

# LE TAMOXIFENE COMME PREMIER TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGEE : UN REcul DE 10 ANS

C. Colin(1), E. Lifrange(2), F. Genicot(2), V. Castronovo(2), R. Lambotte(3)

## RESUME

*Cinquante-six patientes, âgées de plus de 70 ans, ont été traitées par tamoxifène pour cancer mammaire T1 à T4.*

*Un délai de 3 à 6 mois est nécessaire pour obtenir une régression de l'opacité tumorale dans 46,4 % des cas, une stabilisation dans 30,4 % et une augmentation dans 23,2 %. Le type de réponse semble indépendant du stade initial de la tumeur.*

*La survie globale à 10 ans n'est pas différente de celle des patientes de même âge qui avaient préféré recourir au traitement loco-régional classique. Par contre, en cas de régression tumorale, la durée de la survie est nettement plus longue et est comparable à celle d'une population témoin de même âge.*

*Les récidives locales sont fréquentes. Elles sont de moins bon pronostic si elles surviennent au cours des trois premières années du traitement.*

*La véritable cause du décès est souvent difficile à préciser chez ces patientes. Une relation directe avec le cancer mammaire n'est observée que dans la moitié des cas.*

## INTRODUCTION

La plupart des lésions mammaires qui se développent après l'âge de 70 ans, sont des cancers hormono-sensibles et à croissance lente (9, 12).

La sanction chirurgicale que la patiente refuse parfois d'emblée, n'est pas toujours le meilleur choix thérapeutique, notamment en présence de métastases infracliniques qui devraient bénéficier des seuls traitements hormonaux (2, 5, 11).

Nous avons proposé comme premier traitement du cancer mammaire chez la femme âgée, une épreuve hormonale de courte durée qui pourrait être prolongée au fil du temps, une fois son efficacité révélée (3).

Cette nouvelle conception thérapeutique devrait permettre de vérifier *in vivo* la bonne hormono-sensibilité tumorale chez ces patientes âgées, où l'espérance de vie est limitée et l'état général souvent déficient (8, 10).

## MATERIEL ET METHODE

Entre janvier 1976 et juin 1981, 56 patientes âgées de 70 à 91 ans (moyenne : 79 ans) ont été incluses dans cette étude à partir de 203 patientes de plus de 70 ans qui nous avaient consultés pour cancer mammaire T1 à T4, confirmé par ponction cytologique.

Nous avons administré comme premier traitement, un anti-estrogène, le tamoxifène (Nolvadex®) à la posologie de 2 x 20 mg *per os* par jour.

Les dimensions tumorales ont été mesurées sur les clichés radiologiques. La surface de l'opacité tumorale est le produit de 2 diamètres perpendiculaires. L'évolution de la tumeur a été considérée en voie de régression en cas de réduction de plus de 50 % de la surface tumorale mesurée sur les mêmes incidences des clichés radiologiques; en voie de stabilisation et comme échec respectivement en cas d'état stationnaire et d'augmentation de la surface tumorale.

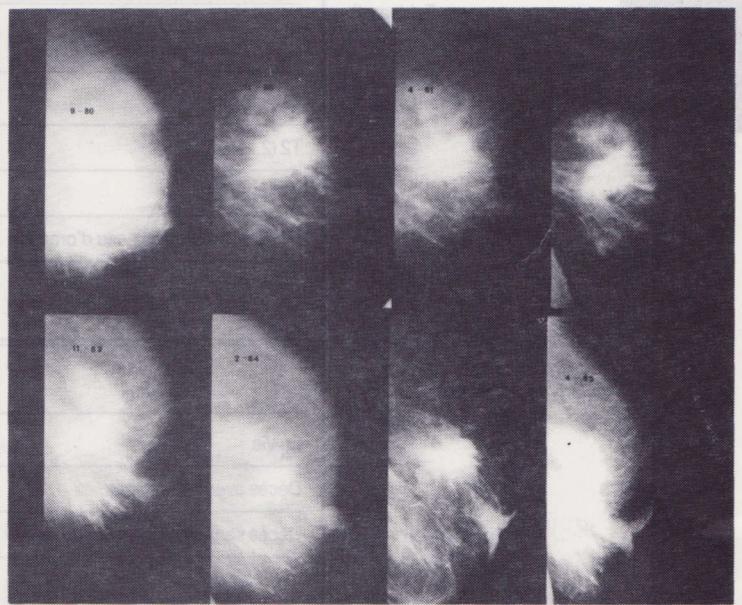
Dans les échecs et en cas de récurrence par réaugmentation de la taille de l'opacité tumorale, nous avons appliqué le traitement loco-régional classique (chirurgie et/ou radiothérapie).

(1) Chef de secteur, (2) Assistant, (3) Professeur, Université de Liège, CHU Citadelle et Sart Tilman, Département de Gynécologie-Obstétrique.



Échec (n)	Stabilisation (n)	Régression (n)
1 (11,3)	1 (5,3)	1 (5,3)
1 (11,3)	1 (5,3)	1 (5,3)
3 (28,3)	2 (17,7)	2 (17,7)
1 (8,7)	1 (8,7)	1 (8,7)
2 (17,3)	2 (17,3)	2 (17,3)
2 (18,4)	2 (17,8)	2 (17,8)

Fig. 2.  
Stabilisation tumorale  
(septembre 1980 - avril 1985).



Échec (n)	Stabilisation (n)	Régression (n)
1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)
2 (25)	2 (25)	2 (25)
4 (50)	4 (50)	4 (50)

En cas de régression tumorale la survie est très longue, respectivement 52,2% contre 22,4% chez les patients qui n'ont pas eu de régression tumorale. La survie est plus longue chez les patients qui ont eu une régression tumorale que chez ceux qui n'ont pas eu de régression tumorale. La survie est plus longue chez les patients qui ont eu une régression tumorale que chez ceux qui n'ont pas eu de régression tumorale.

Fig. 3.  
Echec avec croissance tumorale  
(mars 1980 - juillet 1980).

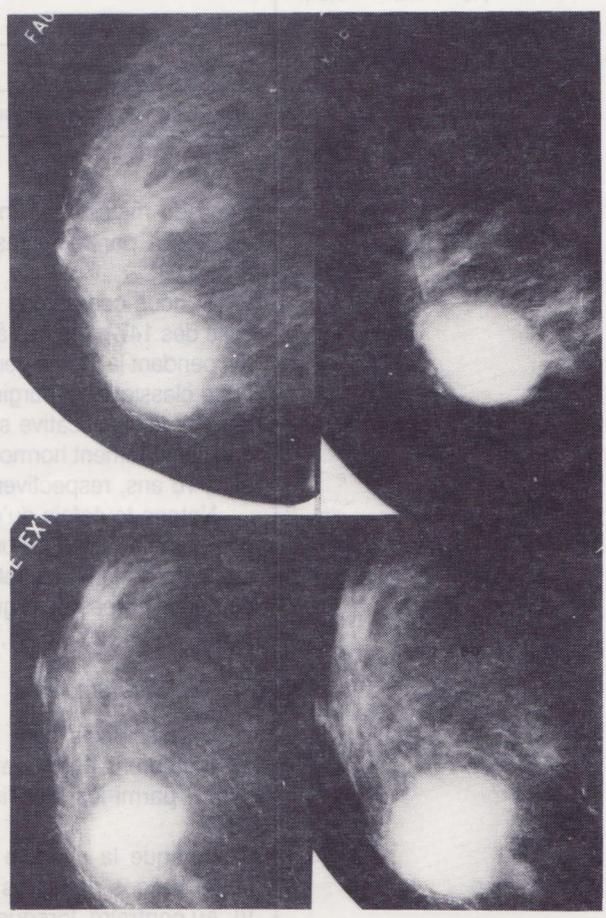


Tableau II.  
Réponse tumorale  
en fonction de la  
classification  
internationale T.

Classes T (dimensions tumorales)	Régression		Stabilisation		Echec	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
T1 (< 2 cm)	2	(7,7)	1	(5,9)	—	
T2 (2 - 5 cm)	14	(53,8)	13	(76,5)	9	(69,2)
T3 (> 5 cm)	3	(11,6)	1	(5,9)	1	(7,7)
T4 (ulcération et/ou peau d'orange)	7	(26,9)	2	(11,7)	3	(23,1)

Tableau III.  
Evolution des cas à 5 ans  
selon le type de réponse tumorale  
( $\chi^2 = 4,6$ ;  $P = 0,10$ ).

Evolution à 5 ans	Régression		Stabilisation		Echec	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
En vie	16	(61,5)	9	(53)	6	(46,1)
Décès avec métastases	3	(11,5)	5	(29,4)	5	(38,5)
Décès sans signe de métastase	7	(27)	3	(17,6)	2	(15,4)

Tableau IV.  
Relation entre la survie à 10 ans  
et la réponse tumorale  
( $\chi^2 = 13,9$ ;  $P < 0,01$ ).

Evolution à 10 ans	Régression		Stabilisation		Echec	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
En vie	9	(34,6)	4	(23,5)	—	
Décès avec métastases	4	(15,4)	8	(47)	9	(69,2)
Décès sans signe de métastase	13	(50)	5	(29,5)	4	(30,8)

signe de métastase. Enfin, parmi les échecs, il n'y a aucune survie et les décès par métastases sont nettement plus fréquents ( $\chi^2 = 13,9$ ;  $P < 0,01$ ).

Si nous comparons la durée de la survie de ces 56 patientes avec celle des 147 patientes âgées de plus de 70 ans qui nous avaient consultés pendant la même période et qui avaient préféré une attitude thérapeutique classique (chirurgie et/ou radiothérapie), nous n'observons pas de différence significative soit respectivement à 5 ans 55,4 % de survie en cas de traitement hormonal contre 42,2 % en cas de traitement classique et, à 10 ans, respectivement 23,2 % contre 22,4 %.

Notons toutefois qu'en cas de régression tumorale, la survie est très comparable à celle d'une population témoin reprise sur les tables de mortalité de femmes belges (1969), soit respectivement à 5 ans, 61,5 % de survie en cas de régression contre 67,5 % chez les témoins, et à 10 ans, respectivement 34,6 % contre 37,8 %.

#### Récidive tumorale.

Les récurrences sont fréquentes quel que soit le type de réponse au traitement hormonal : 7 parmi les régressions, soit 27 % de ces cas; 6 parmi les stabilisations, soit 35 % et 5 parmi les échecs, soit 38 %.

Lorsque la récurrence survient dans les 3 ans après le diagnostic, 60 % de ces patientes décèdent rapidement de métastases (tableau V). Au contraire, lorsque la récurrence survient 4 à 9 ans après le diagnostic, 50 % des cas sont encore en vie à 10 ans et la plupart des décès ne sont pas directement attribuables au cancer mammaire.

Tableau V.  
Influence de la  
durée du délai de  
récidive tumorale  
sur l'évolution  
des cas à 10 ans.

Evolution à 10 ans	Délai de récidive tumorale			
	n	1 à 3 ans (%)	n	4 à 9 ans (%)
En vie		—	4	(50)
Décès avec métastases	6	(60)	1	(12,5)
Décès sans signe de métastase	4	(40)	3	(37,5)

#### Effets secondaires.

Ils sont peu fréquents et consistent essentiellement en troubles digestifs passagers et métrorragies ayant nécessité l'arrêt du traitement dans 2 cas. Un curetage utérin a été pratiqué dans 3 cas d'hyperplasie bénigne et 1 cas d'atrophie de l'endomètre. Nous n'avons pas observé de cancer de l'endomètre.

## DISCUSSION

Le traitement hormonal au tamoxifène que nous avons instauré chez nos patientes âgées est efficace dans la grande majorité des cas. On ne constate que 23,2 % d'échecs après 6 mois de traitement. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus chez des patientes de même âge présentant un cancer mammaire métastaté (8) ou un cancer apparemment localisé au sein et opérable d'emblée (1, 7, 10, 13, 14). Ils confirment donc la bonne hormono-sensibilité tumorale du cancer mammaire chez ces patientes âgées (9).

Il est remarquable de constater que le délai de réponse au traitement hormonal est relativement long, quel que soit d'ailleurs l'aspect clinique de la lésion. Deux tiers des régressions ne surviennent qu'entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois de traitement et une disparition de l'opacité tumorale peut s'observer un à deux ans après le début du traitement. Il n'est donc pas recommandé d'interrompre trop rapidement cette épreuve hormonale. Il faut par contre la poursuivre aussi longtemps qu'elle demeure efficace. En effet, Bradbeer et Kyngdom (1983) avaient mené parallèlement le même type d'étude que la nôtre, mais ils s'étaient d'abord proposés de n'administrer le tamoxifène que dans des cas de cancers mammaires opérables et de limiter la durée de son administration à une période de 2 ans. Devant les nombreuses récurrences tumorales survenues après l'arrêt du traitement et leur bonne réponse à la reprise du tamoxifène, ils en étaient rapidement arrivés à la conclusion qu'il ne fallait pas interrompre un traitement qui s'était, par ailleurs, révélé efficace et que l'on devait envisager de l'appliquer aux cancers mammaires inopérables, rejoignant par là, nos propres constatations.

Si la durée de la survie globale ne diffère pas nettement de celle des patientes âgées qui avaient préféré recourir d'emblée au traitement locorégional classique, il faut savoir que bon nombre de décès ne sont pas la conséquence directe du cancer et qu'un traitement hormonal est généralement prescrit en cas d'invasion histologique des ganglions axillaires ou lors de la survenue de métastases (4, 7, 14).

De ce fait, les échecs du traitement par tamoxifène ne devraient pas être préjudiciables en cas de recours aux traitements conventionnels sur la tumeur primitive. Ces derniers seront d'autant plus facilement acceptés qu'ils constitueront l'ultime recours en cas de récurrence locale.

A notre sens, l'intérêt clinique de cette épreuve hormonale se situe au moins à 3 niveaux. Elle sélectionne tout d'abord un groupe de patientes dont le pronostic est très favorable avec une survie comparable à celle d'une population témoin. Ce groupe représente près de la moitié de nos patientes chez qui nous avons observé une régression tumorale. Elle évite ensuite la mutilation ou tout autre traitement agressif de première intention chez bon nombre de ces patientes qui seront encore en vie à 10 ans, ou dont le décès ne sera pas directement en relation avec le cancer. Elle sélectionne enfin les évolutions péjoratives lorsque la tumeur ne répond pas au traitement et continue sa croissance ou lorsque la récurrence tumorale survient rapidement au cours des 3 premières années de traitement.

Devant son innocuité et la rareté de ses effets secondaires indésirables, cette épreuve hormonale devrait constituer une bonne alternative au traitement loco-régional classique du cancer du sein chez la femme âgée.

L'épuisement inévitable de ses effets au fil du temps ne devrait pas nous autoriser, sauf exceptions bien choisies et limitées dans le temps, à l'appliquer aux patientes de moins de 70 ans d'autant qu'une longue durée d'exposition au tamoxifène pourrait augmenter le risque de cancer de l'endomètre (6).

## BIBLIOGRAPHIE

- BRADBEER, J. W., KYNGDOM, J. — Primary treatment of breast cancer in elderly women with Tamoxifen. *Clin. Oncol.*, 1983, **9**, 31-34.
- CASTOGLIONE, M., BELDER, R. D., GOLDBIRSCHE, A. — Adjuvant systemic therapy for breast cancer in the elderly : competing causes of mortality. *J. clin. Oncol.*, 1990, **8**, 519-526.
- COLIN, C., DUVIVIER, J., MONTFORT, F., VAN LANCKER, M. A., DESAIVE, C., VAN CAUWENBERGE, J., LAVIGNE, J., DECLERCK, F., LAMBOTTE, R. — Hormonothérapie du cancer du sein après 70 ans. *Senologia*, 1979, **4**, 157-161.
- DESAIVE, C., LAVIGNE, J., MINET, P., COLIN, C., LAVIGNE, J. M. — Le cancer du sein chez la femme âgée de plus de 70 ans : traitement chirurgical. *Senologia*, 1979, **4**, 171-173.
- FALK, G. L., GWYNNE-JONES, D., GRAY, J. G. — Efficacy of Tamoxifen as the primary treatment of operable breast cancer in the high risk patients. *Aust. N.Z.J. Surg.*, 1989, **59**, 543-545.
- FORNANDER, T., CEDERMARK, B., MATTSSON, A., SKOOG, L., THEVE, T., ASKERGREN, J., RUTQVIST, L. E., GLAS, U., SILVERWARD, C., SOMELL, A., WILKING, N., HJAKMAR, M. L. — Adjuvant Tamoxifen in early breast cancer : occurrence of new primary cancers. *Lancet*, 1988, **1**, 117-120.
- GAZET, J. C., MARKOPOULOS, C., FORD, H. T., COOMBES, R. C., BLAND, J. M., DIXON, R. C. — Prospective randomised trial of Tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet*, 1988, **1**, 679-681.
- KESSELER, H. J., SETON, J. Z. — The treatment of operable breast cancer in the elderly female. *Amer. J. Surg.*, 1978, **135**, 664-666.
- LEGHA, S. S., DAVIS, H. L., MUGGIA, F. M. — Hormonal therapy of breast cancer : new approaches and concepts. *Ann. intern. Med.*, 1978, **88**, 69-77.
- MARGOLESE, R. G., FOSTER, R. S. Jr. — Tamoxifen as an alternative to surgical resection for selected geriatric patients with primary breast cancer. *Arch. Surg.*, 1989, **124**, 548-550.
- MOURIDSEN, H., PALSHOF, T., PATTERSON, J., BATTERSBY, L. — Tamoxifen in advanced breast cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 1978, **5**, 131-141.
- NICHOLSON, S., HALCROW, P., SAINSBURY, J. R., ANGUS, B., CHAMBERS, P., FARN-DON, J. R., HARRIS, A. L. — Epidermal growth factor receptor (EGFr) status associated with failure of primary endocrine therapy in elderly postmenopausal patients with breast cancer. *Brit. J. Cancer*, 1988, **58**, 810-814.
- PREECE, P. E., WOOD, R. A. B., MACKIE, C. R., CISHIERI, A. — Tamoxifen as initial sole treatment of localized breast cancer in elderly women : a pilot study. *Brit. med. J.*, 1982, **284**, 869-870.
- ROBERTSON, J. F., TODD, J. H., ELLIS, I. O., ELSTON, C. W., BLAMEY, R. W. — Comparison of mastectomy with Tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *Brit. med. J.*, 1988, **297**, 511-514.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D<sup>r</sup> C. Colin, Service de Sénologie, Hôpital de la Citadelle, 1, Boulevard du 12<sup>e</sup> de Ligne, 4000 Liège.