



L'hormonothérapie a-t-elle une place en prévention et/ou dans les carcinomes canaux in situ (CCIS) ?

Is there a place for hormonal therapy and prevention in ductal cancer in situ (DCIS)?

Mots clés : Hormonothérapie, Chimio-prévention, Cancer du sein in situ.

Keywords : Hormonal therapy, Chemo prevention, Ductal carcinoma in situ.

P. Kerbrat ⁽¹⁾, E. Vauleon ⁽¹⁾, H. Desclos ⁽¹⁾

Répondre à cette question nécessite que l'on envisage deux aspects : avons-nous des preuves de l'efficacité de ce concept en prévention primaire ? – peut-on réduire l'incidence des cancers du sein ? – et secondaire ? – peut-on prévenir la récurrence et les rechutes locales et contralatérales après traitement local d'un cancer canalaire in situ ? Si nous disposons de ces preuves, ce concept est-il utilisé, sinon pourquoi ?

Par ailleurs, prévenir une affection suppose, d'une part que l'on en connaisse, sinon la cause au moins les facteurs favorisants et, d'autre part que ceux-ci puissent être contrôlés.

Le rôle des estrogènes dans la genèse et la croissance des tumeurs épithéliales mammaires sera largement envisagé par ailleurs dans cet ouvrage. Nous envisagerons la place actuelle des manipulations hormonales en situation de prévention.

La prévention est-elle efficace ? La réponse est oui

Cette efficacité a été démontrée dans de multiples essais et peut être exprimée à trois moments de la maladie.

Prévention des récurrences locorégionales

Plusieurs essais thérapeutiques et les méta-analyses successives ont démontré que l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène, après traitement locorégional d'un cancer invasif

1. Centre Eugène-Marquis, avenue de la Bataille-Flandres-Dunkerque, CS 44229, 35042 Rennes.

RE + [1, 2] réduit le risque de récurrence locale dans le sein conservé. L'efficacité du tamoxifène a également été démontrée après traitement d'un cancer canalaire in situ dans l'essai B24 du NSABP où, avec un recul de sept ans, le tamoxifène réduit de moitié les récurrences invasives, sans modifier les récurrences in situ [3, 4]. À l'inverse, dans l'essai anglais conduit sur le même schéma d'inclusion et de randomisation, a été observée une réduction de l'incidence du cancer in situ de 32 % sans modification de l'incidence des cancers invasifs [5]. Les différences de sélection de la population, notamment l'âge des patientes, pourraient expliquer cette différence, le tamoxifène paraissant plus efficace chez les malades jeunes.

Trois essais récemment publiés, évaluant l'intérêt des antiaromatases en situation adjuvante après traitement d'un cancer invasif chez les femmes ménopausées, ont conforté cette constatation avec, par rapport au tamoxifène, une importante réduction du risque de récurrence locale (*tableau I*) [6-8].

Prévention d'une évolution controlatérale

La réduction, pouvant atteindre 50 % de l'incidence d'atteinte mammaire controlatérale, chez les femmes recevant du tamoxifène pendant cinq ans, a été très rapidement observée lors des essais randomisés, puis confirmée lors des méta-analyses, évaluant la castration, puis l'effet du tamoxifène. La prolongation du traitement pendant cinq ans supplémentaires semble réduire encore ce risque de 22 % [9].

Un bénéfice encore plus important, par rapport au tamoxifène lui-même, a été retrouvé dans les trois grands essais testant les antiaromatases, avec une réduction à nouveau voisine de 50 % (*tableau I*) [6-8].

Tableau I. Utilisation des antiaromatases en situation adjuvante. Bénéfice locorégional et controlatéral.

Essai	ATAC		IES/PACS 02		MA17	
	TAM	ANA	TAM	TAM → EXE	TAM → 0	TAM → LET
n	3 116	3 125	2 380	2 362	2 582	2 575
Rechutes locorégionales	101	84	33	21	26	8
Récurrences controlatérales	35	20	20	9	26	14

Prévention primaire

Les résultats obtenus dans les conditions décrites précédemment ont évidemment conduit à s'interroger sur le bénéfice des manipulations hormonales en situation de prévention, chez des femmes "à risque". C'est ainsi que l'effet de la castration a été récemment prouvé chez les patientes présentant une mutation des gènes BRCA1 ou 2, avec une réduction de risque de près de 50 % [10, 11].

De la même façon, trois des quatre essais de chimioprévention, effectués sur des femmes “à risque”, ont démontré que le tamoxifène, administré sur cinq ans au moins, peut diminuer le risque de cancer du sein [12-15]. La méta-analyse de ces différents essais évalue cette réduction à 38 % [16] malgré la négativité de l’essai du *Royal Marsden Hospital*, probablement liée aux critères de sélection isolant vraisemblablement des femmes porteuses de “risque génétique” et à l’autorisation du traitement hormonal substitutif [14]. À l’inverse, l’essai italien, initialement négatif, est positif dans le groupe des femmes à haut risque [12]. Dans leur analyse globale, *Cuzick* [16], *Powles* [17], *Vogel* [18] reconnaissent tous l’efficacité du tamoxifène en chimioprévention.

Ce concept de chimioprévention a été encore renforcé récemment par les résultats annoncés de l’essai *CORE* [19] utilisant le raloxifène, initialement en prévention de l’ostéoporose. Après huit ans de traitement, le raloxifène réduit le risque de 59 %.

Ce concept est-il appliqué ? La réponse est non

L’utilisation d’une thérapeutique, quelle qu’elle soit, conduit à mettre en balance les avantages et les inconvénients de celle-ci. Dans ce cas particulier, on peut affirmer :

Le bénéfice est faible

Cela n’est d’ailleurs pas limité à la prévention ou aux traitements des cancers in situ, mais également aux traitements adjuvants des formes invasives. La réduction de risque atteint 25 à 30 %, mais le bénéfice en chiffre absolu n’est que de 10 % environ, chez les patientes RE (+).

Dans le cas des cancers in situ, l’essai B24 du NSABP, concernant des femmes traitées pour cancer in situ, a montré avec un recul de sept ans que l’incidence cumulative des événements homolatéraux passe de 11,1 dans le bras placebo à 7,7 dans le bras tamoxifène selon une réduction de 3,4 %. Cette réduction paraît particulièrement importante chez les patientes qui ont bénéficié d’une chirurgie avec des marges inconnues ou positives. Il existe également dans cette population une réduction d’incidence de cancer du sein controlatéral, passant de 4,9 % à 2,3 %. Il n’y a pour l’instant pas de différence en survie [4]. Des données plus récentes ont cependant montré que le bénéfice est limité aux patientes RE +, avec un risque relatif de 0,41, sans bénéfice chez les patientes RE - [20]. On a vu que, dans l’essai anglais, le bénéfice est encore plus faible. Les recommandations récentes concernant le traitement des cancers in situ mettent donc en balance les bénéfices et les effets secondaires de ces traitements [21].

Le même problème se pose pour la prévention : le *tableau II* décrit le nombre d’événements dans les quatre grands essais. S’il existe un bénéfice statistiquement démontré pour trois d’entre eux, on voit que dans chaque étude le nombre de cancers du sein se chiffre à quelques dizaines, ou au maximum à 244 dans l’essai NSABP-P1 sur 13389 patientes incluses.

Dans cette étude, il a donc fallu inclure 13 389 patientes et en traiter 6 681 pour éviter 100 cas de cancer du sein in situ ou invasif, sans que pour l’instant il n’y ait de bénéfice en termes de survie. Certes les antiaromatases augmentent le bénéfice en termes de réduction du cancer controlatéral, mais ce bénéfice sera obligatoirement limité. Cela explique d’ailleurs la nécessité d’inclure

L'hormonothérapie a-t-elle une place en prévention et/ou dans les carcinomes canauxaires in situ (CCIS) ?

Tableau II. Essais de chimioprévention : réduction du risque de cancer [d'après 16].

Essai	Royal Marsden	NSABP-P1	Italien	IBIS I
n (TAM/placebo)	1 328/1 323	6 681/6 707	2 700/2 708	3 573/3 566
Cancers : total	62/75	124/244	34/45	69/101
Cancers invasifs	54/64	89/175	28/40	64/85
Cancers in situ	7/7	35/69	5/4	5/16
Autres	1/4	-	1/1	-

au moins 4 000 patientes dans l'essai IBIS II qui comparera l'anastrozole au tamoxifène, après traitement conservateur, pour un cancer canalaire in situ chez les femmes ménopausées.

En fait, l'on manque surtout dans cette situation de facteurs prédictifs de sensibilité à l'hormonothérapie, ceux-ci se limitant actuellement à la présence de récepteurs hormonaux.

Ces traitements ne sont pas anodins

Il n'est pas indispensable d'insister sur la toxicité au long cours du tamoxifène qui augmente le risque d'accident thromboembolique et l'incidence du cancer de l'endomètre qui est environ multiplié par trois, l'utilisation d'une dose réduite de tamoxifène, pour diminuer ces toxicités, restant encore expérimentale [22]. Le raloxifène semble dépourvu de cet effet délétère utérin, mais comme le tamoxifène, induit des bouffées de chaleur. C'est également le cas de la castration qui induit tous les symptômes de la ménopause précoce.

Les antiaromatases présentent un profil favorable en termes de thromboses ou de cancers de l'endomètre vis-à-vis du tamoxifène, mais à l'inverse une majoration des effets secondaires osseux, douleurs articulaires et fractures dans les trois essais thérapeutiques publiés (*tableau III*).

Tableau III. Utilisation des antiaromatases en situation adjuvante : effets secondaires.

Essai	ATAC		IES/PACS 02		MA17	
	TAM	ANA	TAM	TAM → EXE	TAM → 0	TAM → LET
n	3 116	3 125	2 380	2 362	2 582	2 575
Bouffées de chaleur (%)	40,3	35	39,6	42	40,5	47,2
Douleurs articulaires (%)	22,7	30,3	29,4	33,2	16,6	21,3
Fractures (%)	4,4	7,1	2,3	3,1	2,9	3,6
Ostéoporose (%)	-	-	5,7	7,4	4,5	5,8
Thromboses veineuses (%)	1,8	1,1	1,9	1	-	-

Infliger ces effets secondaires à une part non négligeable de la population peut sembler acceptable, avec certaines réserves, à des patientes porteuses d'un cancer invasif [23] : cette utilisation est plus discutable chez les femmes traitées pour cancer in situ et a fortiori traitées en situation préventive.

Conclusion

Il n'est plus possible de nier le concept de chimioprévention primaire ou secondaire qui dispose de solides bases, expérimentales et cliniques. Cependant, il souffre de plusieurs limitations : bénéfice absolu faible, effets secondaires non négligeables et surtout absence de facteur prédictif permettant de sélectionner la population qui devrait en bénéficier, et chez qui l'apparition d'effets secondaires paraîtrait éthiquement plus acceptable.

Il faut reconnaître également que d'autres méthodes pourraient être associées à ces manipulations hormonales, dont certaines sont en cours d'évaluation comme l'usage des rétinoïdes [24], des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 [25] ou des statines [26]. Il reste à en déterminer le ratio effets bénéfiques/effets délétères, permettant de diffuser à une population plus large cette méthode, permettant de réduire l'incidence de cette affection, qui touche 42 000 françaises par an.

Références bibliographiques

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer. Overview of randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- [3] Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national adjuvant breast and bowel project B24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
- [4] Fisher F, Land S, Mamounas E et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *Semin Oncol* 2001;28,4:400-18.
- [5] UK Coordinating Committee on Cancer Research ductal carcinoma in situ working Party. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
- [6] The ATAC Trialist's Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of post-menopausal women with early-stage breast cancer. *Cancer* 2003;98:1802-10.
- [7] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in post menopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349,19:1793-802.
- [8] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in post menopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350,11:1081-142.
- [9] Early Breast cancer Trialists Cooperative Group. Effets of adjuvant chemotherapy and hormonal therapy on breast cancer recurrence and long term survival. *Lancet* 2004 (in press).
- [10] Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations (Ed). *N Engl J Med* 2003;346,21:1660-1.
- [11] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen S et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346,21:1616-22.
- [12] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the NSABP - P1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [13] Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Italian Randomized trial among women with hysterectomy:

L'hormonothérapie a-t-elle une place en prévention et/ou dans les carcinomes canauxaires in situ (CCIS) ?

- Tamoxifen and hormone – dependant breast cancer in high – risk women. J Natl Cancer Inst 2003;95,2:160-5.*
- [14] IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS 1): a randomized prevention trial. *Lancet 2002;360:817-23.*
- [15] Powles TJ, Eeles R, Ashley et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemo-prevention trial. *Lancet 1998;352:98-101.*
- [16] Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet 2003;361:296-300.*
- [17] Powles TJ. Anti estrogenic chemo-prevention of breast cancer: the need to progress. *Eur J Cancer 2003;9:572-9.*
- [18] Vogel VG, Lo S. Preventing hormone-dependant breast cancer in high risk women (Ed). *J Natl Cancer Inst 2003; 95,2:91-3.*
- [19] Martino S, Cauley JA, Bardett-Connor E et al. Incidence of invasive breast cancer following 8 years of raloxifene therapy in post-menopausal women with osteoporosis. Results from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) trial. 40th ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol 2004;23:97(Abstract 1000).*
- [20] Allred DC, Bryant J, Land S et al. Estrogen receptor experience as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS; findings from NSABP protocol B-24. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (abst 30). *Breast Cancer Research and Treatment 2002;76,suppl 1.*
- [21] Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *JNCI 2004;96,12:906-20.*
- [22] Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen (Nolvadex®): a review.
- [23] Wu K, Brown P. Is low-dose tamoxifen useful for the treatment and prevention of breast cancer (Ed). *J Natl Cancer Inst. 2003;95,11:766-7.*
- [24] Twombly R. Critics Question Price of success in halted clinical trial of Aromatase Inhibitor letrozole (News). *J Natl Cancer Inst 2003;95,23:1738-40.*
- [25] Camerini T, Mariani C, De Palo G et al. Safety of the synthetic retinoid fenretinide: long term results from a controlled trial for the prevention of contro lateral breast cancer. *J Clin Oncol 2001;19:1664-70.*
- [26] Arun B, Goss P. The role of Cox-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention. *Sem Oncol 2004;31,2 suppl 7:22-9.*
- [27] Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts ACG, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol 2004;22:2388-94.*