

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

109

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Gynécologie –Obstétrique

par

Julie Esbelin

Née le 22 mai 1975 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 29/04/2005

CANCERS DE L'ENDOMETRE SOUS TAMOXIFENE APRES

UN CANCER DU SEIN, DE 1998 A 2002, DANS LE

DEPARTEMENT DE LOIRE-ATLANTIQUE

Président du jury : monsieur le Professeur PHILIPPE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur MIANNAY

SOMMAIRE

Introduction.....	page 7
Matériel et méthodes.....	page 10
Résultats.....	page 12
Discussion.....	page 17
Conclusion.....	page 33
Bibliographie.....	page 34
Annexes.....	page 43

INTRODUCTION

Le tamoxifène est un anti-oestrogène de synthèse, dérivé du diéthylstilbestrol, découvert en 1966 et utilisé pour la première fois en clinique en 1971. Il est utilisé avec succès comme hormonothérapie dans le cancer du sein, à la fois dans les formes avancées et localisées. Son indication repose sur la présence de récepteurs aux oestrogènes au niveau de la tumeur mammaire. La méta-analyse réalisée par le groupe d'Oxford [1] montre que le tamoxifène augmente la survie globale et la survie sans maladie par diminution du taux de rechute et de second cancer controlatéral, des patientes traitées pour cancer du sein. Il pourrait également jouer un rôle important en prévention primaire des cancers du sein chez les femmes à haut risque avec, dans le Breast Cancer Prevention Trial of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [2], une diminution de 49% de l'incidence des cancers invasifs du sein. Mais ceci reste encore sujet à controverse [3], d'autant plus que les analyses intermédiaires des essais de prévention anglais [4] et italien [5] n'ont pas confirmé ce bon résultat.

En contraste avec son effet anti-oestrogénique sur le sein, le tamoxifène est un agoniste des récepteurs oestrogéniques au niveau osseux, vaginal et utérin. Le tamoxifène est ainsi efficace pour prévenir la déminéralisation osseuse [6] et diminuer le taux sanguins du cholestérol total et des LDL (low-density lipoproteins) [7]. Cependant, cette action de type oestrogénique du tamoxifène est responsable d'effets indésirables en particulier sur l'endomètre. De nombreuses pathologies utérines ont été rattachées à son utilisation [8]: atrophie, hyperplasie, polypes, fibromes et cancers de l'endomètre. Elles peuvent touchées jusqu'à 36% des femmes ménopausées sous tamoxifène [9].

Un grand nombre d'études a montré l'existence d'une association entre l'utilisation prolongée de tamoxifène dans le cancer du sein et une élévation du risque de cancer de l'endomètre. En 1996, l'Agence Internationale pour la

Recherche sur le Cancer a classé le tamoxifène dans le groupe des agents carcinogènes pour l'endomètre. Le tamoxifène expose donc à des effets indésirables menaçant la vie comme le cancer de l'endomètre [10].

Le mécanisme d'action du tamoxifène sur l'endomètre et en particulier dans la genèse du cancer de l'endomètre, n'est que partiellement connu.

Même si 75% des cancers de l'endomètre sous tamoxifène sont des adénocarcinomes diagnostiqués au stade IA [2], il existe un débat pour savoir si les formes de mauvais pronostic sont surreprésentées chez ces patientes exposées au tamoxifène.

Notre étude a pour but de dresser un état des lieux des cancers de l'endomètre survenus après un cancer du sein, de 1998 à 2002, dans le département de Loire-Atlantique, et de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur le registre des cancers du département de Loire-Atlantique. Le registre des cancers du sein a débuté à partir de 1991 et celui des cancers de l'endomètre à partir de 1998. De ce fait, les patientes sélectionnées pour notre étude devaient avoir eu un cancer de l'endomètre diagnostiqué entre le 01/01/1998 et le 31/12/2002, faisant suite à un cancer du sein diagnostiqué entre le 01/01/1991 et le 31/12/2002. Les cancers du sein non invasifs étaient exclus, ainsi que les hyperplasies atypiques. Nous avons retrouvé 18 femmes répondant à ces critères.

Pour chacune d'elles, nous avons collecté des informations auprès de leurs médecins traitants, leurs gynécologues, leurs chirurgiens, leurs anatomopathologistes et leurs oncologues.

Les informations portaient sur le cancer du sein : l'âge de la patiente lors du diagnostic, le stade TNM, la taille histologique du cancer infiltrant (pT), l'envahissement ganglionnaire histologique (pN), le grade histologique, le statut des récepteurs hormonaux (considéré comme positif si les récepteurs aux oestrogènes ou/et à la progestérone étaient positifs), le type de chirurgie (partielle ou totale), la présence d'une radiothérapie associée, une éventuelle chimiothérapie, la prescription de tamoxifène, la survenue éventuelle d'une récurrence avec sa date.

Si du tamoxifène était prescrit, nous précisions la dose quotidienne, la durée de prescription jusqu'au diagnostic du cancer de l'endomètre et la dose cumulée (correspondant à la durée du traitement en jours multipliée par la dose quotidienne en grammes).

Nos informations concernées aussi les facteurs de risque de cancer de l'endomètre : le statut ménopausique lors du diagnostic du cancer du sein, l'index de masse corporelle (BMI), la parité.

Concernant le cancer de l'endomètre, nous avons précisé : le délai entre le diagnostic des deux cancers, l'âge de la patiente lors du diagnostic du cancer de l'endomètre, le stade selon la classification de la FIGO, le type histologique, le grade histologique pour les adénocarcinomes endométrioïdes, l'atteinte du myomètre, l'envahissement ganglionnaire histologique, le traitement réalisé (chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, abstention thérapeutique), les circonstances de découvertes du cancer de l'endomètre, la survenue d'une récurrence avec sa date.

Enfin, nous avons recherché la date des dernières nouvelles de la patiente avec son état à cette date (vivante sans récurrence, vivante avec une récurrence du cancer du sein et/ou de l'endomètre), ou la survenue d'un décès en précisant sa date et sa cause (cancer du sein et/ou cancer de l'endomètre, autre cause).

RESULTATS

Notre étude compte 18 patientes, 10 ayant pris du tamoxifène et 8 n'en ayant pas pris. Le tamoxifène était prescrit en adjuvant du traitement chirurgical du cancer du sein, sauf chez une patiente où il a été commencé lors d'une récurrence locale à 3 ans (cas n°11, Tableau 5).

Le tableau 1 résume les caractéristiques du cancer du sein pour les patientes des deux groupes : avec et sans tamoxifène.

L'âge des patientes lors du diagnostic du cancer du sein était plus élevé chez les patientes n'ayant pas pris de tamoxifène que chez celles en ayant pris.

Le cancer du sein des patientes sous tamoxifène possédait plus souvent de moins bons critères pronostiques (stade TNM, taille tumorale histologique, envahissement ganglionnaire histologique, grade histologique) que celui des femmes ne prenant pas de tamoxifène. Il était plus souvent d'un stade TNM avancé : avec une atteinte ganglionnaire clinique N1 (4 cas contre aucun) et une taille tumorale entre 2 et 4 centimètres soit T2 (5 cas contre 1). Dans le groupe tamoxifène, la taille tumorale pT était plus importante, l'atteinte ganglionnaire histologique pN était plus fréquente (4 contre 0), ainsi que les grades II et III (80% versus 62%). Par contre, tous les récepteurs hormonaux du groupe tamoxifène étaient logiquement positifs, alors que seulement la moitié des récepteurs hormonaux étaient positifs dans le groupe sans tamoxifène.

La mastectomie était plus fréquente chez les patientes sous tamoxifène (40% contre 8%), de même que la radiothérapie adjuvante (90% contre 75%). Seules les patientes ayant pris du tamoxifène ont eu de la chimiothérapie.

Le pronostic des cancers du sein était donc moins bon chez les femmes ayant pris du tamoxifène. Nous avons noté deux récurrences du cancer du sein dans le groupe tamoxifène. Une patiente (cas n°11) a récidivé localement 3 ans après la prise en charge initiale de son cancer du sein ; elle n'a pas présenté ensuite

d'autre localisation secondaire. Par contre, une autre patiente (cas n°13) a présenté des métastases osseuses, puis hépatiques et pleurales, 6 ans après le diagnostic de son cancer du sein ; elle est décédée 2 mois après, du fait de ces localisations secondaires.

Les 10 patientes ont toutes reçues du tamoxifène à la dose quotidienne de 20 milligrammes (Tableau 2). La durée moyenne de prescription était de 47 mois (soit 3 ans et 11 mois) avec la plus courte durée de 7 mois et la plus longue de 7 ans. La dose cumulée moyenne était de 28,8 grammes. Une seule patiente (cas n°10) a pris du tamoxifène pendant plus de 5 ans : son cancer de l'endomètre a été diagnostiqué pendant sa septième année d'utilisation du tamoxifène. Deux femmes (cas n°9 et n°16) avaient arrêté le tamoxifène depuis 4 et 20 mois, après 5 ans de prescription, lors de la découverte de leur cancer de l'endomètre. Sinon, tous les autres cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués alors que les patientes prenaient encore du tamoxifène. La prescription prolongée de tamoxifène n'était pas associée avec un type histologique particulier ou une évolution péjorative du cancer de l'endomètre : sur les quatre patientes ayant pris du tamoxifène le plus longtemps (cas n°9, 10, 16 et 17), trois présentaient un adénocarcinome endométrioïde sans récurrence, contre une qui est décédée de son carcinome papillaire séreux (Tableau 5).

Toutes les patientes de l'étude étaient ménopausées lors du diagnostic du cancer du sein (Tableau 2). Six patientes avaient pris un traitement hormonal substitutif, trois dans chaque groupe. Une patiente dans le groupe tamoxifène (cas n°18), prenait une oestrogénothérapie sans progestérone ; elle a développé un carcinome papillaire séreux de l'endomètre 34 mois après le diagnostic de son cancer du sein, pour lequel elle était en rémission complète à la date des dernières nouvelles. Trois de nos patientes étaient obèses avec un BMI supérieur à 30 kg/m², une dans le groupe sans tamoxifène et deux dans l'autre groupe ;

elles ont toutes les trois développé un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre, sans récurrence à la date des dernières nouvelles.

Les tableaux 3, 4 et 5 exposent les caractéristiques et l'évolution des cancers de l'endomètre de nos patientes.

Le suivi médian est identique dans les deux groupes : 33 mois.

Le délai de survenue du cancer de l'endomètre après le cancer du sein, est à peine plus court dans le groupe tamoxifène que dans le groupe sans tamoxifène (50 versus 56 mois). Nos résultats ne montrent pas de relation entre le délai séparant les deux cancers sein et endomètre, et un type histologique particulier ou un pronostic défavorable pour le cancer de l'endomètre : les cancers de l'endomètre survenus rapidement après le cancer du sein (7, 13, 18, 19 et 26 mois), étaient tous des adénocarcinomes endométrioïdes qui n'ont pas récidivé ; de même, les cancers de l'endomètre survenus tardivement après le cancer du sein (82, 93 et 99 mois), étaient aussi des adénocarcinomes endométrioïdes qui n'ont pas récidivé, excepté la patiente n°1 qui est décédée d'un carcinome peu différencié survenu 89 mois après le diagnostic d'un cancer du sein.

Les métrorragies étaient le principal mode de découverte du cancer de l'endomètre (15 patientes sur 18), que les femmes aient pris ou non du tamoxifène. Pour trois patientes, le cancer de l'endomètre a été diagnostiqué devant des leucorrhées, fortuitement sur une pièce opératoire (hystérectomie dans le cadre d'un prolapsus) et sur un examen d'imagerie (scanner abdomino-pelvien pour lombalgie).

Quand on s'intéresse aux facteurs pronostiques de ces cancers de l'endomètre, on constate que le stade FIGO, le type et le grade histologiques étaient identiques dans les deux groupes. Par contre, les femmes ayant pris du tamoxifène avaient plus souvent un envahissement ganglionnaire (1 versus 0), alors que les patientes non soumises au tamoxifène étaient plus âgées et

présentaient plus souvent un envahissement en profondeur dépassant 50% du myomètre (4 versus 2).

90% des cancers de l'endomètre dans cette étude sont des stades I. Ce chiffre est identique pour les patientes ayant pris du tamoxifène et celles n'en ayant pas pris. On retrouve un stade II avec envahissement cervical chez une patiente ayant eu un carcinome papillaire séreux 20 mois après l'arrêt du tamoxifène prescrit pendant 5 ans (cas n°16). Une autre patiente, n'ayant pas pris du tamoxifène, a présenté un carcinome peu différencié de l'endomètre classé stade IVb du fait de métastases hépatiques multiples (cas n°1).

L'adénocarcinome endométrioïde est le type histologique majoritaire des cancers de l'endomètre (60%), et ceci dans les deux groupes avec et sans tamoxifène. Ces adénocarcinomes endométrioïdes sont tous de grade histologique 1 ou 2. On retrouve 2 carcinomes papillaires séreux et 2 sarcomes chez les patientes sous tamoxifène. On retrouve 1 sarcome, 1 carcinome adénoquameux et 1 carcinome peu différencié chez les patientes n'ayant pas pris de tamoxifène.

Toutes les patientes ont été opérées sauf une, car elle était d'emblée métastatique (cas n°1). La chirurgie consistait en une hystérectomie totale non conservatrice réalisée par laparotomie. Une seule patiente a eu une hystérectomie par voie basse dans le cadre d'une cure de prolapsus ; c'est l'analyse histologique de la pièce opératoire qui a permis de porter le diagnostic de cancer de l'endomètre. Un curage ganglionnaire iliaque externe a été réalisé chez 60% des patientes dans les deux groupes. Aucun carcinome papillaire séreux n'a bénéficié d'une omentectomie ni d'un curage lombo-aortique. Les patientes n'ayant pas pris de tamoxifène, ont plus souvent eu une radiothérapie adjuvante par radiothérapie externe et/ou curiethérapie que les femmes sous tamoxifène (5 sur 8 patientes versus 4 sur 10).

Le pronostic du cancer de l'endomètre semble meilleur chez les femmes sans tamoxifène. Effectivement, on compte un seul décès lié au cancer de

l'endomètre chez les femmes n'ayant pas pris de tamoxifène ; ce décès (cas n°1) est survenu un mois après le diagnostic de carcinome peu différencié de l'endomètre stade IVb chez une patiente âgée de 86 ans et il était dû aux métastases hépatiques et à l'altération de l'état général. Par contre, trois femmes ayant pris du tamoxifène, ont présenté une récurrence de leur cancer de l'endomètre et sont décédées. Les trois récurrences survenaient après un cancer de l'endomètre de type histologique particulier: un carcinome papillaire séreux, un léiomyosarcome et une tumeur müllérienne mixte maligne. Le carcinome papillaire séreux envahissait le col et les ganglions iliaques externes et a récidivé 15 mois après, sous la forme de métastases pleurales puis d'une masse abdominale compressive, entraînant un décès 21 mois après le diagnostic (cas n°16). Le léiomyosarcome envahissait plus de la moitié du myomètre mais pas les ganglions et a récidivé localement (vagin puis urètre) 7 mois après ; la patiente est décédée de métastases de son cancer du sein 9 mois après le diagnostic de son cancer de l'endomètre (cas n°13). La tumeur müllérienne mixte maligne envahissait plus de la moitié du myomètre et a récidivé 1 mois après sous la forme de métastases hépatiques et d'adénopathies lombo-aortiques et iliaques externes, entraînant son décès 6 mois après le diagnostic ; pour sa tumeur, la chirurgie s'était limitée à une hystérectomie sans curage ganglionnaire et sans irradiation adjuvante ; une mauvaise stadification chirurgicale et un traitement insuffisant pourraient expliquer l'évolution rapidement défavorable (cas n°15).

Le faible nombre de patientes ne nous permet pas de réaliser de statistiques.

DISCUSSION

Dans notre étude, les cancers de l'endomètre, que les patientes aient pris ou non du tamoxifène, sont majoritairement des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés diagnostiqués au stade I de la FIGO, devant des métrorragies. La proportion de cancers non endométrioïdes est cependant élevée dans les deux groupes (40%). Les femmes exposées au tamoxifène ont des cancers de l'endomètre de moins bon pronostic avec trois récurrences suivies de décès.

Plusieurs études ont démontré que les patientes aux antécédents de cancer du sein, étaient à plus haut risque de développer un cancer de l'endomètre que les femmes de la population générale. Le Breast Cancer Detection Demonstration Project, par exemple, a trouvé un risque relatif de cancer de l'endomètre de 1,3 pour les femmes ayant eu un cancer du sein par rapport à celles n'en ayant pas eu [11]. Cette association cancer du sein-cancer de l'endomètre pourrait être liée au fait que ces deux pathologies partagent des facteurs de risque identiques : l'âge, les états d'hyperoestrogénie avec la puberté précoce, la nulliparité, les tumeurs sécrétant des estrogènes, le traitement hormonal substitutif... [12, 13, 14]. Il existe aussi des prédispositions génétiques communes, comme le syndrome de Lynch II associant cancers colorectaux, cancers du sein, cancers de l'endomètre, cancers de l'ovaire.

Pour éviter que, dans les études, ces facteurs de risque communs aux deux maladies ne viennent jouer le rôle de facteur confondant, il est important de choisir des populations cas et témoins qui partagent ces facteurs de risque de façon égale [15].

Il existe une littérature abondante sur la plus grande incidence des cancers de l'endomètre survenant chez les femmes sous tamoxifène. Selon les publications, le risque varie entre 0,6 et 7,5 (Tableau 1).

Notre étude ne nous permet pas de calculer l'incidence des cancers de l'endomètre après un cancer du sein, les registres des deux cancers n'ayant pas commencé en même temps.

Killackey en 1985 est l'un des premiers à avoir rapporté trois cas de cancer de l'endomètre chez des femmes prenant du tamoxifène [16]. De nombreuses observations ont été publiées par la suite : d'abord des case-reports [17, 18, 19], puis des études de cohorte, des études cas-témoins ainsi que des études prospectives randomisées utilisant le tamoxifène comme traitement adjuvant du cancer du sein mais aussi en prévention chez des patientes à haut risque.

Le risque de cancer de l'endomètre a d'abord été apprécié dans des études randomisées dont le but était d'évaluer l'efficacité du tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein et ses modalités d'administration. Dans l'étude de Stockholm [14], chez 1846 patientes participant à un essai randomisé comparant 40 mg de tamoxifène à un placebo pendant 2 ans, le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre après tamoxifène était de 6,4. Il faut cependant noter que les facteurs de risque de cancer de l'utérus n'étaient pas pris en compte dans cette étude. Cet essai a été poursuivi et en 1995, Rutqvist a publié ses résultats après 9 ans de suivi en moyenne, chez 2729 femmes [20]; le risque relatif était alors de 5,6. Le risque relatif le plus élevé (7,5) a été observé dans l'étude du NSABP B 14[21] où 2843 patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs aux oestrogènes positifs, ont été randomisées en deux bras: placebo ou tamoxifène (20 mg pendant 5 ans) ; cependant, devant le faible nombre de cancers de l'endomètre dans le groupe témoin (2 pour 1424 patientes), Fisher a secondairement comparé son groupe de patientes traitées à celles de la base de données du SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results data), trouvant alors un risque relatif à 2,2. Ce

chiffre se rapproche de celui trouvé en 1998, dans l'EBCTCG [1] qui analysait les informations de 36689 femmes enrôlées dans 55 essais randomisés comparant le tamoxifène en adjuvant à un placebo ; 92 cancers de l'endomètre ont été notés dans le groupe tamoxifène contre 32 dans le groupe placebo, aboutissant à un risque relatif de 2,6. Une des conclusions de la méta-analyse de Braithwaite [10] qui rassemble 32 essais randomisés, est que le tamoxifène est associé avec une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre de 2,7.

Des résultats identiques ont été retrouvés dans des études cas-témoin réalisées à partir de registres de cancer régionaux ou nationaux. [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. Ces études, par rapport aux précédentes, ont l'avantage de présenter un plus grand nombre de cas de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène (un peu plus de 100 patientes pour Bergman et Bernstein) [Tableau 1]. Dans une étude de cohorte de 87832 femmes âgées de 50 ans ou plus, avec un cancer du sein à un stade précoce, répertoriées sur le SEER [24], il existait une augmentation significative du nombre de cancer de l'endomètre chez les femmes sous tamoxifène avec un risque relatif de 2,03. De même, une étude cas-témoin française de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) a constaté que les femmes ayant reçu du tamoxifène, avaient significativement plus de risque de se voir diagnostiquer un cancer de l'endomètre (RR=4,9) [27]. Enfin, les études cas-témoins de Bernstein en 1999 [25] et Bergman en 2000 [26] ont trouvé un risque relatif de 1,5 de développer un cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène.

Une élévation du taux des cancers de l'endomètre a aussi été rapportée chez des femmes en bonne santé, enrôlées dans des essais de prévention du cancer du sein. Effectivement, l'essai randomisé en double-aveugle de Fischer comparant un placebo à 20 mg de tamoxifène pendant 5 ans chez des femmes de plus de 50 ans à haut risque de développer un cancer du sein, a retrouvé un risque relatif de 2,5 de se voir diagnostiquer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène [2].

Certaines études rapportent un risque relatif négatif [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37] mais il s'agit à chaque fois, d'études comportant un faible nombre de patientes. C'est le cas pour l'étude cas-témoin de Cook [30] qui trouve un risque relatif de 0,6 ; dans une cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein de 1978 à 1990 identifiées à partir du registre des cancers de West Washington, Cook n'a retrouvé que 36 cancers de l'endomètre dont seulement 9 sont survenus après exposition au tamoxifène ; l'auteur, lui-même, reconnaît que ce risque faible peut s'expliquer par le petit nombre de cas ainsi que par une courte durée d'exposition au tamoxifène (toujours inférieure à 2 ans).

Actuellement, il existe un consensus général pour estimer que le tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre d'un facteur de 2 à 3 chez les femmes ménopausées [38]. Le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène a été évalué à 1,6/1000 femmes traitées [21].

Le risque de cancer de l'endomètre semble augmenté avec la durée d'emploi du tamoxifène (Tableau 2). C'est particulièrement vrai pour une durée de prescription du tamoxifène supérieure à 5 ans, avec des risques relatifs qui doublent au minimum. Par exemple, dans l'étude cas-témoin de Bernstein [25], le risque relatif est de 1,9 pour une durée de traitement de 2 à 5 ans et monte à 4,2 quand la durée dépasse 5 ans. Ainsi, en 2004, la durée recommandée de prescription du tamoxifène est limitée à 5 ans en traitement adjuvant [39]. L'intervention de la durée du traitement dans l'importance du risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène, pourrait expliquer la différence des risques relatifs selon les études. Par exemple, Mignotte trouve un RR de 4,9 qui est supérieur à celui de van Leeuwen (RR=1,3) ; il explique cette différence par des durées de traitement de tamoxifène supérieures dans son étude (durée médiane de 50 mois contre 19 mois respectivement). De même, le risque relatif à 13,8 dans l'étude de Mignotte [27] pourrait s'expliquer par une durée d'utilisation du tamoxifène plus longue chez les cas que les témoins (50 mois contre 34).

Le risque de cancer de l'endomètre ne semble pas disparaître après l'arrêt du tamoxifène. Dans notre étude, deux cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués 4 et 20 mois après l'arrêt du tamoxifène. Trois études cas-témoin ont trouvé que le risque de cancer de l'endomètre était similaire pendant et après le traitement par tamoxifène. Sasco, en 1996, trouvait des odds ratio identiques entre utilisateurs actuels et anciens utilisateurs du tamoxifène (OR=1,5 pour les 15 utilisateurs actuels et OR=1,4 pour les 10 anciens utilisateurs) [23]. L'étude de Mignotte présentait des résultats analogues (RR=5,4 pour les 49 utilisateurs actuels et RR=4,4 pour les 44 anciens utilisateurs) [27]. De même, pour Bergman, le risque de cancer de l'endomètre ne diminuait pas de façon significative quelque soit le temps passé depuis l'arrêt du tamoxifène [26]. Ainsi, l'effet du tamoxifène pourrait persister plusieurs années après l'arrêt de l'exposition. Cependant, dans ces études, la majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués alors que la patiente prend encore du tamoxifène ; de plus, il y a peu de cas de cancers de l'endomètre survenant longtemps après l'arrêt du tamoxifène (5% des patientes dans l'étude de Bergman ont eu un cancer de l'endomètre plus de 2 ans après l'arrêt du tamoxifène). Il faudrait d'autres études pour estimer l'évolution du risque sur de longues périodes. Cependant, la survenue tardive de cancer de l'endomètre doit inciter le clinicien à prolonger la surveillance, même après l'arrêt du tamoxifène [40].

La dose quotidienne de tamoxifène n'affecte pas le risque de cancer de l'endomètre quand la durée totale d'utilisation est prise en compte [22, 23, 26, 27].

Le risque relatif de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est significativement associé avec la dose cumulée de tamoxifène [22, 25, 26, 27, 41]. Ce risque devient significatif pour des doses cumulées supérieures à 7,5 g pour Mignotte,

ou 15 g pour Bernstein et van Leeuwen ; il augmente avec la dose cumulée, particulièrement quand on dépasse 30 g de tamoxifène (soit 20 mg par jour pendant 4 ans) [22, 25, 27]. La dose cumulée de tamoxifène est calculée en multipliant la dose quotidienne (en grammes) par la durée du traitement (en jours). Bergman observe judicieusement que l'effet de la dose cumulée de tamoxifène reflète l'effet de la durée du traitement, car la dose quotidienne n'est pas significativement associée avec le risque de cancer de l'endomètre [26].

Certaines situations responsables d'une hyperoestrogénie, sont bien connues pour être à risque de cancer de l'endomètre. Les principales sont la nulliparité (RR=2 à 5), la ménopause tardive, l'obésité (RR=6,25 si BMI>40), le diabète de type II (RR=2,7), l'hypertension artérielle, l'alcool, les oestrogènes sans progestatifs (RR=6). Avec un risque relatif estimé entre 2 et 3, le tamoxifène est donc un facteur de risque moins puissant que ces derniers.

L'absence de prise en compte de ces facteurs de risque pourrait expliquer les écarts de résultats entre les différentes études sur le risque de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène [15,42].

Peu d'auteurs [22, 25, 26, 29, 30] se sont demandés si certains facteurs de risque modifiaient la relation entre tamoxifène et cancer de l'endomètre. Répondre à cette question était l'objectif de l'étude cas-témoin de Bernstein [25]. Dans cet essai, le risque de cancer de l'endomètre était associé au tamoxifène avec un odd ratio à 1,5 ; l'utilisation antérieure d'un traitement oestrogénique substitutif augmentait significativement le risque de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène (OR=3,5) ; l'auteur retrouvait aussi une augmentation de ce risque pour les femmes obèses (BMI>24,5) mais sans que ce soit significatif ; enfin, l'association tamoxifène pendant plus de 5 ans, obésité et utilisation antérieure d'une oestrogénothérapie était grevée du plus fort odd ratio (OR=8,79) ; Bernstein concluait que l'obésité et l'utilisation antérieure d'un

traitement oestrogénique augmentaient le risque de cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène et qu'il fallait en tenir compte pour la surveillance endométriale des femmes sous tamoxifène. On pourrait ainsi définir une population à haut risque de cancer de l'endomètre après cancer du sein : des femmes obèses, ayant pris une oestrogénothérapie isolée et du tamoxifène de façon prolongée.

Bergman [26] et Pukkala [29] n'ont pas trouvé que l'oestrogénothérapie préalable modifiait le risque de cancer de l'endomètre associé au tamoxifène ; mais cela peut s'expliquer par le faible nombre de patientes ayant pris des oestrogènes dans l'étude hollandaise (19 cas contre 134 chez Bernstein) et l'importance des données manquantes dans l'étude finlandaise (38%).

Ainsi, pour estimer le risque de cancer de l'endomètre après un cancer du sein, le clinicien doit non seulement prendre en compte l'exposition au tamoxifène, mais aussi les autres facteurs susceptibles de majorer ce risque : oestrogénothérapie seule, obésité, diabète...[43].

Dans notre étude, ainsi que dans la littérature, la plupart des cancers de l'endomètre associés au tamoxifène sont diagnostiqués à l'occasion de métrorragies (90%). Ces saignements alertent d'autant plus les patientes et leur médecin, qu'ils surviennent chez des femmes majoritairement ménopausées ; effectivement, 85% des cancers de l'endomètre sont découverts à la ménopause. L'exploration de l'endomètre chez les patientes ménopausées qui saignent sous tamoxifène, a nettement plus de chance de retrouver une pathologie (polype, hyperplasie, cancer) : 75 à 93% chez une femme symptomatique [8, 27, 44, 45, 46] contre seulement 25% chez une femme asymptomatique [47]. Au total, il est indispensable chez les patientes symptomatiques de réaliser un prélèvement endométrial à visée histologique.

Le délai séparant les deux cancers, sein et endomètre, est sensiblement identique pour nos deux groupes de patientes : 50 mois versus 56 mois (soit 4ans ½ environ). Ce délai est tantôt plus court chez les femmes exposées au tamoxifène par rapport au groupe sans tamoxifène [48], tantôt identique [49, 50], tantôt plus long [27].

La latence entre cancer du sein et cancer de l'endomètre, varie selon les études. Pour Sasco [23], la différence entre son délai (84 mois) et celui de van Leeuwen (34 mois) [22], s'explique par des critères d'inclusion différents : Sasco prend en compte les cancers de l'endomètre survenant au-delà d'une année après le cancer du sein, alors que van Leeuwen n'attend que 3 mois.

Il est important de noter la grande disparité de ces délais au sein d'une même étude : dans notre étude, le délai le plus court entre cancer du sein et cancer de l'endomètre est de 7 mois et le plus long de 99 mois ; dans l'étude de Bernstein [25], le délai médian est de 3,9 ans avec des écarts types entre 6 mois et 13,5 ans. Cet étalement des délais pourrait traduire des actions différentes du tamoxifène sur l'endomètre : initiation de lésions cancéreuses pour les cancers de l'endomètre survenant tardivement après le cancer du sein, et promotion de lésions pré-existantes pour ceux survenant plus précocement [20]. D'autres auteurs attribuent la survenue précoce du cancer de l'endomètre après cancer du sein, à des biais de surveillance dans le groupe tamoxifène, ainsi qu'aux symptômes induits par le tamoxifène conduisant les patientes à consulter plus souvent leur médecin : les patientes auraient ainsi plus de chance d'obtenir un diagnostic plus précoce de tumeur de l'endomètre [21, 26, 43, 51, 52, 53, 54].

Le mécanisme d'action du tamoxifène sur l'utérus n'est pas clairement élucidé. Quand on réalise un prélèvement histologique de l'endomètre chez une patiente ménopausée prenant du tamoxifène pour un cancer du sein, on trouve une atrophie glandulo-kystique dans deux tiers des cas, et une pathologie « proliférative » (polype, hyperplasie) dans le tiers restant [8, 41, 46, 47, 53, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61]. Le tamoxifène a donc, dans la plupart des cas un effet anti-oestrogénique au niveau de l'endomètre, mais il peut avoir un faible effet oestrogénique [62]. L'atrophie glandulo-kystique est l'anomalie histologique de l'endomètre la plus fréquemment rencontrée sous tamoxifène [63]; elle reflète l'activité anti-oestrogénique ou progestérone-like du tamoxifène, de même que les métaplasies atypiques souvent associées [64]. A l'opposé, l'effet oestrogénique explique la prolifération de l'endomètre (hyperplasie et polypes) et la condensation du stroma péri-glandulaire rencontrées chez les femmes sous tamoxifène [41]. Les actions oestrogéniques et anti-oestrogéniques du tamoxifène s'exercent par l'intermédiaire des récepteurs aux oestrogènes ER α et ER β , que l'on rencontre au niveau de l'endomètre des femmes sous tamoxifène [65]. De ces observations est née l'hypothèse que le tamoxifène est un promoteur de tumeurs endométriales occultes, par une action « œstrogène-like ». Cependant, cette hypothèse n'explique pas pourquoi les cancers de l'endomètre sous tamoxifène sont souvent associés à une atrophie endométriale [64], ni pourquoi certains cancers semblent plus agressifs que d'autres. Wilder a trouvé que les tumeurs de l'endomètre sous tamoxifène exprimaient plus les récepteurs ER β et moins les récepteurs ER α que le groupe control sans tamoxifène [66] ; il a émis l'hypothèse que le tamoxifène stimule l'expression de ER β et que ER β inhibe ER α . Takama a démontré une corrélation entre l'expression de ER β et l'agressivité des cancers de l'endomètre [67]. Peut être que le tamoxifène, en modifiant le taux des deux types de récepteurs aux oestrogènes dans l'endomètre, induit des tumeurs non hormonodépendantes plus agressives. Le tamoxifène pourrait aussi induire des cancers de l'endomètre par une action génotoxique. Des données expérimentales, in vivo et in vitro, montrent un effet génotoxique du tamoxifène sur le foie des rongeurs [68, 69]. Cependant, aucune altération de l'ADN dans les cellules endométriales, n'a été retrouvé chez l'être humain [70].

Le tamoxifène pourrait aussi être cancérigène par d'autres voies : stimulation de l'Insulin-like Growth Factor de type I, de la Transforming Growth Factor, de la phosphoinositide kinase, inhibition de l'Insulin Growth factor Binding Protein de type 1, de la calmoduline, de la protéine kinase, de la phospholipase C, diminution de l'apoptose... [71, 72, 73, 74, 75].

De nombreuses études suggèrent que les caractéristiques histologiques, le stade et le pronostic des cancers de l'endomètre après tamoxifène ne diffèrent pas de ceux des cancers de l'endomètre dans la population générale [2, 21, 22, 23, 24, 49, 50, 76, 77].

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes, avec et sans tamoxifène, pour le stade, le type histologique et le grade des cancers de l'endomètre. Il s'agissait essentiellement d'adénocarcinomes endométrioïdes (60%), bien différenciés (100% de grade 1 ou 2) et de stade I (90%).

La majorité des cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes endométrioïdes de bas grade histologique (84% des cancers de l'endomètre après tamoxifène dans l'étude de Mignotte sont des adénocarcinomes bien différenciés [27]).

Selon, les études, 65 à 100% des cancers de l'endomètre rencontrés sont des stades I [2, 21, 22, 23, 24, 49, 50, 76, 77]. Dans le NSABP-14 [2], essai de prévention par le tamoxifène chez des femmes à haut risque de cancer du sein, tous les cancers de l'endomètre étaient des stades I, dont 75% de stade IA.

Slomovitz en 2004 [77] n'a pas trouvé de différence en terme de survie globale et de survie spécifique du cancer de l'endomètre, dans sa cohorte de 89 patientes présentant un cancer de l'endomètre après cancer du sein avec ou sans tamoxifène. Il en était de même pour les 98 cancers de l'endomètre répertoriés par l'équipe de van Leeuwen avec un suivi médian de 15 mois [22].

A noter qu'aucun décès par cancer de l'endomètre n'a été rapporté chez les 6681 femmes ayant pris du tamoxifène en prévention dans l'essai NSABP-14 [2].

Au vu de ces résultats, l'opinion générale était que les cancers de l'endomètre survenant après tamoxifène étaient diagnostiqués à un stade précoce avec des critères histologiques de bon pronostic, et avaient donc une évolution favorable.

Cependant, durant ces dernières années, plusieurs articles, comportant un plus grand nombre de patientes avec un suivi supérieur, ont donné à penser le contraire. Le premier a jeté le doute, était Magriples en 1993 [48] ; dans son étude, 2/3 des patientes sous tamoxifène présentaient des cancers de l'endomètre peu différenciés ou des formes histologiques associées classiquement à un moins bon pronostic (carcinome à cellules claires, carcinome papillaire séreux, tumeur mixte mésodermique maline) ; les femmes sous tamoxifène avaient significativement plus de risque de mourir de leur cancer de l'endomètre que celles n'en prenant pas (33% versus 3%). On peut cependant reprocher à cette étude de manquer de puissance (seulement 15 cancers de l'endomètre après exposition au tamoxifène). D'autres études ont aussi rapporté un nombre plus élevé que dans la population générale, de carcinomes non endométrioïdes, mal différenciés et découverts à des stades avancés [8, 26, 27,78, 79, 80]. C'est le cas dans notre étude, où 40% des cancers de l'endomètre ne sont pas des carcinomes endométrioïdes, ce qui est une proportion plus importante que dans la population générale (classiquement, 20% des cancers de l'endomètre sont d'autre type histologique que l'adénocarcinome endométrioïde). Ces observations pourraient expliquer que dans certains essais, les utilisatrices au long court du tamoxifène développent des cancers de l'endomètre possédant de moins bons facteurs pronostiques [26, 27, 79]. L'étude cas-témoin de Bergman en 2000 est particulièrement intéressante puisqu'elle inclue un nombre élevé de patientes (309 cancers de l'endomètre dont 108 sous tamoxifène) [26]. Les stades III et IV surviennent plus fréquemment avec une utilisation du tamoxifène supérieure à 2 ans, qu'en son absence (17,4% versus 5,4%) ; les

utilisatrices au long court ont plus de risque que les non utilisatrices d'avoir un sarcome ou une tumeur mixte mésodermique maline (15,4% versus 2,9%) ; la survie spécifique du cancer de l'endomètre à 3 ans est significativement abaissée chez les utilisatrices au long court par rapport au non utilisatrices de tamoxifène (76% pour > 5 ans, 85% pour 2 à 5 ans, 94% en l'absence de tamoxifène). Dans notre étude aussi, le pronostic des cancers de l'endomètre est moins bon pour les patientes ayant pris du tamoxifène, du fait de la survenue de trois récurrences. Il s'agissait à chaque fois de types histologiques non endométrioïdes : deux sarcomes et d'un carcinome papillaire séreux ; le carcinome papillaire séreux envahissait le col (stade II) et les ganglions iliaques externes (pN+) ; la chirurgie n'a pas été optimale pour le carcinome papillaire séreux puisqu'il n'a pas été réalisé d'omentectomie ni de curage lombo-aortique ; on peut aussi émettre des doutes sur la qualité de l'exploration abdominale lors de l'exérèse de la tumeur müllérienne mixte maligne du fait de la découverte de métastases ganglionnaires lombo-aortiques un mois après.

Ainsi, on peut conclure que les cancers de l'endomètre associés au tamoxifène sont dans leur majorité des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés, découverts à un stade précoce ; cependant, on rencontre plus souvent que dans la population générale, des formes histologiques particulières (carcinome à cellules claires, carcinome papillaire séreux, tumeur mixte mésodermique), des grades indifférenciés et des stades avancés, pouvant expliquer le pronostic moins favorable de ces tumeurs de l'endomètre associées au tamoxifène.

Deux patientes ont développé un sarcome sous tamoxifène dans notre étude ; elles ont toutes les deux récidivé rapidement et sont décédées. Depuis la commercialisation du tamoxifène en 1978, 170 cas de sarcomes de l'endomètre chez des femmes prenant ce médicament, ont été publiés, essentiellement sous la forme de case-report [21, 22, 41, 48, 81, 82, 83, 84, 85]. Les 3 sous-types histologiques des sarcomes de l'endomètre sont les tumeurs malines mixtes

müllériennes (TMMM) ou carcinosarcomes (qui sont composées d'un double contingent : l'un épithélial, l'autre mésenchymateux, tous les deux cancéreux), les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial.

Les sarcomes sont 10 à 20 fois plus rares que les adénocarcinomes endométrioides [8, 27]. Cependant, ils semblent être plus fréquents chez les femmes prenant du tamoxifène que chez les femmes n'en prenant pas, particulièrement pour des utilisations prolongées [26, 40, 86, 87, 88, 89, 90, 91]. Dans l'étude nationale cas-témoin de Bergman [26], le risque de MMMT est significativement supérieur chez les utilisatrices de tamoxifène par rapport aux non-utilisatrices (15,4% versus 2,9%). Curtis retrouve 4,62 fois plus de MMMT que ce qui était attendu en comparant ses 39451 femmes avec un cancer du sein traité par tamoxifène, à la population des SEER [91]. Wickerham estime que ce risque touche 17 femmes prenant du tamoxifène pour 100000 et par an, contre 1 à 2 femmes ne prenant pas ce médicament pour 100000 et par an [92].

Ces tumeurs sont souvent découvertes à des stades avancés [40], souvent après arrêt du traitement par tamoxifène (2 ans pour Kloss [40], 4 ans pour Clarke [84]). Les symptômes les plus fréquents sont les métrorragies, les leucorrhées et les douleurs pelviennes.

Le pronostic de ces cancers est souvent défavorable [9, 25, 89]. Sur les 102 femmes atteintes d'une MMMT, répertoriées dans la littérature en juillet 2001, un tiers sont décédées [9].

L'irradiation pelvienne à visée castratrice pourrait aggraver le risque de cancer de l'endomètre induit par le tamoxifène [27, 93]. Pour Mignotte, l'association de la radiothérapie pelvienne pour ovariolyse au tamoxifène porte le RR de cancer de l'endomètre à 7,8 [27].

Devant ces données, la Food and Drug Administration a émis en 2002 un avertissement sur ce « nouveau » risque du tamoxifène [94, 95]. Cet avertissement concerne l'utilisation du tamoxifène après les cancers in situ du sein, ainsi que son emploi en prévention chez les femmes à haut risque de cancer

du sein ; la FDA ne contre-indique pas le tamoxifène, mais incite les médecins à discuter avec leurs patientes de l'intérêt du tamoxifène par rapport au risque de cancers de l'endomètre dont les sarcomes ; pour les cancers infiltrants du sein, la FDA estime que le bénéfice dépasse largement le risque.

Au total, même si le risque de sarcomes associés au tamoxifène reste faible, il doit être reconnu par les praticiens. Ceux-ci doivent surveiller les patientes sous tamoxifène pendant la durée de prescription mais aussi après son arrêt [96].

Le mode de surveillance de l'endomètre des patientes sous tamoxifène est sujet à discussion.

Aucun examen ne fait l'objet d'un consensus. Les moyens les plus utilisés pour la surveillance des patientes sous tamoxifène, sont la biopsie de l'endomètre, l'échographie et l'hystérocopie.

La biopsie de l'endomètre systématique n'est pas recommandée : c'est un geste invasif, mal toléré par les femmes, difficile voire impossible en cas de sténose cervicale, qui comporte un taux non négligeable de faux négatifs (geste à l'aveugle n'explorant qu'une partie de l'endomètre) et de faux positifs (conduisant à la réalisation d'exploration inutile). Sur 365 biopsies de l'endomètre à la pipelle chez des femmes asymptomatiques sous tamoxifène, Barrakat n'a retrouvé qu'un seul cas d'hyperplasie atypique alors que 14 curetages ont été réalisés ; 13% des biopsies étaient insuffisantes [97].

L'échographie a l'avantage d'être un examen non invasif, mais elle est limitée par le taux élevé de faux positifs. Un épaissement de l'endomètre est constaté sous tamoxifène, dans 75 à 98% des cas [98, 99, 100], cependant il existe une très faible relation entre cet épaissement et la présence d'une pathologie endométriale chez les patientes asymptomatiques sous tamoxifène [53, 99, 101, 102, 103]. Gerber a calculé que 1265 échographies endovaginales doivent être réalisées pour permettre le diagnostic d'un cancer de l'endomètre asymptomatique [99]. Ces images d'endomètre épaissi sont dues à la présence

de micro-kystes sous-endométriaux de l'atrophie glandulokystique [103]. L'hystérosonographie semble intéressante car elle permet de différencier une pathologie de l'endomètre des lésions sous-endométriales [103,104]. Cependant, elle n'a pas encore fait la preuve de son intérêt pour le dépistage précoce des cancers de l'endomètre sous tamoxifène.

Tous ces tests aboutissent à la réalisation d'examen invasifs (hystérocopie et curetage de l'endomètre sous anesthésie générale), augmentant le risque de complications et la dépense, sans améliorer la survie [97, 99,104]. De ce fait, la plupart des équipes ne proposent pas de surveillance particulière [38, 105], en dehors de l'examen gynécologique annuel. Mais il est indispensable de recommander aux patientes sous tamoxifène de consulter rapidement devant la survenue de symptômes gynécologiques, car le risque de trouver une pathologie de l'endomètre est alors de l'ordre de 80% [8, 27, 46,106, 107].

La surveillance doit être poursuivie après l'arrêt du tamoxifène, car nous avons vu précédemment que le risque se prolonge au-delà.

Un autre élément de discussion est la légitimité du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein, avec l'apparition de nouvelles molécules. Le tamoxifène était jusqu'à peu le standard pour l'hormonothérapie adjuvante des cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées. Ce traitement était et reste très efficace [1] avec une tolérance acceptable. Cependant, un certain nombre de patientes sont ou deviennent résistantes au tamoxifène bien qu'elles aient des récepteurs oestrogéniques positifs. De plus, l'exposition prolongée au tamoxifène expose à des effets indésirables potentiellement mortels : le cancer de l'endomètre, comme nous l'avons vu, et les accidents thrombo-emboliques, qui sont la première cause de mortalité observée sous tamoxifène dans l'étude IBIS I [108]. Ces constatations et les récentes publications sur l'intérêt des anti-aromatases font évoluer l'hormonothérapie dans le cancer du sein.

Effectivement, plusieurs études ont retrouvé une supériorité des anti-aromatases sur le tamoxifène pour le traitement initial de la maladie métastatique du sein [109, 110, 111, 112].

Pour les cancers du sein à un stade précoce, l'essai ATAC [113] conclue que l'anastrazole est une alternative rationnelle au tamoxifène : efficacité supérieure au tamoxifène pour diminuer la survie sans récurrence, l'incidence des récurrences contralatérales et pour retarder l'apparition d'une récurrence ; meilleure tolérance en terme de cancer de l'endomètre, de complications thrombo-emboliques et de métrorragies. Dans cette indication, la place exacte du tamoxifène et des anti-aromatases reste encore à définir : une anti-aromatase soit en première ligne de l'hormonothérapie adjuvante, soit en relai après deux, trois ou cinq ans de tamoxifène [114].

CONCLUSION

Les données du registre des cancers de l'endomètre après cancer du sein de Loire-Atlantique concordent avec les observations de la littérature. Le risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène après un cancer du sein existe mais il reste faible (RR=2 à 3), comparable à celui des autres facteurs de risque « classiques » du cancer de l'endomètre. On l'estime à 1,6 pour 1000 femmes traitées par tamoxifène [21]. Il faut tenir compte de la durée du traitement ainsi que de l'association avec d'autres facteurs de risque (oestrogénothérapie seule, obésité) pour évaluer le risque de cancer de l'endomètre d'une patiente prenant du tamoxifène. Si la majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés découverts à un stade précoce, certains cancers sont particulièrement agressifs par leur type histologique (carcinome à cellules claires, carcinome papillaire séreux, sarcome), leur faible différenciation ou/et leur caractère invasif, entraînant une diminution de la survie spécifique dans certaines études. Les patientes sous tamoxifène doivent être prévenues du risque de cancer de l'endomètre lié à la prise de tamoxifène et informées de la nécessité de consulter rapidement en cas de métrorragies. Elles sont surveillées annuellement par un simple examen gynécologique, tout autre examen n'ayant pas fait la preuve de son intérêt pour diagnostiquer précocement les cancers de l'endomètre.

L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est largement contrebalancée par le bénéfice attendu de ce médicament : une dose quotidienne de 20 milligrammes de tamoxifène pendant 5 ans diminue de 50% le risque de cancer du sein controlatéral et de 25% la mortalité à 10 ans du cancer du sein [1]. Cependant, les anti-aromatases et le raloxifène, qui n'ont pas d'effet sur l'endomètre, pourraient supplanter le tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surg Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998 Sep 16; 90(18):1371-88.
3. Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
4. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen : preliminary findings from italian randomised trial among hysterectomised women. Italian tamoxifen Prevention Group. *Lancet* 1998 Jul 11; 352(9122):93-7.
5. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003 Jan; 361(9354):296-300.
6. Kenny AM, Prestwood KM, Pilbeam CC, Raisz LG. The short term effects of tamoxifen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3287-91.
7. Lox C, Ronaghan C, Cobos E. Blood chemistry profiles in menopausal women administered tamoxifen for breast cancer. *Gen Pharmacol* 1998; 30:121-4.
8. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78:181-6.
9. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256-66.
10. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003, 18(11):937-47.
11. Kazerouni N, Schairer C, Friedman HB et al. Family history of breast cancer as a determinant of the risk of developing endometrial cancer: a nationwide cohort study. *J Med Genet* 2002; 39:826-32.
12. Adami HO, Bergstrom R, Weiderpass E et al. Risk for endometrial cancer following breast cancer: a prospective study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1997; 8:821-7.
13. Van Leuween FE, Bergman L, Beelen MLR et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001 Jan 6; 357(9249):67.

14. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1:117-120.
15. Morgan RW. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment. *Oncology* 1997; 11:25-33.
16. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:237-8.
17. Atlante G, Pozzi M, Vincenzoni C, Vocature G. Four case reports presenting new acquisitions on the association between breast and endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37:378-80.
18. Malfetano JH. Tamoxifen-associated endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1990; 39:82-4.
19. Spinelli G, Bardazzi N, Citernes A et al. Endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Chemother* 1991; 3:267-70.
20. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995 May 3; 87(9):645-51.
21. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSAPB-14). *J Natl Cancer Inst* 1994 Apr; 86(7):527-37.
22. Van Leuween FE, Benraad J, Coebergh JW et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994 Feb 19; 343(8895):448-52.
23. Sasco AJ, Chaplain G, Amoros E, Saez S. Endometrial cancer following breast cancer. Effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology* 1996 Jan; 7(1):9-13.
24. Curtis RE, Boice JD, Shiner DA, Honkley BF, Fraumeni JF. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:832-4.
25. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl cancer Inst* 1999 Oct 6; 91(19):1654-62.
26. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive cancer Centre's ALERT Group Assessment. *Lancet* 2000 Sep 9; 356(9233):881-7.

27. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V et al. Iatrogenic risk of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Int J Cancer* 1998 May 4; 76(3):325-30.
28. Matsuyama Y, Tominaga T, Nomura Y et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. *Ann Oncol* 2000 Dec; 11(12):1537-43.
29. Pukkala E, Kyyronen P, Sankila R, Holli K. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population based case-control study. *Int J Cancer* 2002;100:337-41.
30. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial and breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995 Sep 20; 87(18):1359-64.
31. Ribero G, Swindell R. The Christie hospital adjuvant tamoxifen trial-Status at 10 years. *Br J Cancer* 1998; 50:601-3.
32. Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant systemic therapy for breast cancer in the elderly: comparing causes of mortality. *J Clin Oncol* 1990; 8:519-26.
33. Ryden S, Fermo S, Moller T. Long-term effects of adjuvant tamoxifen and/or radiotherapy. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol* 1992; 31:271-4.
34. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31:259-63.
35. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, oestrogen receptor positive breast cancer patients. An update at 8 years of the 1st GROCTA trial. *Eur J Cancer* 1992; 28:673-80.
36. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trial Breast Cancer Group. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11:117-20.
37. Cummings FJ, Gray R, Tormey DC et al. Adjuvant tamoxifen versus placebo in elderly women with node-positive breast cancer: long-term follow-up and causes of death. *J Clin Oncol* 1993; 11:29-35.
38. Lhommé C, Pautier P, Zagamé L et al. Endometrial surveillance of women on tamoxifen. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31:647-56.
39. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes : updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(9):684-90.

40. Kloos I, Delaloge S, Pautier P et al. Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment : report of five cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:496-500.
41. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994; 47(9):827-33.
42. Mac Mahon B. Overview of studies on endometrial cancer and others types of cancer in humans: perspectives of an epidemiologist. *Semin Oncol* 1997 Feb; 24(1Suppl 1):S1-122-S1-39.
43. Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K et al. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82:1698-703.
44. Gibson LE, Barrakat RR, Venkatraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients : comparison of tamoxifen-users and non-users. *Cancer J* 1996; 2:35-8.
45. Hann LE, Geiss CS, Bach AM et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR* 1997; 168:657-61.
46. Cheng WF, Lin HH, torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among asymptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66:233-7.
47. Cohen I, Perel E, Flex D et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999; 52:278-82.
48. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangui ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11(3):485-90.
49. Barrakat RF, Wong G, Curtin J, Haskins WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus uterus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164-8.
50. Peters-Engl C, Frank W, Danmayr E et al. Association between endometrial cancer and tamoxifen treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999 Apr; 54(3):255-60.
51. Jordan VC. Tamoxifen and uterine cancer: confounding variables. *Eur J Cancer* 1998; 34(Suppl4):S50-51.
52. Vergote I, Neven P, Vanderick G et al. Tamoxifen and uterus. *Eur J Cancer* 1998; 34(Suppl 4):S1-S3.

53. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994 May 28; 343(8909):1318-21.
54. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:291-301.
55. Maugeri G, Nardo LG, Xampione C, Nardo F. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J* 2001; 7:240-44.
56. Cohen I, Doron JD, Shapira J et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison tamoxifen-treated and non treated asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994; 52(2):185-90.
57. Cohen I, Altaras MM, Shapira J et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:152-7.
58. Cohen I, Perel E, Tepper D et al. Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53:255-62.
59. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y et al. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989; i:375.
60. De Muylder X, Neven P, De Sommer M et al. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36:127-30.
61. Lahti E, Blanco G, Kauppila A et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81:660-4.
62. Cohen I, Beyth Y, Alatrás MM et al. Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen-exposed endometrial pathologies. *Gynecol Oncol* 1997; 67:8-15.
63. Bergeron C. Effects of oestrogens and antiestrogens on the endometrium. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30:933-7.
64. Dallenbach-Hellweg G, Hahn U. Mucinous and clear-cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens(tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:7-15.
65. Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:17-28.
66. Wilder JL, Shajahan S, Khattar NH et al. Tamoxifen associated malignant endometrial tumors: pathologic features and expression of hormone receptors estrogen- α , estrogen- β and progesterone; a case controlled study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:553-8.

67. Takama F, Kanuma T, Wang D et al. Estrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br J Cancer* 2001; 84:545-9.
68. Han X, Liehr JG. Induction of covalent DNA adducts in rodents by tamoxifen. *Cancer Res* 1992; 52:1360-3.
69. Greaves P, Goonetilleker, Nunn G et al. Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar derived rats. *Cancer Res* 1993; 53:3914-24. Martin EA, White INH, Turtletau KW et al. Identification of tamoxifen DNA adducts. *Eur J Cancer* 1998; 34 (suppl 4):S49-S50.
70. Carmichael PL, Ugwumadu AHN, Neven P et al. Lack of genotoxicity of tamoxifen in human endometrium. *Cancer Res* 1996; 56:1475-9.
71. Friedman ZY. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of tamoxifen action. *Cancer Invest* 1998; 16:391-6.
72. Treilleux T, Mignotte H, Clement-Chassagne C et al. Tamoxifen and malignant epithelial-nonepithelial tumours of the endometrium : report of six cases and review of the litterature. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:477-82.
73. Seoud M, Marek S, Oehler MK et al. Tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. *Br J Cancer* 2002; 86:761-7.
74. Hague S, Marek S, Oehler MK et al. tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. *Br J Cancer* 2002; 86:761-7.
75. Mourits MJ, Hollema H, De Vries EG et al. Apoptosis and apoptosis-associated parameters in relation to tamoxifen exposure in postmenopausal endometrium. *Hum Pathol* 2002; 33:341-6.
76. Peters-Engl C, Frank W, Danmayr E et al. Association between endometrial cancer and tamoxifen treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54:255-60.
77. Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT et al. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2004; 104:255-60.
78. Silva EG, Tornos CS, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma: the effects of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13(3):248-58.
79. Lasset C, Bonadona V, Mignotte H, Bremond A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001 Jan 6; 357(9249):66-7.
80. Narod SA, Pal T, Graham T, Mitchell M, Fyles A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001 Jan 6; 357(9249):65-6.

81. Bocklage T, Lee KR, Belinson JL. Case report uterine mullerian adenosarcoma following adenomyoma in a woman on tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44:104-9.
82. Altaras MM, Aviram R, Cohen I et al. Role of prolonged stimulation of tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. *Gynecol Oncol* 1993; 49:255-8.
83. Sasco AJ, Raffi F, Statgj D et al. Endometrial mullerian adenosarcoma after cessation of tamoxifen therapy for breast cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 48:307-10.
84. Clarke MR. Uterine malignant mixed mullerian tumor in a patient on long-term tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51:411-5.
85. Le Bouedec G, Penault-Lorca F, de Latour F, Tortochaux J, Dauplat J. Mixed mullerian tumours of the endometrium; about four cases developed on tamoxifen treatment. *Gynecol obstet Fertil* 2003; 31:733-8.
86. Evans NJ, Langlois NEJ, Kitchener HC et al. Is there an association between long-term tamoxifen treatment and the development of carcinosarcoma (malignant mixed mullerian tumor) of the uterus? *Int J Gynecol Oncol* 1995; 5:310-3.
87. Clement PB, Olivia E, Young RH. Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy : a report of 6 cases and a review of tamoxifen associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:222-9.
88. Fatiou S, Hatjefetheriou G, Kyrousis G et al. Long-term tamoxifen treatment : a possible aetiological factor in the development of uterine carcinosarcoma : 2 case-reports and review of the literature. *Anticancer Res* 2000; 20:2015-20.
89. Bouchardy C, Verkooijen HM et al. Increased risk of mullerian mixed tumor of the uterus among women with breast cancer treated by tamoxifen. *J Clin Oncol* 2002; 20:4003.
90. Mac Cluggage WG, Abdulkader M, Price JH et al. Uterine carcinosarcomas in patients receiving tamoxifen. A report of 19 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:280-4.
91. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME et al. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:70-4.
92. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2758-60.
93. Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988; 1:563.
94. Gotlieb S. Tamoxifen may increase risk of uterine sarcoma. *BMJ* 2002; 325:7.

95. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002; 346:1832-3.
96. Baron M, Dessogne P, d'Anjou J. The uterine sarcoma, a new risk identified for tamoxifen. *Presse Med* 2004; 33:321-2.
97. Barrakat RR, Gilewski TA, Almadrones L et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer : a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18:3459-63.
98. Cohen I, Tepper R, Shapira J et al. Continuous tamoxifen treatment in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients does not cause aggravation of endometrial pathologies. *Gynecol Oncol* 1994; 55:138-43.
99. Gerber B, Krause A, Muller H et al. Effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 18:3464-70.
100. Ozsener S, Ozaran A, Itil I et al. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:580-3.
101. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996; 60:409-11.
102. Goldstein S. Unusual ultrasonic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:447-51.
103. Mc Gonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6):1145-50.
104. Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen : first do not harm. *J Clin Oncol* 2000; 18:3457-8.
105. ACOG Committee Opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American college of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:197-9.
106. Gibson LE, Barrakat RR, Venkatraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: comparison of tamoxifen users and non-users. *Cancer J* 1996; 2:35-8.
107. Hann LE, Geiss CS, Bach AM et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR* 1997; 168:657-61.

108. International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): First result from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360:817-24.
109. Nabholz JM, Buzdar A, Pollack M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-67.
110. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-57.
111. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2596-2606.
112. Paridaens R, Dirix LY, Beex L et al. Exesmetane is active and well-tolerated as first-line hormonal therapy of metastatic breast cancer patients: results of a randomised phase II trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:316a. Abstract.
113. Buzdar AU. The ATAC trial : an update. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(Suppl1):S6-S12.
114. Morandi P, Rouzier R, Altundag K et al. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer* 2004; 101:1482-9.

ANNEXES

Tableau 1: caractéristiques du cancer du sein des 18 patientes.

	Patientes sous tamoxifène (10)	Patiente sans tamoxifène (8)
Age médian lors du diagnostic du cancer du sein	69 ans [55-83]	73 ans [59-88]
TNM		
T0N0	0	2
T1N0	1	5
T2N0	5	1
T1N1	1	0
T2N1	2	0
T4N1	1	0
pT médian (mm)	28,5 (1 non précisé)	17,5
pN		
Positif	4	0
Négatif	6	8
SBR		
I	0	3
II	6	4
III	2	1
Non précisé	2	0
Récepteurs hormonaux		
Positifs	7	3
Négatifs	0	3
Non précisé	3	2
Traitement		
Chirurgie radicale	4	1
Chirurgie partielle	6	7
Radiothérapie	9	6
Chimiothérapie	4	0
Récidive	2	0

Tableau 2: Facteurs de risque de cancer de l'endomètre.

	Patientes sous tamoxifène (10)	Patientes sans tamoxifène (8)
Ménopause*	10	8
THS*	3	3
Obésité (BMI>30kg/m²)*	2	1
Parité*		
0	1	2
1	4	1
2	3	3
3	1	1
4	1	0
Non précisé	0	1
Tamoxifène		
Non	0	8
Oui	10	0
Dose quotidienne (mg)	20	
Durée (années) ϖ		
< 2	2	
2 à 5	7	
> 5	1	
Arrêt du tamoxifène ϖ	2	
Dose cumulée (g/jours) ϖ		
< 14,6	2	
14,6 à 36,5	7	
>36,5	1	

* : lors du diagnostic du cancer du sein.

ϖ : lors du diagnostic de cancer de l'endomètre.

Tableau 3 : caractéristiques du cancer de l'endomètre des 18 patientes.

	Patientes sous tamoxifène (10)	Patientes sans tamoxifène (8)
Age médian lors du diagnostic	70 ans [56-84]	76 ans [66-86]
Délai médian entre cancer du sein et cancer de l'endomètre	50 mois [7-93]	56 mois [16-99]
Mode de découverte		
Métrorragies	9	6
Leucorrhées	0	1
Découverte fortuite	1	1
Type histologique		
ADK endométriode	6	5
Carcinome papillaire séreux	2	0
Carcinome adénoquameux	0	1
Carcinome indifférencié	0	1
Léiomyosarcome	1	0
MMMT	1	1
Grade (pour les ADK endométriodes)		
1	4	2
2	1	3
3	0	0
Non précisé	1	0
Envahissement myométrial > 50%	2	4
pN+	1	0
Traitement		
Hystérectomie	4	2
Hystérectomie+curage iliaque externe	6	5
Radiothérapie seule	1	1
Curiethérapie seule	2	1
Radiothérapie+Curiethérapie	1	3
Abstention	0	1
Récidive	3	0
Pronostic		
Vivante sans récidive	7	7
Vivante avec récidive	0	0
Décédée du cancer du sein	1	0
Décédée du cancer de l'endomètre	2	1

Tableau 3: description du cancer de l'endomètre pour les patientes n'ayant pas pris de tamoxifène.

Cas	Age lors du diagnostic (ans)	Délai entre les 2 cancers (mois)	Stade	Type	Grade	Taille (cm)	Envahissement > à 50% du myomètre	Envahissement des ganglions iliaques externes	Traitement	Récidive	Evolution
1	86	89	IV	Carcinome peu différencié		Np	Np	Np	Abstention	Non	Décès à 1 mois
2	71	50	I	MMMT		7	Non	Non	Hysterectomie +curage Radiothérapie	Non	Vivante sans récurrence à 48 mois
3	66	50	I	Carcinome adénoquameux		3	Oui	Non	Hysterectomie +curage Radiothérapie Curiethérapie	Non	Vivante sans récurrence à 30 mois
4	68	99	I	Adénocarcinome endométrioïde	1	5	Oui	Non	Hysterectomie +curage Radiothérapie Curiethérapie	Non	Vivante sans récurrence à 34 mois
5	81	13	I	Adénocarcinome endométrioïde	1	3	Non	Np	Hysterectomie	Non	Vivante sans récurrence à 39 mois
6	70	19	I	Adénocarcinome endométrioïde	2	4	Non	Non	Hysterectomie +curage Curiethérapie	Non	Vivante sans récurrence à 77 mois
7	71	59	I	Adénocarcinome endométrioïde	2	6	Oui	Non	Hysterectomie +curage Radiothérapie Curiethérapie	Non	Vivante sans récurrence à 3 mois
8	81	26	I	Adénocarcinome endométrioïde	2	Np	Oui	Np	Hysterectomie Curiethérapie	Non	Vivante sans récurrence à 41 mois

Np : non précisé.

Le grade n'est fait que pour les adénocarcinomes endométrioïdes.

Tableau 4: description du cancer de l'endomètre pour les patientes ayant pris du tamoxifène.

Cas	Durée du tamoxifène (mois)	Age lors du diagnostic (ans)	Délai entre les 2 cancers (mois)	Stade	Type	Grade	Taille (cm)	Envahissement > 50% du myomètre	Envahissement des ganglions iliaques externes	Traitement	Récidive	Evolution
9	60, arrêté depuis 4 mois.	68	64	I	Adénocarcinome endométrioïde	1	Np	Non	Np	Hystérectomie	Non	Vivante sans récurrence à 46 mois
10	82	75	82	I	Adénocarcinome endométrioïde	1	2	Non	Np	Hystérectomie Radiothérapie	Non	Vivante sans récurrence à 53 mois
11	52	62	93	I	Adénocarcinome endométrioïde	1	2	Non	Np	Hystérectomie Curiethérapie	Non	Vivante récurrence sein à 47 mois
12	7	56	7	I	Adénocarcinome endométrioïde	Np	Pas de résidu	Non	Non	Hystérectomie +curage	Non	Vivante sans récurrence à 24 mois
13	56	64	56	I	Léiomyosarcome		10	Oui	Non	Hystérectomie +curage	Vagin puis urètre à 7 mois	Décès sein à 9 mois
14	18	84	18	I	Adénocarcinome endométrioïde	2	Np	Non	Non	Hystérectomie +curage	Non	Vivante sans récurrence à 1 mois
15	47	66	47	I	MMMT		15	Oui	Np	Hystérectomie	Foie et ganglions lomboaortiques et iliaques à 1 mois	Décès endomètre à 6 mois
16	60, arrêté depuis 20 mois.	73	72	II	Carcinome papillaire séreux		5	Non	Oui	Hystérectomie +curage Radiothérapie Curiethérapie	Plèvre et masse abdominale à 15 mois	Décès endomètre 21 mois
17	58	67	58	I	Adénocarcinome endométrioïde	1	Np	Non	Non	Hystérectomie +curage Curiethérapie	Non	Vivante sans récurrence à 54 mois
18	34	60	34	I	Carcinome papillaire séreux		Np	Non	Non	Hystérectomie +curage	Non	Vivante sans récurrence à 63 mois

Tableau 6 : risque relatif (RR) de cancer de l'endomètre chez des femmes prenant du tamoxifène, selon différentes études.

<u>Auteurs</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Nb de cancer du sein sous tamoxifène</u>	<u>Nb de cancer du sein sans tamoxifène</u>	<u>Nb de cancer de l'endomètre sous tamoxifène</u>	<u>Nb de cancer de l'endomètre sans tamoxifène</u>	<u>RR</u>	<u>Dose du tamoxifène (mg)</u>	<u>Durée du tamoxifène (ans)</u>
Fornander 1989	Randomisée	931	915	13	2	6,4	40	3,8 en moyenne
Fisher 1994	Randomisée	1419	1424	15	2	7,5	20	5
Van Leeuwen 1994	Cas-témoin	-	-	23	75	1,3	10 à 40	1,5 en moyenne
Cook 1995	Cas-témoin	-	-	9	25	0,6	10 à 40	<2 en moyenne
Rutqvist 1995	Randomisée	1372	1357	23	4	5,6	40	2
Sasco 1996	Cas-témoin	-	-	29	14	1,4	10 à 40	5,2 en moyenne
Curtis 1996	Cohorte	14358	72965	73	384	2	Non précisé	Non précisé
Mignotte 1998	Cas-témoin	-	-	91	44	4,9	10 à 40	4,2 en moyenne
Fisher 1998	Randomisée Prévention	6681	6707	36	15	2,5	20	5
Powles 1998	Randomisée Prévention	1250	1244	4	1	Non précisé	20	8
EBCTCG 1998	Randomisée			92	32	2,6	10 à 40	1 à 5
Peters-Engl 1999	Cohorte	1701	2408	8	17	1,1	10 à 40	1 à >5
Bernstein 1999	Cas-témoin	-	-	146	178	1,5	10 à 40	1 à >5
Bergman 2000	Cas-témoin	-	-	118	191	1,5	10 à 40	1 à >5
Matsuyama 2000	Cohorte	3588	2560	9	3	2,4	10 à 40	<2 en moyenne
Pukkala 2002	Cas-témoin	-	-	43	104	2,3	Non précisé	1 à >5
Braithwaite 2003	Méta-analyse					2,7		

Tableau 7 : risque relatif de cancer de l'endomètre corrélé à la durée du traitement par tamoxifène.

<u>Auteurs</u>	<u>Durée du traitement</u>	<u>Risque relatif (comparé aux patientes sans tamoxifène)</u>
Van Leeuwen 1994	>2 ans	2,3
Sasco 1996	2-5 ans	1,5
Bernstein 1999	2-5 ans	1,9
Bergman 2000	2-5 ans	2,0
Van Leeuwen 1994	>5 ans	3,0
Sasco 1996	>5 ans	3,5
Mignotte 1998	>5 ans	13,8
Bernstein 1999	>5ans	4,2
Bergman 2000	>5 ans	6,9

NOM : ESBELIN

PRENOM : JULIE

Titre de thèse : Cancers de l'endomètre sous tamoxifène après un cancer du sein, de 1998 à 2002, dans le département de Loire-Atlantique.

RESUME

Le risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène après un cancer du sein existe mais il reste faible (RR=2 à 3). Il faut tenir compte de la durée du traitement ainsi que de l'association avec d'autres facteurs de risque (oestrogénothérapie seule, obésité) pour évaluer le risque de cancer de l'endomètre d'une patiente prenant du tamoxifène. Si la majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés découverts à un stade précoce, certains cancers sont particulièrement agressifs par leur type histologique (carcinome à cellules claires, carcinome papillaire séreux, sarcome), leur faible différenciation ou/et leur caractère invasif, entraînant une diminution de la survie spécifique dans certaines études. L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène est largement contrebalancée par le bénéfice attendu de ce médicament. Cependant, les anti-aromatases et le raloxifène, qui n'ont pas d'effet sur l'endomètre, pourraient supplanter le tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

MOTS-CLES

Tamoxifène, cancer de l'endomètre.