

Comment passer de la théorie à la pratique ? Aspects biologiques de la cancérogenèse : quelles cibles pour la prévention ?

Biological aspects of cancerogenesis: which targets for the prevention?

Mots-clés : Cancer du sein – Prévention – Marqueur biologique – SERM – Anti-aromatase – Anti-facteur de croissance – Anti-inflammatoire – Vaccination – Habitudes alimentaires.

Keywords: *Breast cancer – Prevention – Biological marker – SERM – Aromatase inhibitor – Anti-growth factor – Anti-inflammatory drug – Vaccination – Nutrition.*

T. Maudelonde*, C. Desmetz*, J. Solassol*

La chimioprévention des cancers est l'administration d'agents (drogues, substances biologiques ou aliments) pour prévenir, inhiber ou retarder leur progression. Dans la plupart des tissus épithéliaux, la cancérogenèse est un phénomène de longue durée passant par plusieurs étapes avant de devenir une tumeur invasive et/ou métastatique. Durant ce parcours pathologique, il est logique de penser que nous pouvons intervenir pour bloquer l'évolution vers un phénotype invasif et/ou métastatique. Cela suppose de bien connaître les différentes étapes de la cancérogenèse et d'être capable de les dépister afin de prévenir leur progression par des moyens adaptés.

Les progrès réalisés dans la connaissance du fonctionnement biologique des cellules normales et cancéreuses nous permettent d'envisager désormais plusieurs solutions thérapeutiques, parmi lesquelles :

- un ciblage sur des voies métaboliques privilégiées du tissu (œstrogènes pour le sein, androgènes pour la prostate...), ce ciblage pouvant se faire sur l'activité biologique de la molécule considérée ou sur les enzymes responsables de sa synthèse, le but étant de mettre au repos la prolifération cellulaire ;

* Laboratoire de biologie cellulaire, CHU de Montpellier.

- un ciblage sur une voie métabolique préférentiellement utilisée par le tissu pré-tumoral (ex. : Her2 dans les étapes précoces de la cancérogenèse) ;
- l'induction de la réexpression d'un gène suppresseur de tumeur (ex. : déméthylation du gène) ;
- la vaccinothérapie contre un marqueur biologique de la tumorigenèse (ex. : contre le HPV) ;
- une prévention de masse en agissant sur les usages de la population (suppression de l'amiante, lutte contre le tabac, modification des habitudes nutritionnelles...).

Ces diverses voies thérapeutiques nécessitent la connaissance de la biologie de la cellule normale et cancéreuse du tissu considéré, afin de détecter les marqueurs biologiques clés permettant d'utiliser la thérapeutique adaptée.

Les marqueurs biologiques en chimioprévention

L'intérêt de la recherche de biomarqueurs est multiple [1]. Ils peuvent être la cible d'une thérapeutique préventive ou être un marqueur de risque de cancer permettant de sélectionner les populations à haut risque. Ils peuvent aussi être des marqueurs de la toxicité individuelle d'une drogue utilisée en prévention, permettant ainsi de surveiller sa tolérance.

Caractéristiques du biomarqueur idéal

Plus une molécule s'intègre dans un mécanisme clé de la cancérogenèse, plus il se rapproche du marqueur biologique idéal. Ainsi, un gène ou une protéine surexprimé, muté ou inhibé durant la phase de précancer peut être un marqueur du risque de cancer et une cible thérapeutique éventuelle s'il est l'indicateur d'un fonctionnement biologique associé à la progression néoplasique. Les nouvelles technologies telles que les *micro-arrays* (puces à ADN), la protéomique et les analyses de l'immunité (comme la recherche d'autoanticorps) offrent l'avantage d'étudier de façon globale les modifications de la cellule cancéreuse par rapport à la cellule normale et d'isoler des familles de gènes (cluster) ou de protéines qui mettent en évidence les voies métaboliques préférentiellement utilisées par les cellules cancéreuses et de détecter de façon cohérente les biomarqueurs capables de refléter ces anomalies fonctionnelles. Ainsi, dans le sein, Troester et Perou [2] ont développé une stratégie utilisant le profil d'expression des gènes dans la chimioprévention des cancers du sein pour définir des marqueurs biologiques clés de la cancérogenèse. Leur approche inclut un essai de phase II basé sur le modèle de Fabian, avec analyse génomique d'aspiration à l'aiguille fine, comparant le sein de femmes à haut risque de cancer avant et après 6 mois de traitement avec un agent préventif ou un placebo.

Des modifications dans l'expression ou la fonction d'un marqueur biologique idéal devraient être associées à un bénéfice clinique et à une faible toxicité :

- certains médicaments antioxydants, anti-inflammatoires ou hypocholestérolémiants, utilisés pour d'autres pathologies telles que l'arthrite ou les maladies

cardio-vasculaires, peuvent aussi avoir des effets sur la cancérogenèse et être utilisés pour sa prévention, tout en bénéficiant de leur activité bénéfique sur d'autres pathologies ;

– certaines enzymes métaboliques telles que la glutathion S-transférase ont des effets pléiotropiques, et les agents qui les neutralisent peuvent avoir des effets protecteurs, avec probablement une faible toxicité.

Idéalement, ces marqueurs devraient pouvoir être quantifiés de façon atraumatique. Peut-être les nouvelles techniques d'imagerie moléculaire le permettront-elles.

Les particularités de la progression génétique du cancer peuvent être utiles à la découverte du marqueur idéal

Le cancer est une maladie du génome dont les caractéristiques évolutives ont été décrites par Hanahan et Weinberg [3] et qui peuvent être exploitées pour orienter la recherche d'un marqueur biologique informatif. Parmi les étapes précoces figurent l'inactivation d'un gène suppresseur tel que *BRCA1* ou *BRCA2* et l'activation d'oncogènes comme Her2 Ras dans les cancers du sein. La progression peut être favorisée par des facteurs locaux péritumoraux tels que la production d'hormones ou de facteurs de croissance qui vont stimuler la progression de la tumeur ou encore activer le récepteur du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) pour induire l'angiogenèse [4]. La réponse inflammatoire médiée par les macrophages en est un autre exemple [5]. Elle joue un rôle important dans l'angiogenèse (production de VEGF), dans la croissance (production d'EGF – *Epidermal growth factor*) et dans la réponse au stress oxydant [6].

Marqueurs moléculaires de contrôle de la tolérance à la chimioprévention

L'administration au long cours d'un traitement préventif nécessite qu'il soit bien toléré, voire bénéfique. Il n'existe actuellement aucun véritable marqueur biologique de l'innocuité d'une molécule ; cependant, les études sur puces ADN, la pharmacogénomique et la protéomique [7, 8] devraient permettre d'établir des profils de tolérance pour chaque produit utilisé. À titre d'exemple, les profils d'expression des cytochromes P450 (CYP) induits par des molécules et l'étude de leur polymorphisme sont utilisés depuis plusieurs années pour tester la toxicité et la sensibilité à des produits données [9, 10].

Développement de molécules à action préventive ciblées sur un mécanisme de la cancérogenèse

Un certain nombre de cibles moléculaires ont été isolées ces dernières années, qui correspondent le plus souvent à des marqueurs du risque de cancer ou de leur progression. Cependant, ces marqueurs ne représentent le plus souvent qu'une partie du mécanisme de la cancérogenèse. Les connaissances croissantes sur la

génétiq ue des cancers et sur le vieillissement, ainsi que le rôle du microenvironnement permettent d'imaginer de nouvelles stratégies moléculaires de prévention des cancers.

Inhibition des voies de la transduction du signal

Parmi les diverses voies métaboliques pouvant être envisagées, l'une des premières recherches de la prévention a été le blocage du signal de transduction conduisant à la prolifération cellulaire et à la croissance tumorale. Le succès rencontré dans l'inhibition sélective de Her2 (trastuzumab), de Her1 (cetuximab) ou de VEGF (bevacizumab) suggère que leur utilisation pourrait être envisagée en prévention, avant leur dysfonctionnement. Cependant, l'inhibition du premier maillon de la chaîne de transduction du message porté par un facteur de croissance paraît insuffisant, car le dysfonctionnement d'un chaînon biologique en aval (mutation, amplification, surexpression...) suffit à créer une résistance à cette thérapie ciblée (ex. : mutation de K-Ras ou de PTEN) [11, 12], de même que les mécanismes de rétrocontrôle suffisent à induire l'utilisation d'une autre voie métabolique. Il est tout à fait possible qu'une association de différentes thérapies ciblées soit nécessaire pour obtenir une efficacité conséquente.

L'inhibition de l'activité de l'IGF-1 (*Insuline Growth Factor*) semble une bonne stratégie de chimioprévention, en particulier pour la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et d'AKT. Il est possible que l'action préventive des rétinoïdes et des modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes (SERM) dans les cancers du sein passe aussi pour partie par cette voie, car ils abaissent le rapport IGF-1/IGF-BP-3. L'enzyme mTOR est aussi une cible intéressante pour la prévention, car elle intègre les signaux provenant de l'environnement pour réguler le cycle cellulaire. Son inhibition par un analogue de la rapamycine (Rad001) favorise l'apoptose et fait régresser le phénotype de néoplasie de haut grade dans la prostate [13].

Dépendance aux oncogènes et hypersensibilité aux supprimeurs de tumeur

Le phénotype tumoral dépend de l'activation continue par la surexpression de un ou plusieurs oncogènes. Cela a été parfaitement démontré pour le gène Ras dans le mélanome de la souris transgénique, Bcr-Abl dans les leucémies, ou Her2 dans les cancers du sein [14]. Cela a aussi été observé chez l'humain, pour le Ras dans le cancer du pancréas, l'EGF-R dans le poumon, et la cycline D1 dans les cancers du côlon et de l'œsophage. L'inverse est vrai pour les gènes suppresseurs, qui ont été inactivés dans le processus cancéreux. Leur transfection dans les cellules tumorales où elles ne sont plus exprimées inhibe la prolifération (ex. : APC, P53, rb...).

Inflammation et vaccins

De nombreuses données épidémiologiques et expérimentales [15] montrent l'implication des infections et de l'inflammation comme facteurs de progression de la cancérogenèse par le biais de la production d'agents oxydants, de cytokines

stimulant la croissance tumorale, de l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi les agents infectieux les plus reconnus comme cancérigènes figurent les *Human papillomavirus* (HPV), le virus d'Epstein-Barr, les virus B et C de l'hépatite virale, le virus herpétique-8 et *Helicobacter pylori*. Les progrès réalisés en développement d'agents anti-infectieux et en vaccinothérapie, du fait de la fréquence de ces infections, ont permis de développer, dans un certain nombre de cas, une politique préventive efficace [16].

Inflammation et oxydation

Une inflammation sans infection peut être associée au risque de cancer dans de nombreux tissus, notamment le tissu digestif, le poumon, la prostate et le sein. Les inhibiteurs de COX tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine et les inhibiteurs sélectifs de COX ont fait la preuve de leur efficacité en prévention de nombreux cancers. Le *Nuclear factor κB* (NF-κB), qui est un facteur de régulation transcriptionnelle pour de nombreux gènes de l'inflammation et de la croissance tumorale, est une cible potentielle de prévention des cancers [17].

De nombreux agents naturels antioxydants (thé vert, resvératrol, curcumine, lycopène...) ont un large spectre d'action anti-inflammatoire et captent les radicaux libres. Les polyphénols du thé vert (les catéchines) ont récemment prouvé leur efficacité dans les modèles animaux et dans les cancers de la prostate chez les humains [18]. Le mécanisme antioxydant de ces substances naturelles est difficile à appréhender. La régulation de l'action du facteur transcriptionnel Nrf2 qui régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans l'activité antioxydante intracellulaire est une hypothèse intéressante. Il est actuellement considéré comme un gène suppresseur de tumeur qui pourrait être ciblé dans la prévention des cancers [19]. La régulation de l'activité de Nrf2 passe par les voies de la phosphorylation (MAPK, PI3K, PKC), et des antioxydants de synthèse ont un potentiel antitumoral via les mêmes voies.

Des molécules primitivement ciblées sur un mécanisme biologique peuvent agir sur d'autres cibles

Les drogues préventives prévues pour agir sur un agent principal peuvent aussi agir sur des molécules impliquées dans une voie de transduction ou un réseau métabolique. Ainsi, un ciblage sur COX-2 visant à inhiber la voie de l'inflammation va aussi diminuer l'expression de l'aromatase dans certains tissus et abaisser ainsi la prolifération induite par les œstrogènes par le biais de la suppression de l'induction de l'aromatase médiée par les prostaglandines [20]. Aussi, dans le cadre d'une prévention du cancer du sein, l'utilisation d'AINS avec un inhibiteur de l'aromatase peut amener à diminuer les doses d'inhibiteur de l'aromatase et améliorer ainsi leur tolérance. Dans les cellules cancéreuses, comme dans toute cellule régulée par les œstrogènes, l'expression de la télomérase peut être régulée par le récepteur alpha des œstrogènes (REα), comme dans celles de la prostate [21]. La télomérase peut

donc être considérée comme une cible secondaire des molécules agissant sur les récepteurs des œstrogènes. Il est vraisemblable que l'activation de l'expression du RE β entraîne une diminution de l'expression de la télomérase, contrairement à l'activation du RE α [22].

L'existence de cibles secondaires à une thérapie ciblée peut amener à proposer des associations de ciblage thérapeutique

Nous avons présenté ci-dessus l'éventuelle association d'AINS avec les inhibiteurs de l'aromatase. Il existe un autre exemple de l'association d'un blocage de deux voies métaboliques différentes : l'association d'EGFR ou de Her1 avec COX. L'activation de Her1 entraîne une prolifération cellulaire (l'angiogenèse) et une invasion des tissus voisins qui peuvent stimuler la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2). Par ailleurs, l'inflammation activée par l'invasion entraîne la production de cytokines qui active la voie de l'Her1, ainsi que d'autres voies de transduction du signal. Leurs impacts sur la prolifération sont donc partiellement communs (à la fois synergiques et indépendants), suggérant qu'une association de drogues inhibant ces deux voies métaboliques peut apporter un supplément d'efficacité sur la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses. Des études précliniques ont aussi démontré l'intérêt d'autres associations, telles que celle d'un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) avec un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase ou celle de l'inhibition d'IGF1 avec mTOR.

Aspects spécifiques de la chimioprévention du cancer du sein

Du fait de leur risque accru de développer un cancer du sein invasif, les femmes avec une histologie anormale (hyperplasie canalaire avec atypies cellulaires, carcinome lobulaire ou canalaire in situ, formes familiales de cancers du sein par mutation de *BRCA1* et *BRCA2*) sont candidates à une chimioprévention. Il est possible qu'il existe d'autres marqueurs génétiques du risque de cancer du sein : ce sont des gènes dits "de susceptibilité", à faible pénétrance, dont les associations augmentent le risque de cancer [23]. Leur recherche pourrait permettre de déterminer des groupes de femmes avec des risques définis de cancer du sein. Les marqueurs biologiques d'intérêt dans les indications de prévention du cancer du sein sont les altérations nucléaires, celles de l'angiogenèse, ainsi que l'expression accrue des REs, du récepteur de l'acide rétinolique, qui sont nécessaires pour des réponses à une prévention ciblée. Les protéines, qui permettent un contrôle d'aval des voies métaboliques ciblées (ex. : récepteur de la progestérone), les oncogènes et les gènes suppresseurs dont l'expression est modifiée par la chimioprévention (Her2, IGF-1, TGF- β ...) sont aussi considérés comme des marqueurs biologiques utiles. Des marqueurs de l'instabilité génétique comme les altérations des microsatellites ou la méthylation de l'ADN peuvent également être utiles.

Ciblages œstrogéniques

Les œstrogènes jouent un rôle majeur dans la cancérogenèse mammaire, et la modulation de leur activité reste la cible principale de la chimioprévention anticancéreuse mammaire. C'est à ce niveau que les connaissances sont les plus avancées.

Les SERM

Les SERM ont été les premières molécules à être utilisées dans les essais de prévention du cancer du sein [24-26]. Plusieurs milliers de patientes à risque élevé de cancer (indice de Gail > 1,60 ; formes familiales...) ont été mises sous tamoxifène versus placebo pendant 5 ans. Le tamoxifène diminue le risque d'ostéoporose chez la femme ménopausée sans aggraver le risque cardio-vasculaire. Initialement, une seule étude avait montré un effet préventif significatif du tamoxifène (RR = 0,49), mais les effets secondaires (bouffées de chaleur, augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre, augmentation du risque de thrombophlébites) ont limité son utilisation dans cette indication. La publication récente du suivi de ces patientes durant les 5 années après l'arrêt du tamoxifène a montré la persistance d'un effet protecteur sur l'incidence des cancers du sein RE+ avec disparition des effets secondaires dans les trois études [27-29] et a relancé l'intérêt de cette perspective de prévention. Dans la même famille de molécules modulant les effets du RE, le raloxifène semble avoir une efficacité équivalente au tamoxifène (STAR), mais avec une absence d'effet délétère sur l'endomètre [30]. Ces deux produits ont fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication de prévention des cancers du sein aux États-Unis. L'arzofoxifène, qui est un dérivé du raloxifène, a montré une activité antitumorale dans des études préliminaires chez les femmes ayant un cancer du sein métastaté [31]. Une première étude de chimioprévention comparée à un groupe contrôle n'a pas montré de différence d'incidence, mais il s'agissait d'une petite série de 76 femmes postménopausées [32]. D'autres SERM tels que le lazofoxifène et le bazedoxifène, étudiés pour la prévention de l'ostéoporose, pourraient aussi avoir un intérêt dans le développement de la chimioprévention du cancer du sein [33, 34].

Les anti-aromatases

Les anti-aromatases de troisième génération ont montré une très bonne efficacité dans le traitement adjuvant des cancers du sein et une importante réduction du taux de cancer du sein controlatéral par rapport à celui des femmes sous traitement adjuvant par tamoxifène [35]. Cette notion a justifié le développement d'essais de prévention par les anti-aromatases. L'étude MAP3 de l'Institut national du cancer du Canada [36], en cours de réalisation, compare exemestane et placebo chez 4 560 femmes postménopausées âgées de 35 ans ou plus et qui ont un risque élevé de cancer du sein. Le risque élevé était défini comme un âge de plus de 60 ans ou un index de Gail supérieur à 1,65 ou une biopsie anormale (hyperplasie atypique lobulaire ou canalaire, lobulaire in situ) ou un diagnostic de carcinome canalaire in

situ traité par mastectomie. L'International Breast Cancer Intervention II Trial (IBIS-2) [37], démarré en 2003, a inclus 6 000 femmes ménopausées à risque élevé de cancer et compare anastrozole et placebo.

Les enzymes du métabolisme oxydatif des œstrogènes [38]

Ce métabolisme s'effectue en deux phases. La phase 1 du métabolisme oxydatif de E1 et de E2 est catalysé par plusieurs cytochromes P450 (CYT P450) et vont les transformer en 2-hydroxy-catécholœstrogènes (cytochrome P-450 1A1, 1A2 et 3A) ou en 4-hydroxy-catécholœstrogènes (cytochrome P-450 1B1), qui peuvent être directement carcinogènes, se transformant en quinones qui se lient de façon covalente à l'ADN. Le cytochrome P-450 1B1 est constitutivement exprimé dans le sein. La phase 2 de détoxification consiste en la méthylation des catécholœstrogènes catalysée par la catéchol-O-méthyltransférase et de la sulfoconjugaison des œstrogènes semi-quinones et quinones par la glutathion sulfotransférase. De plus, pour prévenir le métabolisme des catécholœstrogènes en quinones, le 2-méthoxy-catéchol peut être un métabolite protecteur. Il a été démontré que certains polymorphismes des gènes produisant les enzymes qui inactivent les catécholœstrogènes diminuaient leur dégradation et aggravaient le risque de cancer du sein par l'augmentation du risque de formation d'adduits sur l'ADN. Agir sur ces enzymes pourrait être une excellente voie de prévention encore non explorée, d'autant qu'un certain nombre de xénoœstrogènes qui seraient cancérogènes ont les mêmes voies de détoxification.

Ciblage des récepteurs de facteurs de croissance

La voie des récepteurs nucléaires n'est pas toujours la voie métabolique principale adoptée par la cellule cancéreuse mammaire pour proliférer. La voie des facteurs de croissance, et plus spécifiquement celles des Her (notamment Her1/EGF-R et Her2/erbB2) et celle des récepteurs de l'IGF1, sont préférentielles dans un certain nombre de tumeurs. Des essais d'inhibition du récepteur de l'EGF (Her1) par le gefitinib (ZD1839) chez la souris nue dans laquelle on a implanté du tissu mammaire humain provenant de lésions de carcinomes canaux in situ ont montré une diminution de la prolifération épithéliale ainsi qu'une augmentation de l'apoptose [39]. Un essai en double aveugle, randomisé, d'un traitement court de gefitinib chez des patientes présentant un carcinome canalaire in situ (DCIS) entre la biopsie diagnostique et le traitement chirurgical, amène une diminution de l'expression du Ki-67 chez 47 % des patientes et une diminution de plus de 10 % de l'activité MAP-Kinase chez 54 % d'entre elles [40]. Des résultats équivalents ont été retrouvés avec l'erlotinib (Tarceva®), un autre inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR qui montre une diminution de la voie des MAP-kinase, mais pas celle d'AKT. Cependant, en cas de tumeur RE+, les antityrosines kinases dirigés contre Her1 ne paraissent pas apporter un supplément de réponse à celle des anti-aromatases [41], de même que dans les tumeurs RE+ et Her2+ [42]. Leur association à une chimiothérapie n'est pas plus bénéfique [43]. Une particularité de ce type de thérapie ciblée est que, lorsque

l'EGFR (Her1) est inhibé, il peut libérer Her2 qui s'était hétérodimérisé avec lui, qui peut alors s'hétérodimériser avec les autres membres de la famille Her (Her3 et Her4) et induire ainsi une résistance [44]. Dans le cadre d'une prévention, il serait peut-être plus intéressant de proposer une association avec l'Herceptin® (anti-Her2).

Ciblage de l'inflammation

La cyclo-oxygénase-2, qui synthétise les prostaglandines, est un bon marqueur de l'inflammation. Elle est surexprimée dans 40 % des cancers du sein et dans 60-80 % des cancers canaux in situ [45]. La Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort [46] a montré que la prise quotidienne d'aspirine était associée à une faible réduction (- 15 %) du risque de cancer, principalement au niveau colorectal, prostatique et mammaire. Au niveau du sein, cet effet protecteur ne paraît pas important. La prise quotidienne d'aspirine semble cependant permettre une certaine protection dans les cancers du sein RE+ et cet effet varie selon le grade tumoral [47].

L'association d'un traitement anti-inflammatoire avec des inhibiteurs d'autres voies métaboliques est en cours d'étude. In vivo, chez le rongeur, l'acide rétinoïque de même que COX-2 stimulent la prolifération cellulaire. Dans le cancer du sein, COX-2 est associé à une augmentation de l'expression de Her2 et de l'aromatase. Des études préliminaires ont montré l'efficacité de l'inhibition de ces deux voies métaboliques par l'association d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 (célécoxib) et d'un rétinoïde sélectif du récepteur rétinoïde X (le LGD1069) [48].

Vaccination

Moduler le système immunitaire afin qu'il reconnaisse et détruise les cellules cancéreuses est une alternative intéressante à la thérapie classique des cancers du sein [49]. Cette voie thérapeutique permettrait de neutraliser la résistance acquise ou innée des cellules cancéreuses aux thérapies classiques. L'immunothérapie passive telle que l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre une protéine surexprimée (MUC1, Her2...) [50], une protéine anormale produite par la cellule cancéreuse, ne traite qu'un sous-groupe de cellules tumorales exprimant le marqueur considéré et, finalement, diffère assez peu d'autres thérapies ciblées. L'immunothérapie active offre de multiples avantages, dont une très grande spécificité et une bonne tolérance. Ce type d'immunothérapie se heurte en pratique aux mécanismes de tolérance immunitaire des cellules cancéreuses et à la variété antigénique induite par l'instabilité génétique. Les vaccinations actuellement développées sont basées sur des vecteurs viraux ou bactériens recombinants qui incorporent des antigènes tumoraux. Ces antigènes peuvent être spécifiques ou non. Certaines vaccinations sont orientées vers des antigènes carbohydratés spécifiques de la tumeur. Une autre voie d'action consiste à activer directement les cellules T spécifiques de la tumeur, en vaccinant soit avec des cellules tumorales génétiquement modifiées pour exprimer des cytokines immunoactives, soit avec des cellules tumorales exprimant le *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), qui paraît être la cytokine la plus efficace pour stimuler

le recrutement des cellules présentant l'antigène (cellules dendritiques) [51]. Une autre voie, plus directe, consiste à produire des cellules dendritiques modifiées pour exprimer directement des antigènes tumoraux pertinents [52]. Actuellement, les essais cliniques sont effectués sur les cancers du sein évolués, en association ou non avec d'autres thérapies comme la chimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine...) [53] ou une thérapie ciblée (Herceptin®) plutôt qu'en prévention.

Les habitudes alimentaires

Les études épidémiologiques ont bien mis en évidence l'impact de la vie occidentale sur certains cancers, dont celui du sein. La relation avec les habitudes alimentaires s'est faite logiquement. Il est cependant très difficile d'établir un lien entre les nutriments et la cancérogenèse mammaire. Le rôle des phyto-œstrogènes a été longuement débattu : il en ressort que l'effet protecteur serait surtout important lors des périodes de fort développement (embryogenèse, puberté et grossesse). Ils agiraient principalement comme des modulateurs naturels des récepteurs des œstrogènes en se liant préférentiellement sur le RE β . Leur liaison aux REs est cependant très faible et il en faut probablement de grandes quantités pour obtenir un effet biologique patent. Ils ont été proposés comme alternative au traitement hormonal de la ménopause, mais les données actuelles sont insuffisantes pour confirmer leur réelle utilité [54]. Quant aux nutriments faisant davantage partie du régime alimentaire occidental, plusieurs études épidémiologiques sont en cours. La Women's Intervention Nutrition Study [55] démarrée en 1987 est un essai randomisé incluant 2 437 femmes âgées de 48 à 79 ans avec un cancer du sein à un stade précoce. L'objectif était de prouver que la réduction des graisses dans l'alimentation pouvait améliorer l'intervalle libre de récurrence et diminuer l'incidence de nouveau cancer du sein. Les résultats montrent que la réduction des graisses alimentaires a un impact sur le poids et diminue les récurrences. Il existe aussi une différence de résultat entre les tumeurs RE+ et les tumeurs RE-, suggérant que la voie de l'IGF-1 et de l'insuline pourrait être impliquée dans la cancérogenèse. La Women Healthy Eating and Living Study montre que les régimes riches en légumes, fruits et fibres et pauvres en graisses chez les femmes ayant eu un cancer du sein ne réduisent pas pour l'instant l'incidence de nouveau cancer ni la mortalité sur 7,3 ans [56]. Le risque chez les femmes ménopausées, dans l'état actuel des connaissances, n'est d'ailleurs pas associé à l'expression de gènes marqueurs de l'obésité.

Conclusion

La prévention du cancer du sein est devenue possible après la démonstration des études de prévention avec le tamoxifène et le raloxifène. La meilleure méthode n'est pas univoque et dépend probablement du phénotype des cellules cancéreuses préexistantes dans l'organisme de chaque femme. Si les œstrogènes semblent être la cible la plus logique et la plus efficace dans les stades très précoces de la cancérogenèse, elle

paraît insuffisante pour prévenir tous les cancers du sein. L'instabilité génétique, qui rend toute tumeur particulière à partir d'une certaine évolution, en est sans doute l'une des principales raisons. Elle amène probablement la tumeur à être polyclonale et à exploiter plusieurs voies métaboliques pour assurer sa croissance. Elle rend vraisemblablement illusoire la vaccinothérapie si elle est tardive et donne une certaine logique à une prévention associant le blocage de plusieurs cibles. Si la théorie du rôle des cellules souches s'avère exacte, c'est probablement à leur niveau qu'une prévention très efficace pourra se faire. La recherche du marqueur idéal qui pourrait servir de cible de thérapie préventive chez les femmes à risque constitue certainement l'une des voies les plus prometteuses pour progresser en efficacité. L'association d'une thérapie anti-œstrogénique et anti-facteur de croissance paraît cohérente comme voie de recherche, mais la tolérance d'un tel traitement reste actuellement très problématique.

Références bibliographiques

- [1] Kelloff GJ, Lippman SM, Dannenberg AJ et al. Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer – A plan to move forward. *Clin Cancer Res* 2006;12(12):3661-97 (review).
- [2] Troester M, Perou CM. Functional genomics for identifying surrogate endpoint markers in breast cancer chemoprevention. In: Kelloff GJ, Hawk ET, Sigman CC editors. *Cancer Chemoprevention. Vol. 2: Strategies for cancer chemoprevention*. Totowa (NJ) Human Press 2005:115-22.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70 (review).
- [4] Fox SB, Generali DG, Haris AL. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res* 2007;9(6):216 (review).
- [5] Lewis CE, Hughes R. Inflammation and breast cancer. Microenvironmental factors regulating macrophage function in breast tumours: hypoxia and angiopoietin-2. *Breast Cancer Res* 2007;9:209-12.
- [6] Oda S, Oda T, Nishi K et al. Macrophage migration inhibitory factor activates hypoxia-inducible factor in a p53-dependent manner. *PLoS ONE* 2008;3(5):e2215.
- [7] Auman JT, McLeod HL. Cancer pharmacogenomics: DNA genotyping and gene expression profiling to identify molecular determinants of chemosensitivity. *Drug Metab Rev* 2008;40(2):303-15.
- [8] Chen C, Krausz KW, Idle JR, Gonzalez FJ. Identification of novel toxicity-associated metabolites by metabolomics and mass isotopomer analysis of acetaminophen metabolism in wild-type and *Cyp2e1*-null mice. *J Biol Chem* 2008;283:4543-59.
- [9] Bosch TM. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in chemotherapy. *Methods Mol Biol* 2008;448:63-76 (review).
- [10] Ekhardt C, Doodeman VD, Rodenhuis S et al. Influence of polymorphisms of drug metabolizing enzymes (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, GSTA1, GSTP1, ALDH1A1 and ALDH3A1) on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxy-cyclophosphamide. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:515-23.
- [11] Jhawer M, Goel S, Wilson AJ et al. PIK3CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Cancer Res* 2008;68:1953-61.

- [12] Uchida A, Hirano S, Kitao H et al. Activation of downstream epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling provides gefitinib-resistance in cells carrying EGFR mutation. *Cancer Sci* 2007;98:357-63.
- [13] Majumder PK, Febbo PG, Bikoff R et al. mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1-dependent pathways. *Nat Med* 2004;10:594-601.
- [14] Nanda R. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) in the treatment of breast cancer: recent advances and future directions. *Rev Recent Clin Trials* 2007;2:111-6 (review).
- [15] Philip M, Rowley DA, Shreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004;14:433-9 (review).
- [16] Moss SF, Blaser MJ. Mechanisms of disease: inflammation and the origins of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:90-7.
- [17] Aggarwall BB. Nuclear factor- κ B, the enemy within. *Cancer Cell* 2004;6:203-8.
- [18] Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006;66:1234-40.
- [19] Colburn NH, Kensler TW. Targeting transcription factors for cancer prevention : the case of Nrf2. *Cancer Prev Res* 2008;1:153-5.
- [20] Chen D, Rejzestad S, Lin Z et al. Prostaglandin E(2) induces breast cancer related aromatase promoters via activation of p38 and c-Jun NH(2)-terminal kinase in adipose fibroblasts. *Cancer Res* 2007;67:8914-22.
- [21] Grasselli A, Nanni S, Colussi C et al. Estrogen receptor-alpha and endothelial nitric oxide synthase nuclear complex regulates transcription of human telomerase. *Circ Res* 2008;103:34-42.
- [22] Kondoh K, Tsuji N, Asanuma K et al. Inhibition of estrogen receptor beta-mediated human telomerase reverse transcriptase gene transcription via the suppression of mitogen-activated protein kinase signaling plays an important role in 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2)-induced apoptosis in cancer cells. *Exp Cell Res* 2007;313:3486-96.
- [23] Pharoah PDP, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenes, risk prediction and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:2796-2803.
- [24] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [25] 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.
- [26] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study*. *Lancet* 1998;352:93-7.
- [27] Cuzick J, Forbes JF, Sestak I et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer: 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:272-82.
- [28] Powles TJ, Ashley S, Tidy A et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:283-90.
- [29] Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:727-37.
- [30] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM. National surgical adjuvant breast and bowel project update: prevention trials and endocrine therapy of ductal carcinoma in situ. *Clin Cancer Res* 2003;9:495S-501S.

- [31] Deshmane V, Krishnamurthy S, Melemed AS et al. Phase III double-blind trial of arzoxifene compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4967-73.
- [32] Fabian CJ, Kimler BF, Anderson J et al. Breast cancer chemoprevention phase I evaluation of biomarker modulation by arzoxifene, a third generation selective estrogen receptor modulator. *Clin Cancer Res* 2004;10:5403-17.
- [33] McClung MR, Siris E, Cummings S et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. *Menopause* 2006;13:377-86.
- [34] Miller PD, Chines AA, Christiansen C et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-year results of a randomized, double-blind, placebo and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-35.
- [35] Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9 [Erratum in: *Lancet* 2002;360:1520].
- [36] Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP3 trial: an international breast cancer prevention trial. *Curr Oncol* 2007;14:89-96.
- [37] Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:1636-43.
- [38] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.
- [39] Chan KC, Knox WF, Gee JM et al. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition on epithelial proliferation in normal and premalignant breast. *Cancer Res* 2002;62:122-8.
- [40] Bundred NJ, Anderson EA, Gee J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of short-term effects of gefitinib (Iressa, ZD1839) on ductal carcinoma in situ [abstr.14]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:510.
- [41] Smith IE, Walsh G, Skene A et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3816-22.
- [42] Guix M, Granja N de M [????], Meszoely I et al. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:897-906.
- [43] Guarneri V, Frassoldati A, Ficarra G et al. Phase II, randomized trial of preoperative epirubicin-paclitaxel +/- gefitinib with biomarker evaluation in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:127-34.
- [44] Kong A, Calleja V, Leboucher P et al. Her-2 oncogenic function escapes EGFR tyrosine kinase inhibitors via activation of alternative Her receptors in breast cancer cells. *PLoS ONE* 2008;3:e2881.
- [45] Howe LR. Inflammation and breast cancer. *Cyclo-oxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. Breast Cancer Res* 2007;9(4):210 (review).
- [46] Girnun DL, Howe LR, Manne S et al. Meeting report: 6th Annual International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research. *Cancer Prev Res* 2008;1:146-9.
- [47] Gierach GL, Lacey JV, Schatskin A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Breast Cancer Res* 2008;10(2):R38.
- [48] Brown PH, Subbaramaiah K, Salmon AP et al. Combination chemoprevention of Her2/neu-induced breast cancer using a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a retinoid X receptor-selective retinoid. *Cancer Prev Res* 2008;1:208-14.
- [49] Finn OJ. Molecular origins of cancer: cancer immunology. *N Engl J Med* 2008;358:2704-15.
- [50] Holmes JP, Benavides LC, Gates JD et al. Results of the first phase I clinical trial of the novel II-key hybrid preventive Her-2/neu peptide (AE37) vaccine. *J Clin Oncol* 2008;26:3426-33.

- [51] Peoples GE, Holmes JP, Hueman MT et al. Combined clinical trial results of a Her2/neu (E75) vaccine for the prevention of recurrence in high-risk breast cancer patients: US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Clin Cancer Res* 2008;14:797-803.
- [52] Koido S, Tanaka Y, Tajiri H, Gong J. Generation and functional assessment of antigen-specific T cells stimulated by fusions of dendritic cells and allogeneic breast cancer cells. *Vaccine* 2007;25:2610-9.
- [53] Ibrahim NK, Murray JL. Clinical development of the STn-KLH vaccine (Theratope). *Clin Breast Cancer* 2003;3(Suppl 4):S139-43.
- [54] Song WO, Chun OK, Hwang I et al. Soy isoflavones as safe functional ingredients. *J Med Food* 2007;10:571-80 (review).
- [55] Blackburn GL, Wang KA. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:S878-81.
- [56] Rock CL, Ratt SW, Laughlin GA et al. Women's Healthy Eating and Living Study Group. Reproductive steroid hormones and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:614-20.