

Pertinence des récepteurs hormonaux du cancer du sein et d'autres facteurs pour l'efficacité du tamoxifène adjuvant : méta-analyse au niveau des patientes d'essais randomisés



Groupe collaboratif des chercheurs sur le cancer du sein précoce (EBCTCG)*

Résumé

Contexte À mesure que les essais sur le tamoxifène pendant 5 ans dans le cancer du sein précoce arrivent à maturité, la pertinence des mesures des récepteurs hormonaux (et d'autres caractéristiques des patientes) pour les résultats à long terme peut être évaluée de manière de plus en plus fiable. Nous présentons des méta-analyses actualisées des essais sur le tamoxifène adjuvant pendant 5 ans.

Méthodes Nous avons entrepris une méta-analyse collaborative des données individuelles de patientes issues de 20 essais (n = 21 457) sur le cancer du sein précoce, comparant environ 5 ans de tamoxifène à l'absence de tamoxifène adjuvant, avec un taux d'observance d'environ 80 %. Les taux de récurrence et de mortalité (RR) ont été calculés à partir d'analyses du log-rank par traitement attribué.

Résultats Dans le cas des cancers à récepteurs œstrogéniques positifs (ER+), (n = 10 645), l'administration d'5 ans de tamoxifène pendant environ 5 ans a considérablement réduit les taux de récurrence au cours des 10 premières années (RR 0,53 [SE 0,03] pendant les années 0 à 4 et RR 0,68 [0,06] pendant les années 5 à 9 [les deux $2p < 0,00001$]; mais RR 0,97 [0,10] pendant les années 10 à 14, ce qui suggère qu'il n'y a plus de gain ou de perte après la dixième année). Même dans les cas de maladie marginalement ER-positif (10-19 fmol/mg de protéine cytosolique), la réduction des récurrences était substantielle (RR 0,67 [0,08]). Dans les cas de maladie ER-positif, le RR était approximativement indépendant du statut (ou du niveau) des récepteurs de progestérone, de l'âge, du statut ganglionnaire ou de l'utilisation de la chimiothérapie. La mortalité par cancer du sein a été réduite d'environ un tiers au cours des 15 premières années (RR 0,71 [0,05] pendant les années 0 à 4, 0,66 [0,05] pendant les années 5 à 9 et 0,68 [0,08] pendant les années 10 à 14; $p < 0,0001$ pour la réduction supplémentaire de la mortalité pendant chaque période distincte). La mortalité globale non liée au cancer du sein a été peu affectée, malgré de légères augmentations absolues de la mortalité thromboembolique et de la mortalité par cancer de l'utérus (toutes deux uniquement chez les femmes de plus de 55 ans), de sorte que la mortalité toutes causes confondues a été considérablement réduite. Dans le cas des maladies ER-négatives, le tamoxifène n'a eu que peu ou pas d'effet sur la récurrence du cancer du sein ou la mortalité.

Interprétation : cinq ans de traitement adjuvant au tamoxifène réduisent de manière sûre les risques de récurrence du cancer du sein et de décès sur 15 ans. Le statut ER était le seul facteur enregistré permettant de prédire de manière significative les réductions proportionnelles. Par conséquent, les réductions absolues du risque obtenues grâce au tamoxifène dépendent des risques absolus de cancer du sein (après toute chimiothérapie) sans tamoxifène.

Financement Cancer Research UK, British Heart Foundation et Medical Research Council.

Introduction

Dans le cancer du sein précoce à récepteurs œstrogéniques positifs (ER), le traitement endocrinien réduit les taux de récurrence et de mortalité, qu'une chimiothérapie soit également administrée ou non.¹ Le tamoxifène adjuvant est une option thérapeutique endocrinienne majeure, en particulier pour les femmes qui présentent encore une activité œstrogénique ovarienne importante qui ne peut être contrôlée par les inhibiteurs de l'aromatase. Dans les essais cliniques d'environ 5 ans comparant le tamoxifène adjuvant à l'absence de tamoxifène dans le cancer du sein précoce, le suivi s'étend désormais bien au-delà de la deuxième décennie depuis la randomisation. Ce suivi prolongé permet une meilleure évaluation des effets à long terme sur la mortalité due au cancer du sein et d'autres causes, ainsi que des effets du traitement endocrinien dans les cas où les récepteurs hormonaux ne sont que faiblement positifs. Nous présentons des méta-analyses actualisées des données relatives à chaque femme participant à ces essais, qui établissent un lien entre les effets du tamoxifène et les mesures quantitatives des niveaux de récepteurs hormonaux, le recours à la chimiothérapie et d'autres facteurs.

Méthodes

Collecte des données

Les procédures d'identification des essais et de traitement des données ont été décrites précédemment.¹⁻³ Nous avons recherché des données actualisées provenant de chaque essai randomisé mené chez des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce et comparant le tamoxifène adjuvant à l'absence de tamoxifène, dans lesquels seul le tamoxifène différait (c'est-à-dire des essais sans facteur de confusion). Les essais menés chez des femmes atteintes d'un carcinome canalaire in situ ont été exclus. Les résultats concernant uniquement 1 à 2 ans de tamoxifène adjuvant (n = 33 000 femmes randomisées) sont pratiquement inchangés depuis leur publication précédente¹ et ne sont présentés que dans l'annexe web p. 2. Dans cet article, nous rendons compte des essais portant sur des durées plus longues de tamoxifène (décrites comme environ 5 ans de tamoxifène).⁴⁻²⁰ La plupart des essais portaient sur une durée exacte de 5 ans de tamoxifène,⁴⁻¹⁰ quatre portaient sur une durée de seulement 3 ans,¹⁷⁻²¹ un a ré-randomisé certains participants à la deuxième année pour arrêter ou continuer jusqu'à la cinquième année (tous les patients ré-randomisés restant dans les analyses),²² et deux ont ré-randomisé certains participants à la cinquième année pour arrêter ou continuer jusqu'à la dixième année²³⁻²⁶ (annexe web pp 18-3G).

Lancet 2011 ; 378 : 771-84

Publié en ligne le 29
juillet 2011 DOI :
10.1016/S0140-
6736(11)60993-8

Voir commentaire page 747

*Collaborateurs répertoriés à la fin
du rapport

Correspondance à :
Secrétariat de l'EBCTCG, Clinical Trial
Service Unit, Richard Doll Building,
Oxford OX3 7LF, Royaume-Uni
bc.overview@ctu.ox.ac.uk

Voir en ligne pour l'annexe Web

Comme dans les méta-analyses précédentes du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), des informations ont été recherchées pour chaque patiente concernant la date de randomisation, le traitement attribué, l'âge, le statut ménopausique, le diamètre de la tumeur, le grade, la propagation aux ganglions lymphatiques locorégionaux et toute mesure des récepteurs œstrogéniques (ER) ou progestatifs (PR), principalement en femtomoles de protéine réceptrice par mg de protéine cytosolique (fmol/mg). Comme précédemment¹, les valeurs supérieures ou égales à 10 fmol/mg ont été décrites comme récepteurs positifs, les valeurs inférieures étant décrites de manière interchangeable comme récepteurs négatifs ou récepteurs pauvres. Les autres mesures de récepteurs positifs ou pauvres (y compris les quelques mesures effectuées par immunohistochimie) étaient celles données uniquement de manière qualitative. Les informations sur les méthodes d'analyse et sur le fait que les analyses aient été effectuées de manière centralisée ou dans des hôpitaux locaux n'étaient généralement pas disponibles. Répartition des mesures des récepteurs au sein des essais (0, 1-3, 4-9, 10-19, 20-29, 30-49, 50-99, 100-199 et ≥ 200 fmol/mg) a été inspecté afin d'évaluer la qualité de l' , et les résultats n'ont révélé aucune anomalie évidente (données non présentées).

Le suivi a été mis à jour aux dates de la première récurrence de tout cancer du sein (locorégional, controlatéral [pouvant inclure une nouvelle apparition] ou distant), d'un autre cancer primaire secondaire et du décès. Des informations récapitulatives sur l'ensemble de l'essai (plutôt que sur une base individuelle) ont été recherchées sur les niveaux approximatifs de conformité à la répartition des traitements 2 à 3 ans après la randomisation.

Analyse statistique

Les méthodes d'analyse étaient celles décrites précédemment,¹⁻³ à l'exception du fait que les analyses ont été stratifiées par essai, âge à l'entrée (<45, 45-54, 55-69 et ≥ 70 ans), statut ganglionnaire (négatif selon les critères locaux, 1 à 3 ganglions positifs après curage axillaire, ≥ 4 ganglions positifs, autre ou inconnu) et statut ER (faible, positif, inconnu), définissant $4 \times 4 \times 3$ strates. Les statistiques du log-rank et leurs variances ont été calculées séparément dans chaque strate et additionnées, ce qui a donné le résultat stratifié. Afin d'éviter une stratification excessive, les analyses de sous-groupes du grade ou du diamètre de la tumeur ont été stratifiées selon seulement deux catégories d'âge (≥ 50 ans, autre [ou inconnu]) et de statut ganglionnaire (négatif, autre [ou inconnu]) et trois catégories de statut ER, définissant ainsi $2 \times 2 \times 3$ strates.

Les courbes de survie indiquent le délai avant récurrence, la mortalité due au cancer du sein et toute mortalité. Les taux annuels de mortalité par cancer du sein évaluent la surmortalité lorsque le taux de mortalité chez les femmes sans récurrence est soustrait du taux de mortalité global chez toutes les femmes. De manière correspondante, les rapports de taux (RR) pour la mortalité par cancer du sein sont estimés à partir d'analyses du log-rank de la mortalité avec récurrence, obtenues en soustrayant les analyses du log-rank de la mortalité sans récurrence (c'est-à-dire censurées à la récurrence) de celles de la mortalité globale.

Si une statistique log-rank (O-E) a une variance V, alors, en définissant $z=(O-E)/\sqrt{V}$ et $b=(O-E)/V$, $RR=\exp(b)$, le rapport des taux d'événements, est considéré comme ayant $SE=(RR-1)/z$ et 95 % CI $\exp(b \pm 1.96/\sqrt{V})$. Les résultats citent RR (et son SE). Les valeurs p (bilatérales) sont obtenues en comparant z à une distribution normale standard

, de sorte que $z=1.96$ donne $p=0.05$ (décrit comme 2p, par souci de cohérence avec les rapports précédents).

Rôle des sources de financement

Les promoteurs de l'étude n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte des données, l'analyse des données, l'interprétation des données ou la rédaction du rapport. Le secrétariat a eu pleinement accès à toutes les données et analyses, et assume la responsabilité du présent rapport. Les analyses finales et un projet de rapport ont été présentés et discutés lors d'une réunion réunissant de nombreux chercheurs, à l'issue de laquelle un rapport révisé a été distribué à tous les chercheurs afin qu'ils puissent formuler des commentaires écrits, puis révisé à nouveau. Le comité de rédaction a préparé le rapport et était chargé de prendre la décision de le soumettre pour publication.

Résultats

Des informations étaient disponibles pour 99 % (21 457/21 712) de toutes les femmes connues pour avoir été randomisées dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant (annexe web pp. 18-35). Bien que 21 essais aient été lancés, l'un d'entre eux⁶, portant sur 255 femmes, a été interrompu prématurément et les dossiers n'ont jamais été analysés et ont été perdus. Toutes les femmes ont été réparties de manière aléatoire et équilibrée entre le tamoxifène et le groupe témoin. Six essais majeurs ont décrit l'observance de l'attribution du tamoxifène (75 % dans NSABP²⁵⁻³⁰ ont terminé ≥ 3 ans ; et 89 % dans GROCTA,¹⁵ 78 % dans IBCSG,¹³ 82 % dans ICCG,¹⁰ 69 % dans le NCIC¹¹ et 86 % dans le SWOG⁷ [moyenne pondérée 82 %] ont terminé ≥ 2 ans). La conformité à l'attribution au groupe témoin n'était pas disponible, mais elle aurait dû être bonne dans les premiers essais (bien que peut-être moins bonne pour les femmes atteintes d'un cancer ER-positif dans les essais ultérieurs, réalisés lorsque les directives thérapeutiques recommandaient le tamoxifène).

Dans le cas d'une maladie ER-positive, l'attribution au tamoxifène a réduit de moitié le taux de récurrence au cours des années 0 à 4 et l'a réduit d'un tiers au cours des années 5 à 9 (avec peu d'effet supplémentaire après l'année 10), de sorte que sur l'ensemble des périodes, la réduction du taux de récurrence a été en moyenne de 39 % (RR 0,61 [SE 0,03 ; $2p<0,00001$] pour toute récurrence, et RR 0,62 [0,07 ; $2p<0,00001$] pour l'incidence de la maladie controlatérale). Cependant, dans le cas des maladies à faible taux d'ER, aucun effet apparent n'a été observé sur la récurrence (RR 0,97 [0,05] pour toute récurrence, IC à 95 % 0,88-1,07 ; RR 0,94 [0,12] pour la maladie controlatérale, IC à 95 % 0,73-1,20) (annexe web p. 9). Bien que le pronostic global pour la maladie à faible taux d'ER semblait (de manière quelque peu trompeuse) aussi bon que celui pour la maladie à taux d'ER élevé traitée par tamoxifène, cette comparaison était faussée par le statut ganglionnaire et, en particulier, par l'utilisation généralisée de la chimiothérapie dans la maladie à faible taux d'ER (figure 1).

Le statut ER et PR était fortement associé ; le PR (lorsqu'il était mesuré) était positif dans 7 % des cas (7378 sur 9888) de maladies ER-positives et seulement dans 21 % des cas (123 sur 5984) de maladies ER-négatives (strictement ER-pauvres). Cependant, compte tenu du statut ER, le statut PR n'était pas significativement prédictif de la réponse. Le RR était de 0,63 (SE 0,03) pour les maladies ER-positives et PR-positives et de 0,60 (0,05) pour les maladies ER-positives et PR-négatives (les deux $2p<0,00001$). Le RR était de 0,90 (0,10) pour les maladies ER négatives et PR positives ($2p=0,35$) et de 1,03

(0,0G) pour les maladies ER négatives et PR négatives (2p=0,00 ; figure 1).

Les analyses des mesures quantitatives des ER et des PR n'ont pas modifié ces résultats de manière significative (figure 2). Si la mesure des ER était inférieure à 10 fmol/mg de protéines cytosoliques (c'est-à-dire une maladie à faible taux d'ER), l'ajout de tamoxifène ne présentait aucun avantage apparent. Même pour les ER faiblement positifs,

Cependant, un bénéfice substantiel a été observé (RR 0,7 [SE 0,08] pour un taux d'ER compris entre 10 et 19 fmol/mg), et l'effet proportionnel à un taux d'ER beaucoup plus élevé n'était que légèrement meilleur (RR 0,52 [0,07] pour un taux d'ER $\geq$ 200 fmol/mg, tendance du RR avec l'ER [si ER $\geq$ 10 fmol/mg] p=0,002). Dans les cas de maladie ER-positif, les mesures du PR n'étaient pas prédictives de la réponse au tamoxifène, de sorte que les analyses ultérieures ignorent le PR et sont

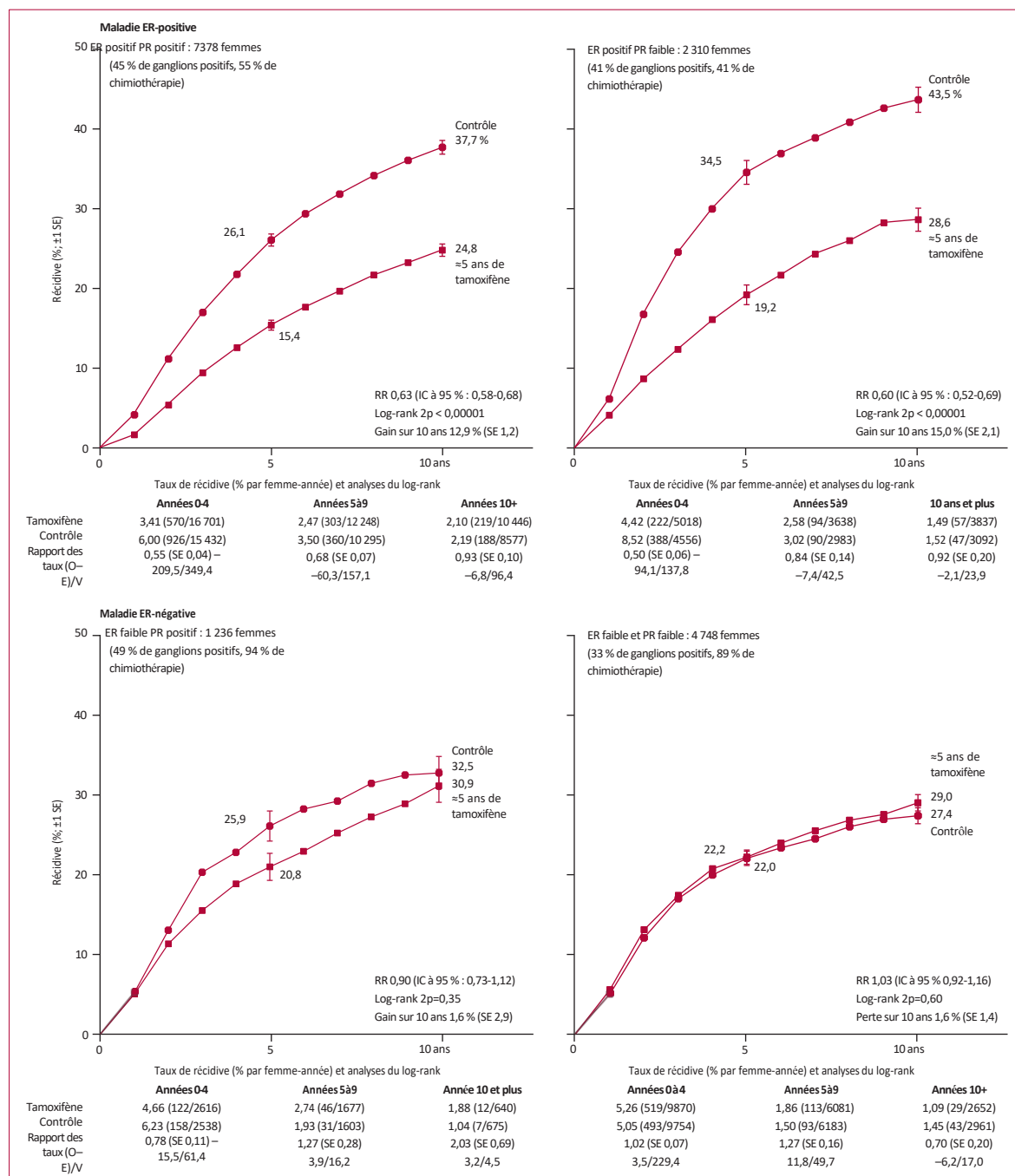


Figure 1 : Pertinence du statut ER et PR mesuré par rapport aux effets d'environ 5 ans de tamoxifène sur la probabilité de récidive à 10 ans

Résultats par traitement attribué dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant. Le rapport des taux d'événements (RR) est issu des statistiques log-rank cumulées pour toutes les périodes. Le gain (et son écart-type) correspond à la différence absolue entre les extrémités des graphiques. ER = récepteur d'œstrogène. PR = récepteur de progestérone. O-E = observé moins attendu, avec variance.

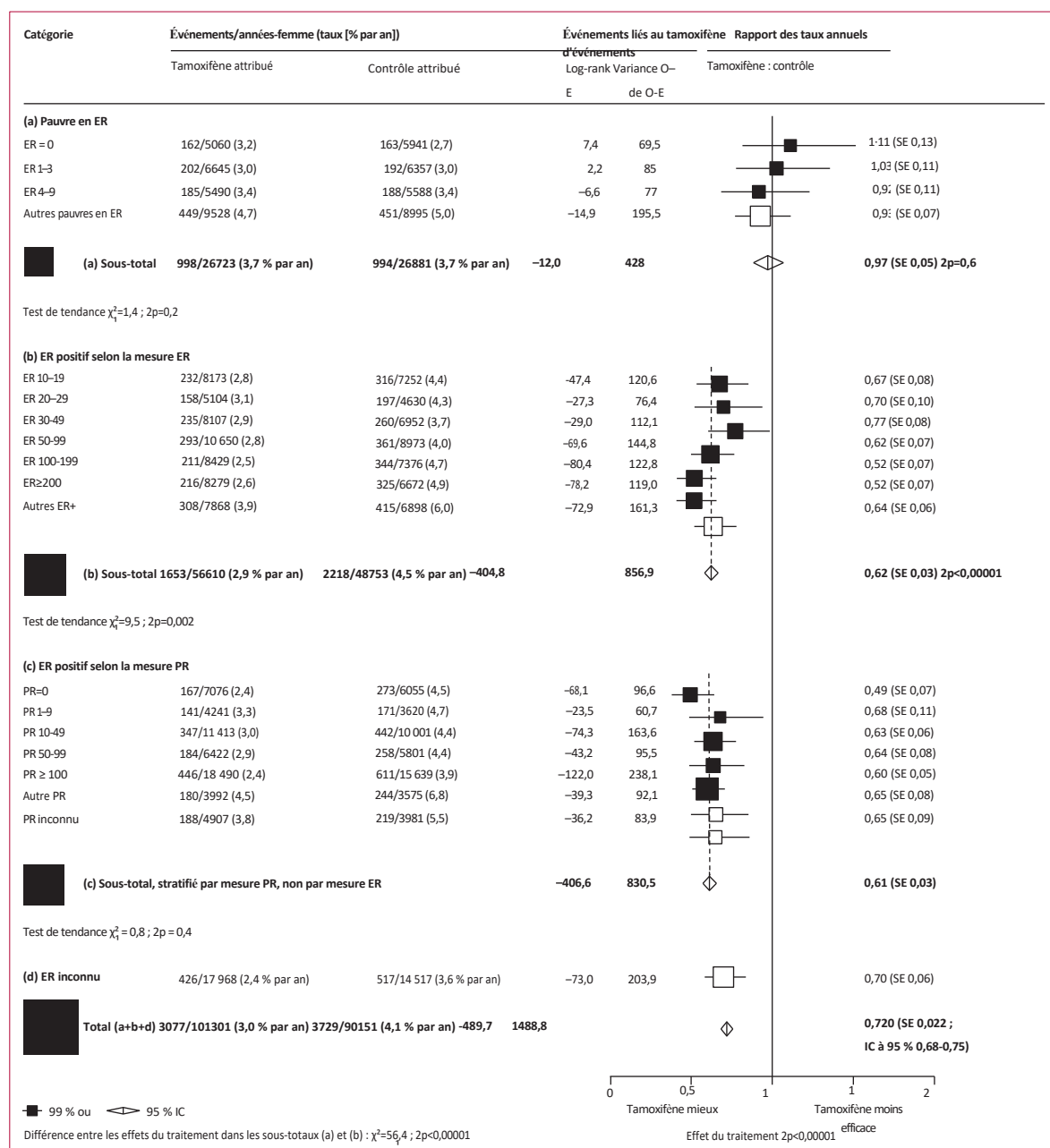


Figure 2 : Pertinence de la mesure quantitative des récepteurs ER et PR (fmol/mg de protéines cytosoliques) pour le rapport entre le taux de récurrence sous tamoxifène et celui du groupe témoin
Résultats par traitement attribué dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant. Les autres cas de faible taux d'ER comprennent les cas négatifs à l'ER par immunohistochimie et les cas non spécifiés, mais inférieurs à 10 fmol/mg. ER = récepteur d'œstrogène. PR = récepteur de progestérone. O-E = observé moins attendu.

limité aux 10 femmes G45 atteintes d'une maladie ER-positif, avec un suivi médian de 13 ans (IQR 9-18) chez les survivantes.

La figure 3 montre les risques de récurrence à 10 ans pour les femmes atteintes d'une maladie ER-positif sans atteinte ganglionnaire et avec atteinte ganglionnaire, subdivisés en fonction de l'utilisation de la chimiothérapie. Même en cas d'administration d'une chimiothérapie, le tamoxifène présentait un bénéfice supplémentaire substantiel (c'est-à-dire que la chimiothérapie associée au tamoxifène était plus efficace que la chimiothérapie seule), entraînant une réduction supplémentaire d'environ un quart du risque de récurrence à 10 ans (figure 3).

La figure 4 subdivise les résultats pour les cancers ER-positif en fonction de la dose quotidienne de tamoxifène testée, de l'utilisation d'une chimiothérapie de fond (présente ou absente, et si présente, concomitante ou séquentielle), de l'âge à l'inclusion, du statut ganglionnaire, du grade tumoral (peu différencié, modérément différencié ou bien différencié), du diamètre (1-20, 21-50 ou > 50 mm), le site de la première récurrence (locorégionale isolée, controlatérale ou à distance) et le temps écoulé depuis la randomisation (0-1, 2-4, 5-9 ou ≥ 10 ans). Récurrence importante et hautement significative

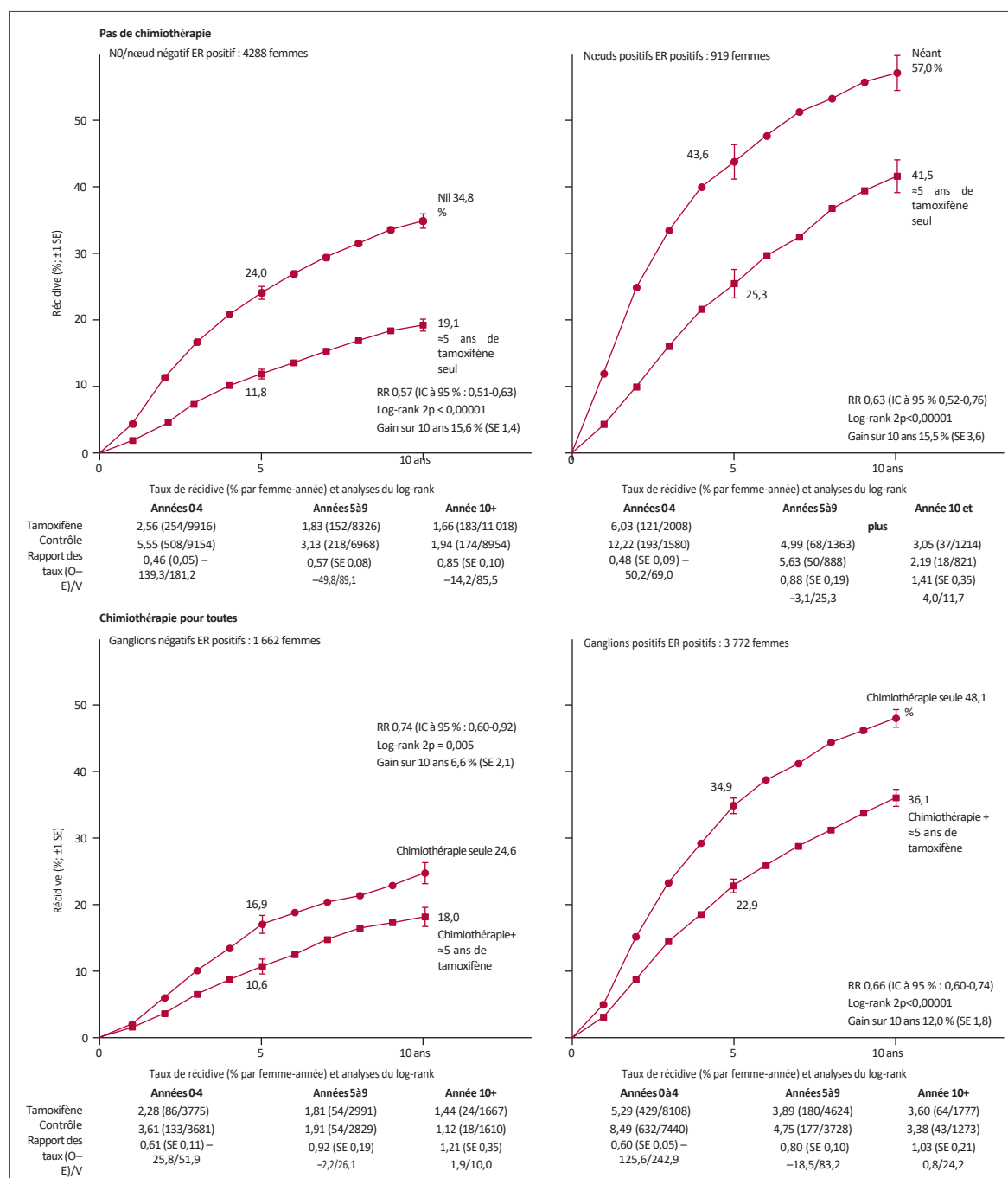


Figure 3 : Pertinence du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie de fond pour les effets du tamoxifène sur la probabilité de récurrence à 10 ans, pour les maladies ER-positives. Résultats par traitement attribué dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant. Le rapport des taux d'événements (RR) est issu des statistiques log-rank cumulées pour toutes les périodes. Le gain (et son SE) correspond à la différence absolue entre les extrémités des graphiques. ER = récepteur d'œstrogène. PR = récepteur de progestérone. O-E = observé moins attendu, avec variance V.

Des réductions ont été enregistrées dans tous les sous-groupes (à l'exception de la période ≥ 10 ans après l'entrée). Les analyses correspondantes des sous-groupes pour la mortalité par cancer du sein (c'est-à-dire le taux de mortalité chez toutes les femmes inférieure à celui des femmes sans récurrence) ont donné des résultats généralement similaires (annexe web p. 4), sauf qu'une réduction substantielle de la mortalité s'est poursuivie bien au-delà de la dixième année (RR pendant les années ≥ 10 après l'entrée 0,73 [SE 0,07],

$p < 0,00001$). Ainsi, la réduction des récurrences au cours des années 0 à 9 a entraîné une réduction très significative de la mortalité par cancer du sein pendant et après les années 0 à 9.

La réduction de la récurrence semblait quelque peu plus importante dans les essais où les doses quotidiennes de tamoxifène étaient plus élevées ($p = 0,02$ pour la tendance entre les RR pour 20, 30 et 40 mg par jour), mais nous n'avons trouvé aucune telle dose effet pour cancer du sein cancer mortalité

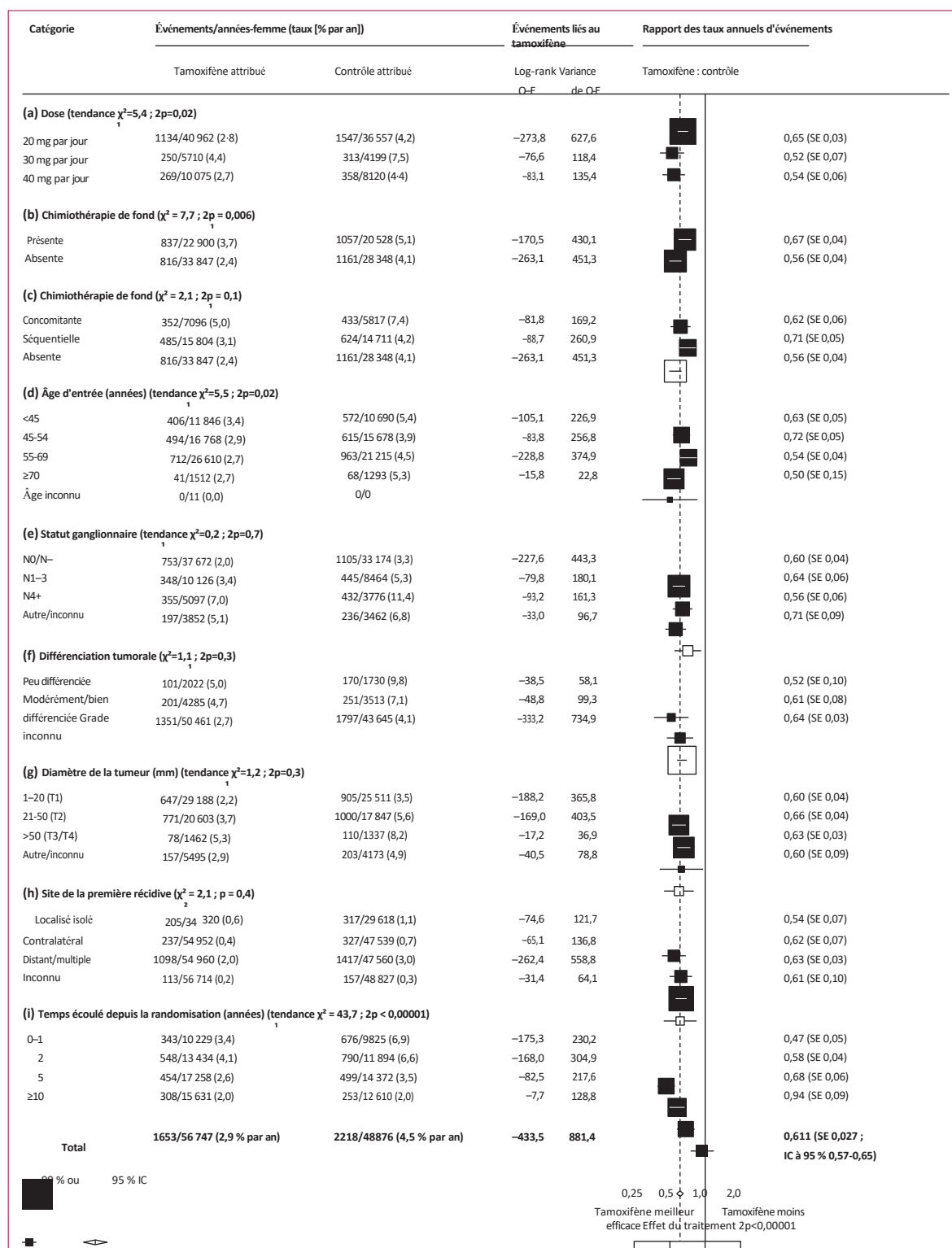


Figure 4 : Analyses de sous-groupes du rapport entre le taux de récurrence sous tamoxifène et celui sous traitement témoin, pour les maladies ER-positives

Résultats par traitement attribué dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant. ER = récepteur des œstrogènes. O-E = observé moins attendu, avec variance V.

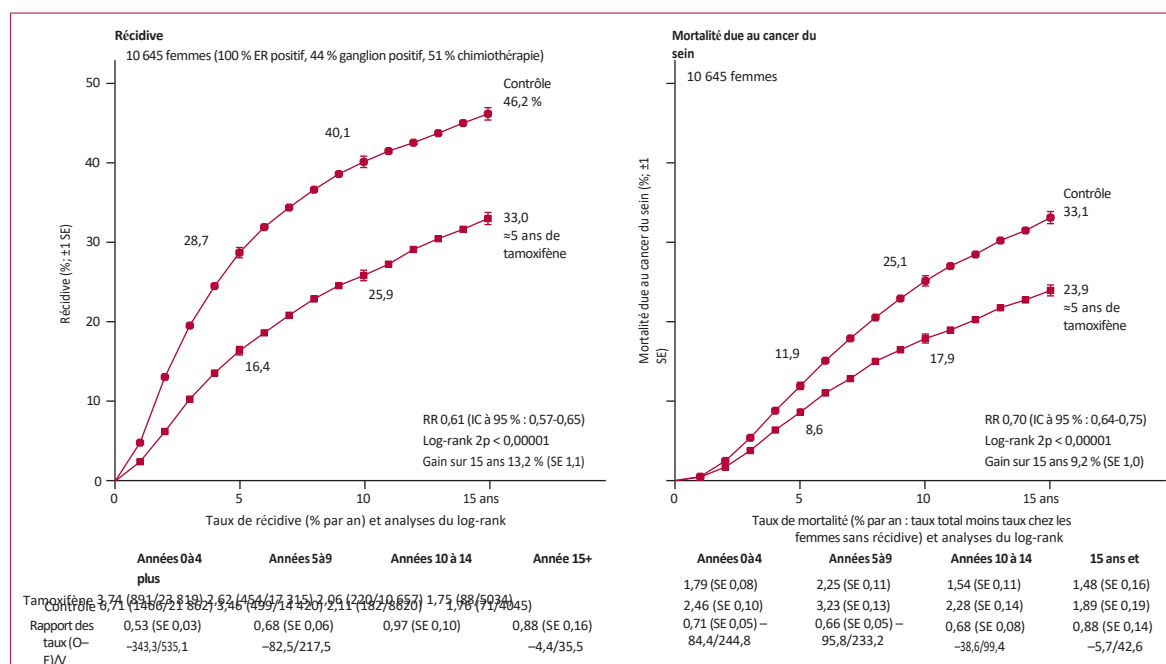


Figure 5 : Effets d'environ 5 ans de tamoxifène sur les probabilités de récurrence et de mortalité par cancer du sein à 15 ans, pour les maladies ER-positives

Résultats par traitement attribué dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant. Le rapport des taux d'événements (RR) est issu des statistiques log-rank cumulées pour toutes les périodes. Le gain (et son écart-type) correspond à la différence absolue entre les extrémités des graphiques. ER = récepteur d'oestrogènes. O-E = observé moins attendu, avec variance V.

(annexe web p. 4) ou l'incidence du cancer de l'endomètre (données non présentées). Une réduction très significative des récurrences a été observée à la fois dans les six essais sans chimiothérapie (RR 0,5G [0,04]) et dans les 14 essais comparant la chimiothérapie associée au tamoxifène à la même chimiothérapie seule (RR 0,7G [0,04]), avec un effet légèrement plus important du tamoxifène chez les patientes présentant des taux plus élevés d'ER positif dans les deux catégories d'essais (données non présentées). Pour les patientes recevant une chimiothérapie, le tamoxifène présentait un bénéfice supplémentaire, qu'il soit administré en même temps que la chimiothérapie (RR 0,6G [0,04]) ou après celle-ci (RR 0,71 [0,05]). La légère supériorité d'un début concomitant n'était toutefois pas significative, et ces essais sur le tamoxifène n'ont pas randomisé le moment de l'administration. Dans tous les schémas thérapeutiques, le tamoxifène a eu un effet substantiel (figure 4).

Les réductions proportionnelles du risque étaient légèrement, mais pas significativement, plus importantes chez les femmes plus âgées, mais les bénéfices étaient substantiels et constants pour les femmes de chaque tranche d'âge (y compris les nombreuses femmes dont l'âge d'entrée était inférieur à 45 ans [et les quelques femmes dont l'âge d'entrée était supérieur ou égal à 70 ans : 41 récurrences contre 58 récurrences, 2p=0,001]). Le statut ganglionnaire, le grade tumoral et le diamètre n'ont pas eu d'incidence significative sur les réductions proportionnelles du risque. Ils ont toutefois permis de prédire de manière importante le risque absolu sans tamoxifène, et donc le bénéfice absolu de l'administration de tamoxifène. Les récurrences locales, les cancers du sein contralatéraux (généralement de nouveaux cancers primaires) et les récurrences à distance ont tous été considérablement réduits par le tamoxifène (chacun p < 0,00001).

Les effets proportionnels sur les taux de récurrence différaient selon les périodes (figure 4). La récurrence a été réduite de plus de moitié au cours des deux premières années (lorsque

presque toutes celles qui ont reçu un traitement auraient été partiellement ou totalement traitées) et de près de moitié au cours des trois années suivantes. Au cours des années 5 à 9 suivant la randomisation, il n'y avait (dans tous les essais sauf deux²³⁻²⁵) aucune différence dans l'utilisation adjuvante du tamoxifène entre les groupes de traitement et les groupes témoins, mais le taux de récurrence était encore inférieur de près d'un tiers chez les personnes initialement assignées au tamoxifène (RR 0,8 [0,0G], p < 0,0001). Après la dixième année, les taux de récurrence étaient similaires (RR 0,97 [0,10]) dans les deux groupes, ce qui indique qu'après la dixième année, les gains obtenus entre la zéroième et la neuvième année n'ont pas été perdus.

La figure 5 présente les résultats sur 15 ans concernant la récurrence et la mortalité par cancer du sein chez toutes les femmes atteintes d'un cancer ER-positif. Il est remarquable de constater que le taux annuel de mortalité par cancer du sein a été réduit d'environ un tiers (RR 0,70 [0,05], p < 0,00001) au cours des 15 premières années suivant la randomisation, avec un bénéfice supplémentaire très significatif au cours de chacune des années 0 à 4 (RR 0,71 [0,05], IC à 95 % 0,62-0,80), les années 5 à 9 (0,6G [0,05], IC à 95 % 0,58-0,75) et les années 10 à 14 (0,68 [0,08], IC à 95 % 0,5G-0,83), chacune p < 0,00001.

(figure 5, annexe Web p. 4). La différence absolue en termes de mortalité n'était que de 3 % (9 % contre 12 %) à la cinquième année, date à laquelle le traitement expérimental avait pris fin (pour tous les patients sauf les quelques-uns qui avaient été réassignés au hasard pour poursuivre le traitement après la cinquième année), mais elle était trois fois plus importante (24 % contre 33 %) à la quinzième année.

Dans le cas des maladies ER-positives, les réductions de la récurrence et de la mortalité au cours des années 0 à 4 étaient presque aussi importantes dans les essais d'une durée de 1 à 2 ans que dans les essais d'une durée d'environ 5 ans avec le tamoxifène (annexe web pp. 2, 18-23). Cependant, les réductions de la récurrence au cours des années 5 à 9 étaient plus importantes dans les essais d'une durée d'environ 5 ans avec le tamoxifène que dans les essais d'une durée de

une à une en nombre proportionnel au cours des années 4 à 9, deux décès dans chaque groupe au cours des années 4 à 9 et un décès dans chaque groupe au cours des années 10 et plus. *Neuf décès contre un (âge à l'entrée : 45-54 ans, un *contre* aucun ; 55-69 ans, sept *contre* un ; ≥ 70 ans, un *cas contre* aucun), et 83 contre 25 cas incidents de cancer de l'utérus, à l'exclusion du col de l'utérus, comme premier événement après l'entrée dans l'étude.

Tableau : Mortalité par cause et incidence des cancers secondaires, pour les maladies ER-positives uniquement

Le tableau montre, pour les femmes atteintes d'un cancer ER-positif, les effets sur la mortalité spécifique à la cause et sur l'incidence d'un deuxième cancer avant toute récurrence du cancer du sein initial. (Les effets sur les maladies autres que le cancer du sein n'ont pas été significativement influencés par le statut ER ; annexe web pp. 11-17.) Le tamoxifène ayant retardé ou empêché la récurrence, les femmes du groupe traité au tamoxifène ont passé plus de temps que celles du groupe témoin à risque de décès sans récurrence (5G 747 *contre* 48 87G femmes-années). Par conséquent, les nombres absolus de décès avant récurrence dans les groupes traités et témoins ne sont pas directement comparables, mais les analyses du log-rank tiennent compte de ce déséquilibre.

Le tamoxifène a augmenté l'incidence du cancer de l'utérus (à l'exclusion du cancer du col de l'utérus, RR 2,40 [0,32], $p = 0,00002$), réduit l'incidence du cancer du sein contrôlatalé dans chaque tranche d'âge, dans une proportion absolue plus importante, et n'a eu aucun effet significatif sur les autres types de cancer (tableau 1 et annexe web pp 1G-17). Ces effets indésirables et protecteurs ont persisté pendant plusieurs années après la fin du traitement (annexe Web pp. 9-13). Le risque de cancer de l'utérus était fortement corrélé à l'âge, avec un risque absolu faible pour les femmes âgées de moins de 45 ans ou de 45 à 54 ans au début du traitement, mais pour les femmes âgées de 55 à 69 ans, l'incidence sur 15 ans était de 3,8 % dans le groupe tamoxifène *contre* 1,1 % dans le groupe témoin (augmentation absolue de 2,9 % [SE 0,G], IC à 95 % 1,4-3,8). En revanche, la diminution absolue (et proportionnelle) du cancer du sein contrôlatalé était indépendante de l'âge, avec une incidence sur 15 ans de G,5 % *contre* 9,8 % dans les cas de maladie ER-positive (réduction absolue de 3,2 % [0,8]). Dans les cas de maladie ER-négative, l'incidence sur 15 ans de la maladie contrôlatalé était de 7,1 % dans les deux groupes de traitement (réduction absolue de 0,1 % [1,1]).

En l'absence hypothétique de mortalité due au cancer du sein, les probabilités de décès par d'autres causes sur 15 ans dans ces essais étaient d'environ 3 % pour les femmes âgées de moins de 45 ans à leur entrée dans l'étude, de G % pour celles âgées de 45 à 54 ans et de 20 % pour celles âgées de 55 à G9 ans (similaires aux taux de mortalité de la population). Étant donné que ce risque d'un cinquième pour les femmes âgées de 55 à G9 ans s'appliquait de manière similaire au tamoxifène et au groupe témoin, dans les deux groupes, la survie globale à 15 ans est inférieure d'un cinquième à la survie à 15 ans du cancer du sein, de sorte que le gain à 15 ans est inférieur d'un cinquième pour la mortalité globale par rapport à la mortalité par cancer du sein (figure G) ; cependant, ce résultat ne suggère aucun effet indésirable sur la mortalité due à des causes autres que le cancer du sein et les effets secondaires connus du tamoxifène. Pour les femmes âgées de moins de 45 ans au moment de l'entrée dans l'étude, la mortalité intercurrente était faible, aucun décès dû à un cancer de l'utérus ou à une embolie pulmonaire n'a été observé dans les deux groupes, et les gains à 15 ans en termes de mortalité globale et de mortalité due au cancer du sein étaient similaires (figure G).

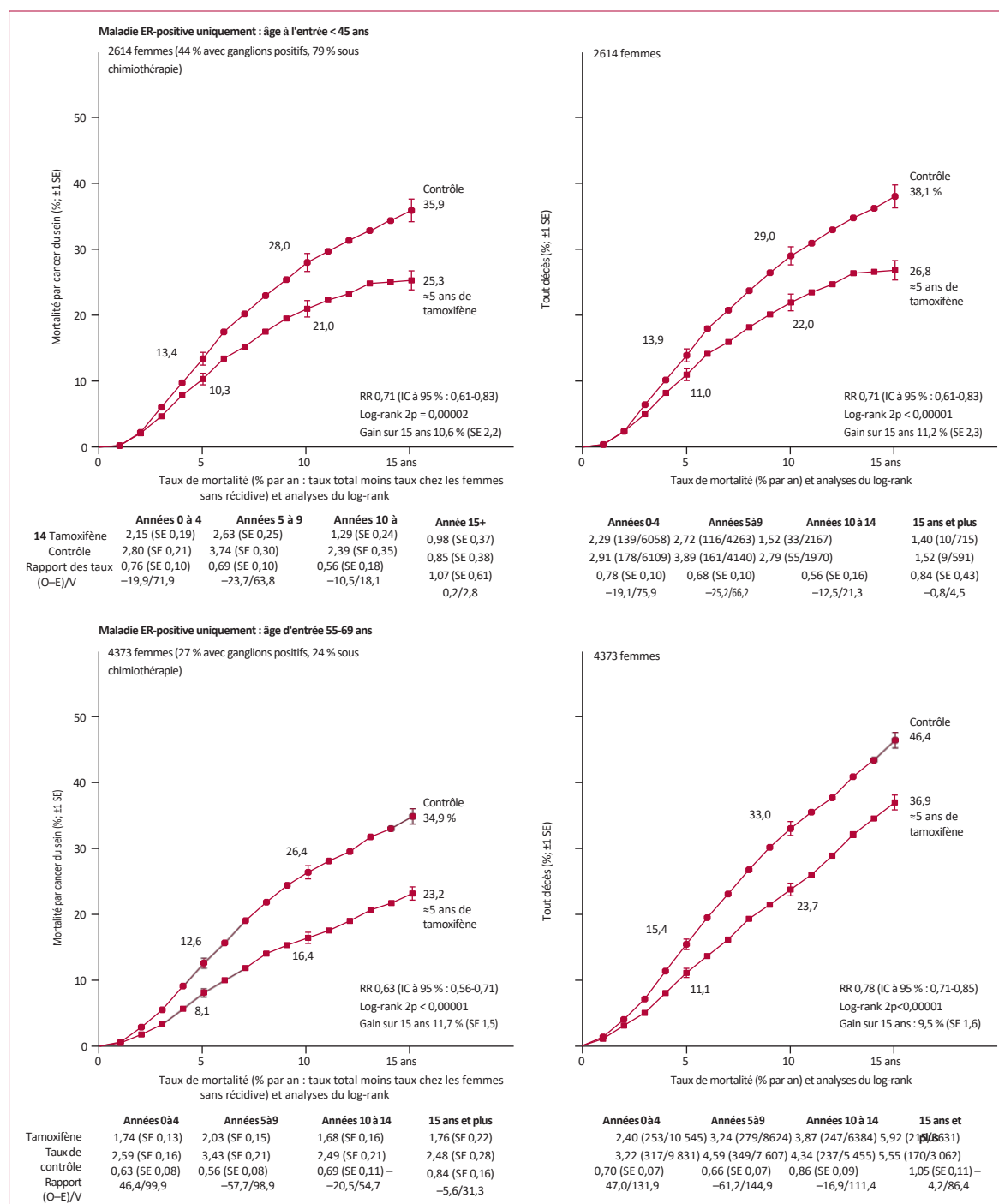


Figure 6 : Pertinence de la mortalité intercurrente chez les femmes âgées de moins de 45 ans et de 55 à 69 ans par rapport aux effets absolus du tamoxifène sur la mortalité à 15 ans, pour les cancers ER-positifs

Résultats par traitement attribués dans des essais d'environ 5 ans sur le tamoxifène adjuvant. Le rapport des taux d'événements (RR) est issu des statistiques log-rank cumulées pour toutes les périodes. Le gain (et son écart-type) correspond à la différence absolue entre les extrémités des graphiques. ER = récepteur d'œstrogènes. O-E = observé moins attendu, avec variance V.

Discussion

Le suivi prolongé des essais cliniques sur le tamoxifène, d'une durée d'environ 5 ans, a considérablement renforcé les preuves d'une réduction substantielle des taux de mortalité liés au cancer du sein.

se poursuivent bien au-delà de la 10^e année, en raison d'un effet retardé de la forte réduction des taux de récurrence au cours des années 0 à 9. Elle a également fourni des preuves solides d'un effet substantiel, même dans les cas de maladie faiblement ER positive

(10-19 fmol/mg), mais pas dans les cas de maladie totalement négative pour les récepteurs œstrogéniques.

Si tous les essais avaient porté sur une durée exacte de 5 ans de tamoxifène par rapport à l'absence de tamoxifène adjuvant, avec une observance totale dans les deux groupes, le bénéfice net aurait été légèrement supérieur. Un sixième des patientes traitées dans ces essais d'environ 5 ans de tamoxifène n'ont reçu que 2 à 3 ans de tamoxifène. En outre, parmi les patientes ayant reçu au moins 5 ans de tamoxifène, environ 18 % ont arrêté le traitement adjuvant dans les 2 ans. Les comparaisons directes¹ et indirectes (annexe web p. 2) montrent une réduction de la mortalité plus importante avec environ 5 ans de tamoxifène qu'avec seulement environ 2 ans. De plus, en particulier dans les essais ultérieurs, certaines patientes du groupe témoin atteintes d'un cancer ER-positif auraient de toute façon fini par commencer un traitement hormonal adjuvant^{28,29}. Bien que les effets combinés de l'abandon et de l'intégration des patientes ne puissent être quantifiés avec précision, le rapport des taux de mortalité par cancer du sein de 0,70 (SE 0,06) dans les méta-analyses actuelles des résultats par traitement attribué signifie que, dans le cas d'une maladie ER-positive, le respect intégral du traitement de 5 ans au tamoxifène réduirait les taux de mortalité par cancer du sein sur 15 ans d'au moins un tiers, et probablement un peu plus.

Le statut ER mesuré de la tumeur primaire d'origine était la seule caractéristique du patient ou de la tumeur enregistrée qui prédisait fortement l'efficacité du tamoxifène (c'est-à-dire le RR proportionnel). Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein primaire à faible taux d'ER, le tamoxifène n'a pas réduit de manière significative le taux global de récurrence et ne semblait pas réduire l'incidence du cancer du sein controlatéral. Ce résultat apparemment nul reste toutefois cohérent avec l'hypothèse selon laquelle la réduction proportionnelle produite par le tamoxifène dans l'incidence de la maladie controlatérale ER-positive n'est pas affectée par le statut ER de la tumeur primitive. (Dans les registres du cancer SEER aux États-Unis³⁰, seule la moitié environ des tumeurs controlatérales survenant plus d'un an après des cancers primaires ER-négatifs sont ER-positives, contre 80 % après des tumeurs primaires ER-positives.)

Il semble y avoir une coupure assez nette dans l'efficacité du tamoxifène en ce qui concerne la mesure quantitative des récepteurs œstrogéniques, avec peu d'effet à 4-9 fmol/mg et un bénéfice substantiel à 10-19 fmol/mg. (Il est rassurant de noter que ≥ 10 fmol/mg a été le critère de positivité des récepteurs œstrogéniques utilisé dans la plupart des essais et par l'EBCTCG.¹) Cependant, compte tenu des limites de la méthode d'analyse des récepteurs œstrogéniques par liaison de ligands utilisée dans ces essais,^{31,32} une coupure nette de l'efficacité à une valeur d'analyse particulière n'est pas plausible. Bien que les preuves d'un bénéfice substantiel du tamoxifène à des mesures de l'ER de seulement 10 à 19 fmol/mg soient solides, celles d'un bénéfice nul à 4-9 fmol/mg ne le sont pas, car l'IC pour l'efficacité du tamoxifène dans ce sous-groupe est large, malgré plus de 10 000 années-femmes de suivi.

S'il existe une relation continue entre l'ER mesuré et l'efficacité du tamoxifène, et si la coupure nette était principalement attribuable au hasard, alors un réexamen détaillé des résultats de ces essais n'apporterait probablement pas d'éclaircissements. L'utilisation la plus appropriée des résultats des essais serait peut-être d'en conclure l'importance remarquable de la

prévention de toute stimulation des cellules cancéreuses du sein par tout ER fonctionnel dans ces cellules, et de la nécessité d'utiliser des méthodes d'analyse ER sensibles et fiables chez les futures patientes.

L'évaluation contemporaine du statut ER se fait généralement par immunohistochimie (pourcentage de cellules tumorales colorées par un anticorps anti-ER). Cependant, étant donné la bonne concordance entre l'immunohistochimie et les tests de liaison des ligands pour la positivité ER^{31,35}, la présente découverte d'un effet substantiel du tamoxifène même à des niveaux relativement faibles de positivité ER est pertinente pour la pratique actuelle. Les lignes directrices relatives aux tests immunohistochimiques³⁶ recommandent de définir la positivité des récepteurs œstrogéniques comme une coloration de 1 % ou plus des cellules, mais avec une certaine incertitude quant à l'inclusion de la fourchette 1-10 %. Cependant, peu de patients, s'ils sont testés correctement, présentent une coloration de 1 à 10 % des cellules^{31,32}, et un seuil bas minimise les résultats faussement négatifs potentiellement mortels dus à des erreurs techniques. L'interprétation des tests ER marginalement positifs pourrait à l'avenir être facilitée par des tests d'expression du gène ER. (Des études préliminaires sur de nouvelles méthodes de test pourraient toutefois donner lieu à des conclusions faussement négatives concernant les effets endocriniens dans certains sous-groupes ER positifs.³⁷)

Compte tenu du statut ER, la mesure du PR ne semblait pas être un facteur prédictif important de l'efficacité. Dans les cas de maladie enregistrés comme ER positifs, un bénéfice substantiel et hautement significatif a été observé, même si l'échantillon était enregistré comme PR faible. La réduction absolue des récurrences à 15 ans semblait, si tant est, légèrement supérieure dans les cas de maladie ER positive et PR faible que dans les cas de maladie ER positive et PR positive, peut-être en raison du risque de récurrence légèrement plus élevé sans traitement. À l'inverse, dans les cas de maladie déclarée comme ER faible, les mesures PR positives n'ont pas permis d'identifier un sous-groupe présentant un bénéfice significatif. Il semblait y avoir un léger bénéfice précoce du tamoxifène dans les cas de maladie mesurée comme ER faible et PR positive, mais ce résultat n'était pas significatif et pouvait être attribué à l'inclusion dans cette catégorie de quelques patientes présentant des tests ER faussement négatifs. À mesure que les tests s'améliorent, moins de cancers du sein sont signalés comme ER négatifs et PR positifs (4 % au début des années 1990, mais seulement 1 % ces dernières années selon les données du registre du cancer SEER³⁰). Pour les quelques patientes encore signalées comme ER négatives et PR positives, il a été recommandé de répéter le test sur un autre échantillon de tissu^{34,36} afin d'exclure un test ER faussement négatif chez une patiente qui pourrait bénéficier d'un traitement endocrinien.

Bien que l'âge ne soit pas un facteur indépendant fortement corrélé à la récurrence à distance ou à l'efficacité du tamoxifène, le fait d'être jeune est un déterminant majeur du gain d'espérance de vie lié à la prévention de la récurrence à distance. Dans le monde entier, la moitié des patientes atteintes d'un cancer du sein ont moins de 55 ans au moment du diagnostic.³⁸ Pour les femmes préménopausées ou périménopausées atteintes d'un cancer du sein ER-positif, le tamoxifène est une option thérapeutique hormonale majeure (car la fonction ovarienne ne peut être contrôlée par les inhibiteurs de l'aromatase), et il existe peu de risque de cancer de l'utérus ou de risque excessif d'embolie pulmonaire mortelle lié à l'administration de tamoxifène avant l'âge de 45 ans ou entre 45 et 54 ans.²⁷ En revanche, chez les femmes plus âgées dont l'utérus est intact, le risque supplémentaire de

Le taux de mortalité lié au cancer de l'endomètre ou à l'embolie pulmonaire pourrait bien être d'environ 1 %.

La principale conclusion quantitative susceptible d'être généralisée aux futures patientes³⁷ est la réduction proportionnelle du risque obtenue après environ 5 ans de traitement par tamoxifène dans le cas d'une maladie ER-positif, qui est à peu près indépendante de l'âge, du statut ganglionnaire, du grade tumoral, du diamètre, de l'utilisation de la chimiothérapie et du moment de la chimiothérapie (concomitante ou séquentielle). Cette conclusion suggère que si une chimiothérapie était administrée, les effets thérapeutiques supplémentaires du tamoxifène étaient à peu près indépendants des effets thérapeutiques de cette chimiothérapie (une conclusion fortement renforcée par les méta-analyses¹ des essais de chimiothérapie, qui ont montré que la réduction proportionnelle du risque obtenue par la chimiothérapie n'était pas affectée par l'administration ou non de tamoxifène).

Dans la mesure où l'un de ces facteurs influe considérablement sur le risque absolu chez les femmes ne prenant pas de tamoxifène, il influe considérablement sur la réduction absolue du risque induite par le tamoxifène. De nombreuses directives thérapeutiques recommandent un traitement endocrinien pour les maladies présentant un quelconque degré de positivité aux récepteurs œstrogéniques³⁹. Conformément à cette recommandation, nos méta-analyses montrent un effet protecteur certain et substantiel, même à des mesures d'ER de seulement 10 à 19 fmol/mg, et montrent qu'en moyenne, chez toutes les femmes atteintes d'une maladie ER-positif, le respect intégral d'un traitement adjuvant au tamoxifène pendant 5 ans réduirait le taux de mortalité par cancer du sein au cours des 15 premières années suivant le début du traitement d'au moins un tiers, par rapport à l'absence de traitement endocrinien adjuvant.

Contributeurs

Le secrétariat de l'EBCTCG, notamment C Davies, J Godwin, R Gray, M Clarke, S Darby, P McGale, Y C Wang et R Peto ont identifié les essais, obtenu les ensembles de données et eu pleinement accès à ceux-ci. J Godwin, C Davies, R Gray, H C Pan et R Peto ont réalisé les analyses et rédigé le rapport, avec M Dowsett et J Ingle comme conseillers externes. Tous les membres du comité de rédaction ont contribué à la révision du rapport.

Comité de rédaction

C Davies (Clinical Trial Service Unit [CTSU], Oxford, Royaume-Uni), J Godwin (CTSU), R Gray (CTSU), M Clarke (CTSU), D Cutter (CTSU), S Darby (CTSU), P McGale (CTSU), H C Pan (CTSU), C Taylor (CTSU), Y C Wang (CTSU), M Dowsett (Breakthrough Breast Cancer Centre, Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hospital, Londres, Royaume-Uni), J Ingle (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, États-Unis), R Peto (CTSU).

Participants aux réunions du comité directeur de l'EBCTCG

K Albain, S Anderson, R Arriagada, W Barlow, J Bergh, J Bliss, *M Buyse, D Cameron, E Carrasco, *†M Clarke, C Correa, A Coates, *†R Collins, J Costantino, †D Cutter, J Cuzick, *†S Darby, N Davidson, *†C Davies, †K Davies, †A Delmestri, A Di Leo, M Dowsett, †P Elphinstone, †V Evans, *M Ewertz, R Gelber, †L Gettings, C Geyer, A Goldhirsch, †J Godwin, †R Gray, †C Gregory, D Hayes, C Hill, J Ingle, R Jakesz, †S James, M Kaufmann, †A Kerr, †E MacKinnon, †P McGale, †T McHugh, L Norton, Y Ohashi, S Paik, †H C Pan, E Perez, *†R Peto, *M Piccart (coprésident), L Pierce, G Pruner, *K Pritchard (coprésident), V Raina, P Ravdin, J Robertson, E Rutgers, YF Shao, S Swain, †C Taylor, P Valagussa, G Viale, T Whelan, *E Winer, †Y Wang, *W Wood. *Groupe exécutif. †Secrétariat.

Collaborateurs de l'EBCTCG, classés par ordre alphabétique selon leur institution, puis par ordre alphabétique selon leur nom

ACETBC, Tokyo, Japon O Abe, R Abe, K Enomoto, K Kikuchi, H Koyama, H Masuda, Y Nomura, Y Ohashi, K Sakai, K Sugimachi, M Toi, T Tominaga, J Uchino, M Yoshida. Hôpital Addenbrooke, Cambridge, Royaume-Uni J L Haybittle. Groupe coopératif anglo-celtique d'oncologie, Royaume-Uni

C F Leonard. Groupe ARCOSEIN, France G Calais, P Geraud. Groupe d'étude collaborative ATLAS Trial, Oxford, Royaume-Uni V Collett, C Davies, A Delmestri, J Sayer. Groupe d'étude sur le cancer du sein d'Auckland, Nouvelle-Zélande V J Harvey, I M Holdaway, R G Kay, B H Mason. Groupe d'essais cliniques sur le cancer du sein Australie-Nouvelle-Zélande, Sydney, Australie J F Forbes, N Wilcken. Groupe d'étude autrichien
Groupe d'étude sur le cancer du sein, Vienne, Autriche R Bartsch, P Dubsky, C Fesl, H Fohler, M Gnani, R Greil, R Jakesz, A Lang, G Luschn-Ebengreuth, C Marth, B Mlineritsch, H Samonigg, C F Singer, G G Steger, H Stöger. Centre d'oncologie Beatson, Glasgow, Royaume-Uni P Canney, H M A Yosef. Projet belge sur le cancer du sein adjuvant, Liège, Belgique C Focan. Académie des sciences de Berlin-Buch, Allemagne U Peek. Hôpital général de Birmingham, Royaume-Uni G D Oates, J Powell. Institut Bergonié de Bordeaux, France
M Durand, L Mauriac. Institut Bordet, Bruxelles, Belgique A Di Leo, S Dolci, D Larmont, J M Nogaret, C Philippson, M J Piccart. Hôpital royal de Bradford, Royaume-Uni M B Masood, D Parker, J J Price. Groupe international de recherche sur le cancer du sein (BCIRG) M A Lindsay, J Mackey, M Martin. Groupe d'étude sur le cancer du sein du Centre intégré de cancérologie, Limbourg, Pays-Bas P S G J Hupperets. Association britannique d'oncologie chirurgicale BASO II Trialists, Londres, Royaume-Uni T Bates, R W Blamey, U Chetty, I O Ellis, E Mallon, D A L Morgan, J Patnick, S Pinder. Agence de lutte contre le cancer de Colombie-Britannique, Vancouver, Canada I Olivetto, J Ragaz. Groupe B sur le cancer et la leucémie, Washington DC, États-Unis D Berry, G Broadwater, C Cirincione, H Muss, L Norton, R B Weiss. Cancer Care Ontario, Canada
H T Abu-Zahra. Centre de recherche sur le cancer de l'Académie russe des sciences médicales, Moscou, Russie S M Portnoj. Unité d'essais cliniques sur le cancer au Royaume-Uni (CRCTU), NCRI, Birmingham, Royaume-Uni S Bowden, C Brookes, J Dunn, I Fernando, M Lee, C Poole, D Rea, D Spooner. Cardiff Trialists Group, Royaume-Uni P J Barrett-Lee, R E Mansel, I J Monypenny. Université Case Western Reserve, Cleveland, Ohio, États-Unis N H Gordon. Central Oncology Group, Milwaukee, Wisconsin, États-Unis H L Davis. Centre pour la prévention du cancer, Institut Wolfson de médecine préventive, Queen Mary, Université de Londres, Royaume-Uni
J Cuzick. Centre Léon-Bérard, Lyon, France Y Lehingue, P Rostaing. Centre Paul Lamarque, Montpellier, France J B Dubois. Centre régional François Baclesse, Caen, France T Delozier, B Griflon, J Mace Lesech. Centre René Huguenin, Paris, St Cloud, France P Rambert. Centro Oncologico, Trieste, Italie G Mustacchi. Université Charles de Prague, Première Faculté de médecine, Département d'oncologie de la Première Faculté de médecine et Hôpital universitaire général, République tchèque L Petruzella, O Pribylova. Hôpital général de Cheltenham, Royaume-Uni J R Owen. Chemo N0 Trial Group, Allemagne N Harbeck, F Jänicke, C Meisner, M Schmitt, C Thomssen. Université de Chicago, IL, États-Unis P Meier. Académie chinoise des sciences médicales, Pékin, République populaire de Chine (en collaboration avec l'Oxford CTSU) Y Shan, Y F Shao, X Wang, D B Zhao (CTSU) : Z M Chen, H C Pan). Hôpital Christie et Institut Holt Radium, Manchester, Royaume-Uni A Howell, R Swindell. Unité des essais cliniques, Oxford, Royaume-Uni (c'est-à-dire le secrétariat de l'EBCTCG) J A Burrett, M Clarke, R Collins, C Correa, D Cutter, S Darby, C Davies, K Davies, A Delmestri, P Elphinstone, V Evans, L Gettings, J Godwin, R Gray, C Gregory, D Hermans, C Hicks, S James, A Kerr, E MacKinnon, M Lay, P McGale, T McHugh, R Peto, J Sayer, C Taylor, Y Wang. Institut d'oncologie de Coimbra, Portugal
J Albano, C F de Oliveira, H Gervásio, J Gordilho. Centre de radiothérapie de Copenhague, Danemark H Johansen, H T Mouridsen. Institut Dana-Farber contre le cancer, Boston, MA, États-Unis R S Gelman, J R Harris, D Hayes, C Henderson, C L Shapiro, E Winer. Groupe coopératif danois sur le cancer du sein, Copenhague, Danemark P Christiansen, B Ejlersten, M Ewertz, M-B Jensen, S Møller, H T Mouridsen. Registre danois du cancer, Copenhague, Danemark B Carstensen, T Palshof. Université de Düsseldorf, Allemagne H J Trampisch. Groupe de travail néerlandais sur l'autogreffe osseuse
Greffe de moelle osseuse dans les tumeurs solides, Amsterdam et Groningue, Pays-Bas O Dalesio, E G E de Vries, S Rodenhuis, H van Tinteren. Eastern Cooperative Oncology Group, Boston, MA, États-Unis R L Comis, N E Davidson, R Gray, N Robert, G Sledge, L J Solin, J A Sparano, D C Tormey, W Wood. Edinburgh Breast Unit, Royaume-Uni D Cameron, U Chetty, J M Dixon, P Forrest, W Jack, I Kunkler. Hôpital Elim, Hambourg, Allemagne
J Rossbach. Centre Erasmus MC/Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Pays-Bas J G M Klijn, A D Treurniet-Donker, W L J van Putten. Institut européen d'oncologie, Milan, Italie N Rotmensz, U Veronesi, G Viale. Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer, Bruxelles, Belgique H Bartelink, N Bijker, J Bogaerts, F Cardoso, T Cufer, J P Julien, E Rutgers, C J H van de Velde. Hôpital Evanston, Illinois, États-Unis M P Cunningham. Groupe finlandais sur le cancer du sein, Finlande R Huovinen,

- H Joensuu. *Fondation Maugeri Pavie, Italie* A Costa, C Tinterri. *Fondation Michelangelo, Milan, Italie* G Bonadonna, L Gianni, P Valagussa. *Fox Chase Cancer Center, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis* L J Goldstein. *Groupe français d'étude sur les adjuvants (GFEA), Guyancourt, France* J Bonnetterre, P Fargeot, P Fumoleau, P Kerbrat, E Luporsi, M Namer. *Groupe allemand sur les adjuvants dans le cancer du sein (GABG), Francfort, Allemagne* W Eiermann, J Hilfrich, W Jonat, M Kaufmann, R Kreienberg, M Schumacher. *Groupe allemand d'étude sur le cancer du sein (BMFT), Fribourg, Allemagne* G Bastert, H Rauschecker, R Sauer, W Sauerbrei, A Schauer, M Schumacher. *Groupe allemand sur le cancer du sein (GBG), New-Isenburg, Allemagne* J U Blohmer, S D Costa, H Eidtmann, B Gerber, C Jackisch, S Loibl, G von Minckwitz. *Hôpital universitaire de Gand, Belgique* A de Schryver, L Vakaet. *Groupe interdisciplinaire pour l'évaluation des soins contre le cancer (GIVIO), Chieti, Italie* M Belfiglio, A Nicolucci, F Pellegrini, M C Pirozzoli, M Sacco, M Valentini. *Glasgow Victoria Infirmary, Royaume-Uni* C S McArdle, D C Smith, S Stallard. *Hôpital Groote Schuur, Le Cap, Afrique du Sud* D M Dent, C A Gudgeon, A Hacking, E Murray, E Panieri, ID Werner. *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), Espagne* E Carrasco, M Martin, M A Segui. *Gruppo Oncologico Clinico Cooperativo del Nord Est, Aviano, Italie* E Galligioni. *Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale (GOIM), Rome, Italie* M Lopez. *Hôpital Guadalajara de 20 Noviembre, Mexique* A Erazo, J Y Medina. *Université de Gunma, Japon* J Horiguchi, H Takei. *Hôpital Guy's, Londres, Royaume-Uni* S Fentiman, J L Hayward, R D Rubens, D Skilton. *Université Heidelberg I, Allemagne* H Scheurlen. *Université Heidelberg II, Allemagne* M Kaufmann, H C Sohn. *Helios Klinikum Berlin-Buch, Allemagne* M Untch. *Société hellénique des chirurgiens du sein, Grèce* U Dafni, C Markopoulos. *Groupe coopératif hellénique d'oncologie, Athènes, Grèce* U Dafni, G Fountzilas. *Groupe hellénique de recherche en oncologie, Grèce* D Mavroudis. *Centre médical Helsinki Deaconess, Finlande* P Klefstrom. *Université d'Helsinki, Finlande* C Blomqvist, T Saarto. *Hôpital del Mar, Barcelone, Espagne* M Gallen. *Université d'Innsbruck, Autriche* R Margreiter. *Institut Claudius Regaud, Toulouse, France* B de Lafontan, J Mihura, H Roché. *Institut Curie, Paris, France* B Asselain, R J Salmon, J R Vilcoq. *Institut Gustave-Roussy, Paris, France* R Arriagada, C. Bourcier, C Hill, S Koscielny, A Laplanche, M G Lê, M Spielmann. *Institut de recherche sur le cancer, unité des essais cliniques et des statistiques (ICR-CTSU, NCRI), Royaume-Uni* R A'Hern, J Bliss, P Ellis, L Kilburn, J R Yarnold. *Integraal Kankercentrum, Amsterdam, Pays-Bas* J Benraadt, M Kooi, A O van de Velde, J A van Dongen, J B Vermorken. *Groupe international d'étude sur le cancer du sein (IBCSG), Berne, Suisse* M Castiglione, A Coates, M Colleoni, J Collins, J Forbes, R D Gelber, A Goldhirsch, J Lindtner, K N Price, M. M. Regan, C. M. Rudenstam, H. J. Senn, B. Thuerlimann. *Groupe international de collaboration sur le cancer, Charing Cross Hospital, Londres, Royaume-Uni* J M Bliss, C E D Chilvers, R C Coombes, E Hall, M Marty. *Institut international de développement des médicaments, Louvain-la-Neuve, Belgique* M Buyse. *Groupe d'étude international TABLE, Berlin, Allemagne* K Possinger, P Schmid, M Untch, D Wallwiener. *Équipe des essais cliniques sur le cancer de l'ISD (Intégrant l'ancien Scottish Cancer Therapy Network), Édimbourg, Royaume-Uni* L Foster, W D George, H J Stewart, P Stroner. *Israel NSABC, Tel Aviv, Israël* R Borovik, H Hayat, M J Inbar, E Robinson. *Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Gênes, Italie* P Bruzzi, L Del Mastro, P Pronzato, M R Sertoli, M Venturini. *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italie* T Camerini, G De Palo, M G Di Mauro, F Formelli, P Valagussa. *Istituto Oncologico Romagnolo, Forlì, Italie* D Amadori. *Groupe coopératif italien de chimio-radio-chirurgie, Bologne, Italie* A Martoni, F Pannuti. *Groupe italien d'oncologie pour la recherche clinique (GOIRC), Parme, Italie* R Camisa, G Cocconi, A Colozza, R Passalacqua. *Groupe japonais d'oncologie clinique – Groupe d'étude sur le cancer du sein, Matsuyama, Japon* K Aogi, S Takashima. *Fondation japonaise pour le traitement multidisciplinaire du cancer, Tokyo, Japon* O Abe, T Ikeda, K Inokuchi, K Kikuchi, K Sawa. *École de médecine de Kawasaki, Japon* H Sonoo. *Institut d'oncologie de Cracovie, Pologne* S Korzeniowski, J Skolyszewski. *Groupe de l'université de Kumamoto, Japon* M Ogawa, J Yamashita. *Centre médical universitaire de Leyde, Pays-Bas* E Bastiaannet, C J H van de Velde, W van de Water, J G H van Nes. *Leuven Akademisch Ziekenhuis, Gasthuisberg, Belgique* R Christiaens, P Neven, R Paridaens, W Van den Bogaert. *Université Ludwig-Maximilians, Munich, Allemagne* S Braun, W Janni. *Laboratoire de cancérologie biologique APM, Marseille, France* P Martin, S Romain. *Université de médecine de Vienne – Hôpital général – Département d'obstétrique et de gynécologie et département de médecine I, Vienne, Autriche* M Janauer, M Seifert, P Sevela, C C Zielinski. *Centre Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, États-Unis* T Hakes, C A Hudis, L Norton, R Wittes. *Hôpital Metaxas Memorial Cancer, Athènes, Grèce* G Giokas, D Kondylis, B Lissaios. *Centre médical national mexicain, Mexico, Mexique* R de la Huerta, M G Sainz. *Institut national du cancer, Bethesda, MD, États-Unis* R Altemus, K Camphausen, K Cowan, D Danforth, A Lichter, M Lippman, J O'Shaughnessy, L J Pierce, S Steinberg, D Venzon, J A Zujewski. *Institut national du cancer de Bari, Italie* C D'Amico, M Lioce, A Paradiso. *Groupe d'essais cliniques du NCIC, Kingston, Ontario, Canada* J-A W Chapman, K Gelmon, P E Goss, M N Levine, R Meyer, W Parulekar, J L Pater, K I Pritchard, L E Shepherd, D Tu, T Whelan. *Centre national du cancer de Kyushu, Japon* Y Nomura, S Ohno. *Projet national chirurgical adjuvant sur le cancer du sein et de l'intestin (NSABP), Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis* S Anderson, G Bass, A Brown (décédé), J Bryant (décédé), J Costantino, J Dignam, B Fisher, C Geyer, E P Mamounas, S Paik, C Redmond, S Swain, L Wickerham, N Wolmark. *Organisation d'essais cliniques sur le Nolvadex, Londres, Royaume-Uni* M Baum, I M Jackson (décédé), M K Palmer. *Groupe de traitement du cancer du centre-nord, Clinique Mayo, Rochester, Minnesota, États-Unis* E Perez, J N Ingle, V J Suman. *Groupe de recherche sur le cancer du sein du nord de la Suède, Umeå, Suède* N O Bengtsson, S Emdin, H Jonsson. *North-West Oncology Group (GONO), Italie* L Del Mastro, M Venturini. *North-Western British Surgeons, Manchester, Royaume-Uni* J P Lythgoe, R Swindell. *Northwick Park Hospital, Londres, Royaume-Uni* M Kissin. *Norwegian Breast Cancer Group, Oslo, Norvège* B Erikstein, E Hannisdal, A B Jacobsen, J E Varhaug. *Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norvège* B Erikstein, S Gunderson, M Hauer-Jensen, H Host, A B Jacobsen, R Nissen-Meyer. *Hôpital de Nottingham, Royaume-Uni* R W Blamey, A K Mitchell, D A L Morgan, J F R Robertson. *Hôpital préfectoral d'Oita, Japon* H Ueo. *Oncofrance, Paris, France* M Di Palma, G Mathé (décédé), J L Misset. *Groupe d'oncologie clinique de l'Ontario, Hamilton, Canada* M Levine, K I Pritchard, T Whelan. *Université municipale d'Osaka, Japon* K Morimoto. *Hôpital national d'Osaka, Japon* K Sawa, Y Takatsuka. *Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust, Churchill Hospital, Oxford, Royaume-Uni* E Crossley, A Harris, D Talbot, M Taylor. *Groupe d'étude PACS Adjuvant, France* A L Martin, H Roché. *Hôpital de Parme, Italie* G Cocconi, B di Blasio. *Institut de recherche en oncologie Petrov, Saint-Petersbourg, Russie* V Ivanov, R Paltuev, V Semiglazov. *Association d'oncologie du Piémont, Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis* J Brockschmidt, M R Cooper. *Université de Pretoria, Afrique du Sud* C I Falkson. *Royal Marsden NHS Trust, Londres et Sutton, Royaume-Uni* R A'Hern, S Ashley, M Dowsett, A Makris, T J Powles, I E Smith, J R Yarnold. *Hôpital St George, Londres, Royaume-Uni* J C Gazet. *Hôpital St George, Sydney, Australie* L Browne, P Graham. *Hôpital St Luke, Dublin, Irlande* N Corcoran. *Hôpital oncologique de Sardaigne A Businico, Cagliari, Sardaigne* N Deshpande, L di Martino. *Essais internationaux SASIB, Le Cap, Afrique du Sud* P Douglas, A Hacking, H Host, A Lindtner, G Notter. *Saskatchewan Fondation contre le cancer, Regina, Canada* A J S Bryant, G H Ewing, L A Firth, J L Krushen-Kosloski. *Groupe d'étude scandinave sur la chimiothérapie adjuvante, Oslo, Norvège* R Nissen-Meyer. *Groupe sud-suédois sur le cancer du sein, Lund, Suède* H Anderson, F Killander, P Malmström, L Rydén. *Groupe sud-suédois sur le cancer du sein, Linköping, Suède* L-G Arnesson, J Carstensen, M Dufmats, H Fohlin, B Nordenskjöld, M Söderberg. *Groupe d'étude sur le cancer du sud-est et projet sur le cancer du sein en Alabama, Birmingham, AL, États-Unis* J T Carpenter. *Centre d'oncologie de Southampton, Royaume-Uni* N Murray, G T Royle, P D Simmonds. *Groupe d'oncologie du sud-ouest, San Antonio, TX, États-Unis* K Albain, W Barlow, J Crowley, D Hayes, J Gralow, S Green, G Hortobagyi, R Livingston, S Martino, C K Osborne, P M Ravdin. *Groupe d'étude sur le cancer du sein de Stockholm, Suède* J Adolphsson, J Bergh, T Bondesson, F Celebioglu, K Dahlberg, T Fornander, I Fredriksson, J Frisell, E Göransson, M Iristo, U Johansson, E Lenner, L Löfgren, P Nikolaidis, L Perbeck, S Rotstein, K Sandelin, L Skoog, G Svane, E af Trampe, C Wadström. *Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK), Berne, et OSAKO, Saint-Gall, Suisse* M Castiglione, A Goldhirsch, R Maibach, H J Senn, B Thürlimann. *Hôpital universitaire de Tampere, Finlande* M Hakama, K Holli, J Isola, K Rouhento, R Saaristo. *Université de Tel Aviv, Israël* H Brenner, A Hercbergs. *Groupe d'étude sur la chimiothérapie à haute dose pour le cancer du sein (PEGASE), France* A L Martin, H Roché. *Hôpital de l'Institut du cancer de Tokyo, Japon* M Yoshimoto. *Groupe d'étude sur le cancer du sein de Toronto-Edmonton, Canada* A H G Paterson, K I Pritchard. *Hôpital Princess Margaret de Toronto, Canada* A Fyles, J W Meakin, T Panzarella, K I Pritchard. *Institut Salah Azaiz de Tunis, Tunisie* J Bahi. *Groupe d'étude multicentrique britannique sur la chimiothérapie anticancéreuse, Londres, Royaume-Uni* M Reid, M Spittle. *Essai britannique/ANZ sur le carcinome canalaire in situ*

H Bishop, N J Bundred, J Cuzick, I O Ellis, I S Fentiman, J F Forbes, S Forsyth, W D George, S E Pinder, I Sestak. *Groupe collaboratif Royaume-Uni/Asie sur le cancer du sein, Londres, Royaume-Uni* G P Deutsch, R Gray, D L W Kwong, V R Pai, R Peto, F Senanayake. *Université et Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Gènes, Italie, au nom des chercheurs du GROCTA F* Boccardo, A Rubagotti. *University College London, Royaume-Uni* M Baum, S Forsyth, A Hackshaw, J Houghton, J Ledermann, K Monson, JS Tobias. *Université Federico II, Naples, Italie* C Carlomagno, M De Laurentiis, S De Placido. *Université d'Édimbourg, Royaume-Uni* L Williams. *Université du Michigan, États-Unis* D Hayes, L J Pierce. *Centre MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, Houston, Texas, États-Unis* K Broglio, A U Buzdar. *Université du Wisconsin, États-Unis* R R Love. *Groupe d'étude sur le cancer du sein d'Uppsala-Örebro, Suède* J Ahlgren, H Garmo, L Holmberg, G Liljgren, H Lindman, F Wärnberg. *US Oncology, Houston, États-Unis* L Asmar, S E Jones. *Groupe d'étude ouest-allemand (WSG), Allemagne* O Gluz, N Harbeck, C Liedtke, U Nitz. *Groupe d'étude sur le cancer du sein de l'ouest de l'Écosse, Glasgow, Royaume-Uni* A Litton. *Groupe d'étude sur le cancer du sein de l'ouest de la Suède, Göteborg, Suède* A Wallgren, P Karlsson, B K Linderholm. *Groupe d'étude sur le cancer de l'Ouest, Torrance, Californie, États-Unis* R T Chlebowski. *Université de Würzburg, Allemagne* H Caffier.

Conflits d'intérêts

Les intérêts des chercheurs dans les médicaments ou les diagnostics et le soutien des entreprises aux essais (énumérés dans les publications : annexe Web p. 3G) n'ont pas influé sur la disponibilité des données ni sur les méta-analyses de l'EBCTCG portant sur ces ensembles de données. L'EBCTCG est un groupe de travail sur le cancer du sein () financé par le CRUK, le BHF et le MRC, qui soutiennent le CTSU (<http://www.ctsu.org.uk/about/>). Le CTSU réalise également des essais financés par des subventions industrielles accordées à l'université d'Oxford, qui sont lancés, menés et interprétés indépendamment des bailleurs de fonds de l'étude. La politique du personnel du CTSU exclut les honoraires ou les frais de consultation. MD a reçu des paiements d'AstraZeneca sous forme de subventions accordées à son département et à la suite de conférences/témoignages d'experts. Tous les membres du secrétariat et les autres membres du comité de rédaction déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions les 54 000 participants et leurs soignants, ceux qui ont mené les essais et partagé les données, ainsi que le CTSU, qui héberge depuis longtemps cette collaboration.

Références

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effets de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie sur la récurrence et la survie à 15 ans dans le cancer du sein précoce : aperçu des essais randomisés. *Lancet* 2005 ; **365** : 1G87-717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Traitement du cancer du sein précoce : données mondiales, 1985-1990. Oxford : Oxford University Press, 1990. <http://www.ctsu.org.uk/reports/ebctcg-1990/index.html> (consulté le 20 mai 2011).
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Méta-analyse des résultats du cancer du sein dans les essais adjuvants comparant les inhibiteurs de l'aromatase au tamoxifène. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 509-18.
- Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifène, radiothérapie ou les deux pour la prévention de la récurrence tumorale ipsilatérale après une tumorectomie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein invasif de 1 cm ou moins. *J Clin Oncol* 2002 ; **20** : 4141-49.
- Blamey RW, Chetty U, Bates T, et al. Radiothérapie et/ou tamoxifène après chirurgie conservatrice pour les cancers du sein de très bon pronostic : essai BASO II. *Eur J Cancer Suppl* 2008 ; **6** : 55, A17.
- Paradiso A, De Lena M, Sambiasi M, et al. Hormono-thérapie adjuvante pour les patientes atteintes d'un cancer du sein à prolifération lente sans atteinte ganglionnaire. Résultats de l'essai de phase III du NCI-Bari. *Breast* 2003 ; **12** : S40, P90.
- Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al. Essai randomisé contrôlé comparant le cyclophosphamide, le méthotrexate et le fluorouracile au cyclophosphamide, à la doxorubicine et au fluorouracile, avec ou sans tamoxifène, dans le traitement du cancer du sein à haut risque sans atteinte ganglionnaire : résultats du traitement selon le protocole Intergroup INT-0102. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 8313-21.
- Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Traitement chimio-endocrinien pour les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire et récepteurs hormonaux stéroïdiens positifs : résultats de l'étude INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 5973-82.
- Fisher B, Anderson S, Tan Chiu E, et al. Tamoxifène et chimiothérapie pour le cancer du sein sans atteinte ganglionnaire axillaire et sans récepteurs œstrogéniques : résultats du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 931-42.
- Bliss JM, Wils J, Marty M, et al. Évaluation de la tolérance du FE50C par rapport au FE75C dans un essai prospectif randomisé chez des patientes atteintes d'un cancer du sein adjuvant. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002 ; **21** : A2017.
- Bramwell VHC, Pritchard KI, Tu D, et al. Étude randomisée placebo du tamoxifène après une chimiothérapie adjuvante chez des femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce (Institut national du cancer du Canada - Essai du groupe d'essais cliniques, MA.12). *Ann Oncol* 2010 ; **21** : 283-90.
- Kaufmann M, Graf E, Jonat W, et al. Tamoxifène versus contrôle après chimiothérapie adjuvante adaptée au risque chez les patientes ménopausées présentant un cancer du sein : essai randomisé (GABG-IV D-93) — Groupe allemand sur le cancer du sein adjuvant. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 7842-48.
- Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Tamoxifène après chimiothérapie adjuvante chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire : essai 13-93 de l'International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** : 1332-41.
- von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Doxorubicine à forte dose, docétaxel et facteur de stimulation des colonies de granulocytes avec ou sans tamoxifène comme traitement préopératoire chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire opérable : étude randomisée, contrôlée, ouverte de phase IIb. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 350G-15.
- Boccardo F, Rubagotti A, Bruzzi P, et al. Chimiothérapie versus tamoxifène versus chimiothérapie plus tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire et récepteurs œstrogéniques positifs : résultats d'une étude multicentrique italienne. *J Clin Oncol* 1990 ; **8** : 1310-20.
- Delozier T, Switers O, Genot JY, et al. Tamoxifène adjuvant tardif dans le cancer du sein, essai randomisé multicentrique. Quatrième congrès international sur la chimiothérapie anticancéreuse 1993 ; 2-5 février 1993 ; Paris, France ; p53.
- Delozier T, Julien JP, Juret P, et al. Tamoxifène adjuvant dans le cancer du sein postménopausique : résultats préliminaires d'un essai randomisé. *Breast Cancer Res Treat* 1986 ; **7** : 105-09.
- Ayme Y, Spitalier JM, Amalric R, et al. Résultats préliminaires d'un essai randomisé à trois bras sur la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie adjuvantes hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein à haut risque. Quatrième conférence de travail de l'EORTC sur le cancer du sein 1987 ; 30 juin-3 juillet 1987 ; Imperial College, Londres, Royaume-Uni ; C2A.1.
- Martin PM, Romain S, Spyrtos F, et al. Réévaluation des indications de l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein primaire à haut risque. *Bull Cancer* 1991 ; **78** : 709-23.
- Namer M, Fargeot P, Roche H, et al. Amélioration de la survie sans récurrence grâce à un traitement adjuvant chimio-endocrinien à base d'épirubicine par rapport au tamoxifène seul chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec un à trois ganglions positifs et des récepteurs œstrogéniques positifs : résultats des essais 02 et 07 du Groupe français d'étude adjuvante. *Ann Oncol* 2006 ; **17** : G5-73.
- Morales L, Canney P, Dyczka J, et al. Chimiothérapie adjuvante postopératoire suivie d'un traitement adjuvant au tamoxifène versus aucun traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable : essai randomisé de phase III mené par le groupe sein de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer. *Eur J Cancer* 2007 ; **43** : 331-40.
- Rutqvist LE, Johansson H, Stockholm Breast Cancer Study Group. Suivi à long terme de l'essai randomisé de Stockholm sur le tamoxifène adjuvant chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce. *Acta Oncol* 2007 ; **46** : 133-45.
- Comité des essais cliniques sur le cancer du sein, Bureau écossais des essais cliniques sur le cancer. Le tamoxifène adjuvant dans la prise en charge du cancer du sein opérable : l'essai écossais. *Lancet* 1987 ; **330** : 171-75.
- Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM. Essai écossais sur le tamoxifène adjuvant : une étude randomisée mise à jour sur 15 ans. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; **93** : 45G-G2.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Cinq ans contre plus de cinq ans de traitement au tamoxifène pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des ganglions lymphatiques négatifs et des tumeurs à récepteurs d'œstrogènes positifs [voir commentaires]. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; **88** : 1529-42.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Cinq ans contre plus de cinq ans de tamoxifène pour le cancer du sein sans atteinte ganglionnaire : résultats actualisés de l'essai randomisé B-14 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; **93** : G84-90.
- Fisher B, Costantino J, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; **97** : 1G52-G2.

- 28 McCowan C, Shearer J, Donnan PT, et al. Étude de cohorte examinant l'observance du traitement au tamoxifène et son lien avec la mortalité chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. *Br J Cancer* 2008 ; **99** : 17G3–G8.
- 29 Owusu C, Buist DS, Field TS, et al. Facteurs prédictifs de l'arrêt du tamoxifène chez les femmes âgées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs œstrogéniques positifs. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 549-55.
- 30 Programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux. Données SEER 1973-2007. Washington : National Cancer Institute, 2010 (publication de novembre 2009, soumission des données). <http://www.seer.cancer.gov> (consulté le 5 juillet 2011).
- 31 Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Le statut des récepteurs œstrogéniques déterminé par immunohistochimie est supérieur au test de liaison des ligands pour prédire la réponse à un traitement endocrinien adjuvant dans le cancer du sein. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** : 1474-81.
- 32 Khoshnoud MR, Lofdahl B, Fohlin H, et al. Comparaison entre l'immunohistochimie et les tests cytosoliques pour la détermination des récepteurs œstrogéniques et la prédiction de l'effet à long terme du tamoxifène adjuvant. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; **126** : 421-30.
- 33 Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al. Statut des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone dans l'ECOG 2197 : comparaison de l'immunohistochimie par des laboratoires locaux et centraux et de la réaction en chaîne par polymérase quantitative inverse par le laboratoire central. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 2473-81.
- 34 Fisher ER, Anderson S, Dean S, et al. Résoudre le dilemme des méthodes immunohistochimiques et autres utilisées pour évaluer les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif. *Cancer* 2005 ; **103** : 1G4-73.
- 35 Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al. Importance pronostique des récepteurs œstrogéniques dans 405 cancers du sein primaires : comparaison des méthodes immunohistochimiques et biochimiques. *Breast Cancer Res Treat* 1997 ; **45** : 241-49.
- 36 Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. Recommandations de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists pour les tests immunohistochimiques des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone dans le cancer du sein. *J Clin Oncol* 2010 ; **16** : 2784–95.
- 37 Peto R. Idée fausse courante n° 3 : les résultats de mortalité spécifiques à un sous-groupe dans les essais cliniques constituent souvent une bonne base pour individualiser les soins prodigués aux patients. *Br J Cancer* 2011 ; **104** : 1057-58.
- 38 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, incidence et mortalité du cancer dans le monde : IARC CancerBase n° 10 [Internet]. Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2010. <http://globocan.iarc.fr> (consulté le 1er juillet 2011).
- 39 Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Seuils pour les thérapies : points saillants du consensus international d'experts de Saint-Gall sur le traitement primaire du cancer du sein précoce 2009. *Ann Oncol* 2009 ; **20** : 1319-29.