l'intégration d'autres facteurs en dehors de ceux classiquement utilisés dans les modèles de Gail ou de Claus [9, 23, 51]. La densité mammaire semble un paramètre important à prendre en compte [52, 53].

Dans la grande étude réalisée de 1993 à 2003 et qui a regroupé 301 000 femmes n'ayant pas reçu de THS, à partir de sept registres du Breast Cancer Surveillance Consortium américain [53], l'augmentation de la densité mammaire multiplie de façon significative ( $p < 0,001$ ) le risque de survenue d'un CS (**tableau XI**) : celui-ci est en effet multiplié par 4 pour les femmes avec des seins de grande densité par rapport à celles ayant des seins grassex.

De même, la densité osseuse représente également un facteur de risque sous-estimé jusque-là. Trois études ont confirmé une augmentation du RR (de 1,9 à 2,3) de survenue de CS chez ces femmes [54-56]. Cela n'est pas surprenant, car ces deux facteurs sont le reflet d'une imprégnation œstrogénique importante [51]. Le Breast Cancer Prevention Collaboration Group (BCPCG) considère de plus que les dosages hormonaux, en particulier ceux d'œstradiol libre (mais aussi de testostérone),

**TABLEAU XI.** Augmentation du risque de survenue de CS en fonction de la densité mammaire (modifié d'après Kerlikowkse [53]).

Classification BI-RADS	Taux de CS/1 000 femmes
1. (Sein grassex)	3 [2,3-3,9]
2. (Faible tissu glandulaire)	5,6 [4,7-6,9]
3. (Densité hétérogène)	9,9 [6,4-15]
4. (Grande densité)	12 [9-13,4]

NB : 301 955 femmes suivies, dont 2 639 ont développé un CS.

pourraient apporter des précisions supplémentaires, avec une multiplication par 2-2,5 des RR en cas de valeurs élevées [51]. Toutefois, ces études se heurtent à des variations importantes dans les dosages interlaboratoires [57].

Le modèle de Gail [11, 23, 58], qui combine l'âge, l'âge des premières règles, l'histoire familiale (antécédents au premier degré), les antécédents de biopsie pour lésion mammaire bénigne et l'âge à la première grossesse, semble donc devoir évoluer vers une nouvelle classification en trois catégories [9]. On pourrait ainsi identifier des femmes à risque moyen (RR < 1,5), élevé (RR : 1,5-5) et très élevé (RR > 5), selon le modèle proposé par le Breast Cancer Risk Assessment Working Group américain (*tableau XII*). Parallèlement, il semble indispensable de sélectionner les femmes afin de minimiser les risques de cancer de l'endomètre (exclusion d'associations de facteurs prédisposants tels qu'obésité, diabète, hypertension et/ou hyperplasie endométriale) et, surtout, d'ATE, avec des bilans veineux systématiques avant le début d'un traitement par tamoxifène et l'utilisation de mesures prophylactiques dans toutes les situations à risque, avec parfois nécessité de suspension temporaire de traitement et/ou mise préventive sous aspirine à faible dose [29-32].

**TABLEAU XII.** *Catégories de risque de survenue de cancer du sein : classification du Breast Cancer Risk Assessment Working Group (modifié d'après Hollingsworth [9]).*

<p><b>Risque moyen (RR &lt; 1,5)</b>                      Risque selon modèle de Gail &lt; 1,7 %                      Biopsie mammaire avec une hyperplasie épithéliale simple</p>
<p><b>Risque élevé (RR entre 1,5 et 5)</b>                      Risque selon modèle de Gail &gt; 1,7 %                      Biopsie mammaire avec hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique (HCA/HLA)                      2 (ou plus) antécédents familiaux de CS en préménopause                      Prise de THS &gt; 10 ans (œstrogènes + progestérone)</p>
<p><b>Risque très élevé (RR &gt; 5)</b>                      Antécédents personnels de CS (infiltrant ou in situ – CCIS/CLIS)                      Biopsie mammaire avec HCA/HLA et 1 antécédent familial de CS                      Mutation <i>BRCA 1/2</i>                      Irradiation thoracique avant l'âge de 20 ans (maladie de Hodgkin)</p>

Le raloxifène a montré la même efficacité que le tamoxifène pour la prévention des CS invasifs RE+, mais, de façon surprenante, aucun effet pour la prévention des cancers in situ. Par ailleurs, comme pour le tamoxifène, il n'y a aucun effet sur les cancers RE-. Le profil de tolérance semble légèrement meilleur, avec une réduction des cancers de l'endomètre et une diminution du taux d'ATE par rapport au tamoxifène. On pourrait donc envisager l'utilisation du raloxifène chez les patientes avec des contre-indications (absolues ou relatives) au tamoxifène. Il est à noter que l'utilisation séquentielle des deux produits n'a jamais été proposée.

Un dernier problème est celui du coût de ces traitements préventifs et du bénéfice réel en termes de réduction de la mortalité par rapport à d'autres mesures prophylactiques.

Plusieurs auteurs ont souligné le coût très élevé de ces programmes de chimio-prévention, surtout avec le raloxifène [59, 60]. Le même problème se pose avec les antiaromatases et il faut noter que le dernier essai proposé par le NSABP, visant à comparer les effets en termes de chimio-prévention du létrozole versus raloxifène, a été refusé par la FDA. Comme pour les traitements adjuvants dans le cancer du sein, qui deviennent de plus en plus sélectifs et de mieux en mieux adaptés, il semble donc que l'avenir de la chimio-prévention passe par une sélection beaucoup plus rigoureuse des sous-groupes de femmes à haut risque, avec une optimisation des produits utilisés en fonction des divers facteurs de risque, tout en évitant au maximum les effets secondaires.

## Références bibliographiques

- [1] Jemal A, Murray T, Ward E et al. *Cancer statistics 2005*. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- [2] Allain DC, Sweet K, Agnese DM. *Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA mutations : a review*. *Cancer Control* 2007;14:330-7.
- [3] Hill C, Doyon F. *La fréquence des cancers du sein en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer*. *Bull Cancer* 2008;95:5-10.
- [4] Cuzick J. *Epidemiology of breast cancer: selected highlights*. *Breast* 2003;12:405-11.
- [5] Key T, Verkasalo PK, Banks E. *Epidemiology of breast cancer*. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
- [6] Armstrong K, Eisen A, Weber B. *Assessing the risk of breast cancer*. *NEJM* 2000;342:564-71.
- [7] Colditz GA, Rosner B. *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health study*. *Am J Epidemiol* 2000;98:1204-14.
- [8] Namer M. *La prévention des cancers du sein (étude STAR)*. *Oncologie* 2008;10:22-32.
- [9] Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M et al. *Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer*. *Am J Surg* 2004;187:349-62.
- [10] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. *A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors*. *Stat Medicine* 2004;23:1111-30.
- [11] Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C et al. *Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention*. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:358-66.
- [12] Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R et al. *Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography*. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1204-14.
- [13] Tsao AS, Kim ES, Hong WK. *Chemoprevention of cancer*. *CA Cancer J Clin* 2004;54:150-80.
- [14] Cutuli B, Cottu PH, Guastalla JP et al. *A french national survey on infiltrating breast cancer: analysis of clinico-pathological features and treatment modalities in 1 159 patients*. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:55-64.
- [15] Cazzaniga ME, Mustacchi G, Pronzato P et al. *Adjuvant systemic treatment of early breast cancer: the NORA Study*. *Ann Oncol* 2006;17:1386-92.
- [16] Namer M, Serin D, Ferrero JM. *La prévention des cancers du sein par le tamoxifène est-elle possible ?* *Bull Cancer* 1995;82(suppl.3):155s-167s.
- [17] Powles TJ, Jones AL, Ashley SE et al. *The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial*. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31:73-82.
- [18] Love RR. *The National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) breast cancer prevention trial revisited*. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 1993;2:403-7.
- [19] Namer M, Gligorov J. *La prévention des cancers du sein : le sein du normal au pathologique état de l'art (3<sup>e</sup> ed.)*. Ed Eska, Paris, 2007:336-52.
- [20] Nissen-Meyer R. *Primary breast cancer: the effect of primary ovary irradiation*. *Ann Oncol* 1991;2:243-6.



- [21] Powles TJ, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
- [22] Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:283-90.
- [23] Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white female who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
- [24] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL 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.
- [25] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
- [26] Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. *Lancet* 2002;359:1122-4.
- [27] Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependant breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:160-5.
- [28] Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:727-37.
- [29] IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
- [30] Cuzick J, Forbes JF, Sesjak I et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer: 96 months follow-up of the randomized 1815-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:272-82.
- [31] Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
- [32] Cutuli B, Petit JC, Fricker JP et al. Accidents thromboemboliques chez les femmes ménopausées avec traitement adjuvant par tamoxifène : fréquence, facteurs de risque et possibilités de prévention. *Bull Cancer* 1995;82:51-6.
- [33] Newman LA, Vogel VG. Breast cancer risk assessment and risk reduction. *Surg Clin N Am* 2007;87:307-16.
- [34] Reeder JG, Vogel VG. Breast Cancer Prevention. *Cancer Treat Res* 2008;141:149-64.
- [35] Martino S, Costantino J, Mc Nabb M et al. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention of breast cancer: comparison of the clinical trials. *The Oncologist* 2004;9:116-25.
- [36] Jordan VC. SERMS: meeting the promise of multifunctional medicines. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:350-6.
- [37] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: result from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- [38] Cummings SR, Eckert S, Kureger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
- [39] Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
- [40] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.

- [41] Barrett-Conor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
- [42] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen versus raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.
- [43] Land SR, Wickerham DL, Costantino JP. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P2 Trial. *JAMA* 2006;295:2742-51.
- [44] Bonnier P, Sakr R, Bessnay F et al. Effets des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sur les facteurs pronostiques des cancers du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:745-53.
- [45] Stallard S, Litherland JC, Cordinier CM et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer population based, cross sectional study. *Br Med Journal* 2000;320:348-9.
- [46] Sacchini V, Zurrida S, Andreoni G et al. Pathologic and biological prognostic factors of breast cancer in short and long-term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol* 2002;9:266-71.
- [47] Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21:4314-21.
- [48] Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ et al. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 2004;91:644-50.
- [49] Gail MH, Costantino JP, Bryant J et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829-46.
- [50] Hershman D, Sundarajan V, Jacobson JS et al. Outcome of tamoxifen chemoprevention for breast cancer in very high-risk women: a cost-effective analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:9-16.
- [51] Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocrine related cancer* 2007;14:169-87.
- [52] Palomares MR, Machia JRB, Lehman CD, Daling JR et al. A mammographic density correlation with Gail model breast cancer risk estimates and component risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1324-30.
- [53] Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:386-95.
- [54] Burshell AL, Song J, Dowsette M et al. Relationship between bone mass, invasive breast cancer incidence and Raloxifene therapy in post menopausal women with low bone mass or osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:807-13.
- [55] Ganry O, Baudoin C, Fardellone P et al. Bone mass density and risk of breast cancer and survival in older women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:785-92.
- [56] Zmuda JM, Lauley JA, Ljung MA et al. Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:930-6.
- [57] Key T, Appleby P, Barnes I et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women : reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
- [58] Costantino JP, Gail MH, Pee D et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1541-8.
- [59] Jordan VC. Optimising endocrine approaches for the chemoprevention of breast cancer. Beyond the Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) Trial. *Eur J Cancer* 2006;42:2909-13.
- [60] Kuschel B, Lux MP, Goecke JO, Beckmann MW. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast cancer and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:139-50.