



Chimio-prévention : réalités et limites

Prévention médicamenteuse non hormonale dans le cancer du sein

No hormonal chemoprevention in breast cancer

Mots-clés : Cancer du sein – Prévention – Agent thérapeutique non hormonal.

Keywords: *Breast cancer – Prevention – No hormonal therapeutic agent.*

M. Campone*, **D. Berton-Rigaud***, **É. Bourbouloux***, **J.-S. Frenel***, **T. L'Haridon***,
S. Sadot*, **A. Zanetti***

En France, on estime à 49 000 le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein, soit une augmentation de 41 % entre 1990 et 2000. En 2003, ce cancer était responsable de 11 000 décès [1]. Grâce aux campagnes de dépistage (prévention secondaire) et aux progrès de la prise en charge adjuvante (chimiothérapie et hormonothérapie), le taux de mortalité est actuellement en baisse (– 7,5 % entre 1995 et 2002).

Il est possible d'améliorer ces résultats en instaurant une vraie politique de prévention primaire ; nous disposons en effet aujourd'hui de suffisamment de données scientifiques et d'arguments socio-économiques pour la mise en place d'une véritable chimio-prévention.

Sporn [2] définit la chimio-prévention comme l'utilisation d'un agent pharmacologique naturel ou synthétique qui inhibe ou *reverse* le processus de cancérogenèse. Le tamoxifène (TAM) est le premier agent qui répond à cette définition. Il a obtenu une extension de son AMM par la FDA en 1999 dans la prévention du cancer du sein. Les essais cliniques de prévention démontrent que le TAM diminue l'incidence du cancer du sein RE+ de 48 %, sans toutefois réduire l'incidence des cancers du sein RE [3].

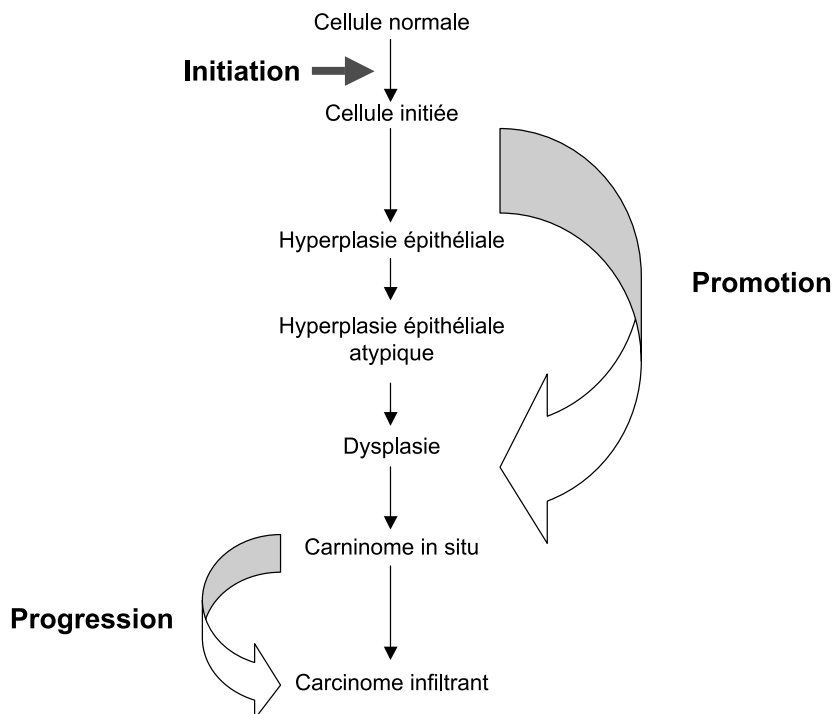
* Institut régional du cancer Nantes-Atlantique, centre René-Gauducheau, Inserm U892, Nantes.

Les défis des années à venir seront de développer de nouveaux agents thérapeutiques pour prévenir les cancers du sein RE- et améliorer la réduction de l'incidence des cancers du sein RE+. Sur la base de nos connaissances actuelles en cancérogenèse mammaire, nous allons identifier de nouvelles cibles thérapeutiques de chimioprévention en excluant les agents hormonaux. Nous verrons que nous disposons pour certaines cibles de données précliniques, épidémiologiques et cliniques. Nous constaterons cependant que nous ne sommes qu'au tout début d'une aventure scientifique passionnante et prometteuse.

Identification des cibles thérapeutiques potentielles

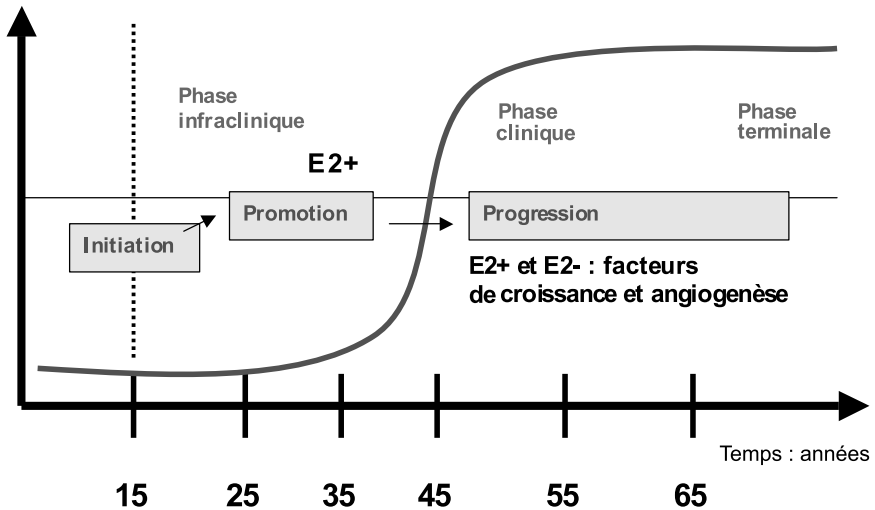
La carcinogenèse épithéliale se définit classiquement comme un processus multi-étapes (*figure 1*), permettant l'acquisition par une cellule normale d'un phénotype malin (carcinome in situ, carcinome infiltrant), en passant par des étapes intermédiaires (lésions d'hyperplasie et de dysplasie). Ces étapes comprennent une phase dite "d'initiation", puis une phase de promotion, et enfin, une phase de progression [4]. L'initiation est un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de

FIGURE 1. Carcinogenèse : processus multi-étapes.



l'ADN est induite par le carcinogène (génotoxique). La promotion se définit comme la prolifération clonale des cellules initiées. Elle implique la dérégulation de mécanismes épigénétiques et aboutit à des lésions précancéreuses. Il s'agit d'un processus irréversible. La progression est liée à des mécanismes génétiques qui permettent la transition d'un phénotype précancéreux à un phénotype cancéreux. La phase de promotion est sous la dépendance des œstrogènes, tandis que la progression est dépendante des œstrogènes mais aussi d'autres facteurs (*figure 2*).

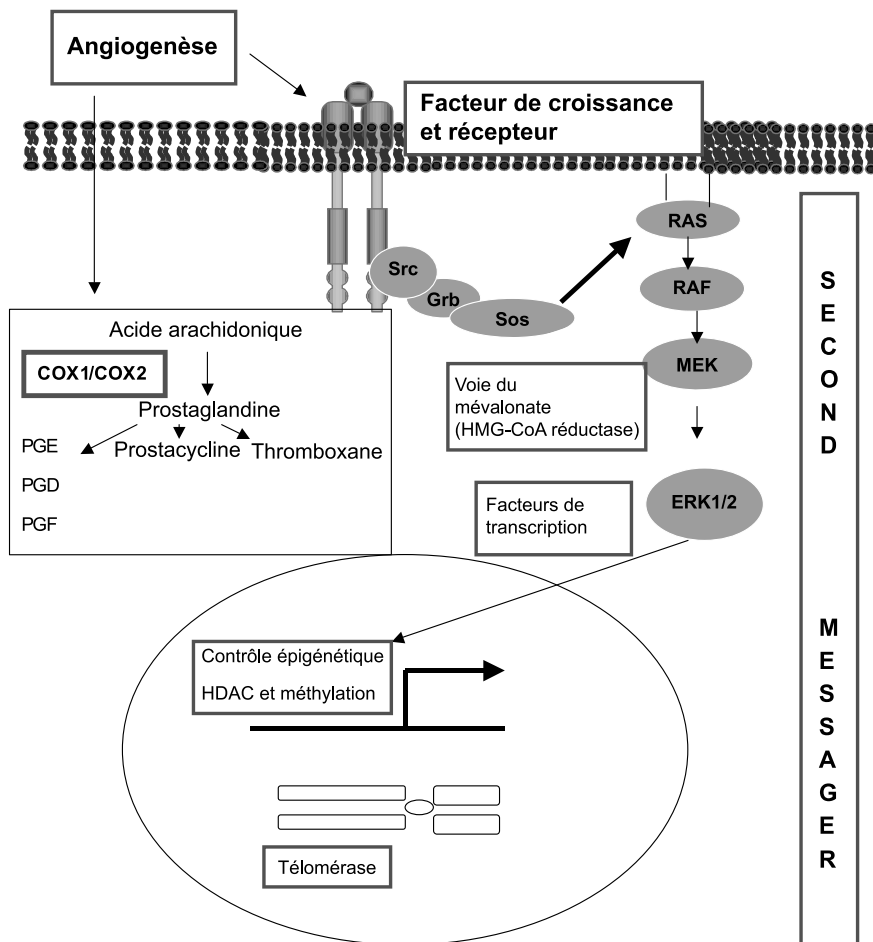
FIGURE 2. *Processus de carcinogenèse sous l'influence des facteurs de promotion et de progression au cours du temps.*



La réalité est beaucoup plus complexe : Sporn et Suh [5] définissent la carcinogenèse comme un processus englobant à la fois la cellule et son environnement. Elle implique des altérations génétiques somatiques classiques (mutation, amplification, délétion), mais aussi la dérégulation de mécanismes épigénétiques comme la méthylation de gènes ou l'acétylation d'histones.

Ces mécanismes aboutissent à l'activation des proto-oncogènes, à l'inactivation des antioncogènes, ainsi qu'à une perturbation de tous les acteurs de la cascade de transduction du signal, du complexe facteur de croissance/récepteur au second messager jusqu'aux facteurs de transcription. Nous pouvons alors identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour une éventuelle chimioprévention autre qu'hormonale (*figure 3*). Ces nouvelles cibles comportent des facteurs de transcription nucléaire, des protéines impliquées dans l'inflammation, dans le contrôle épigénétique ou dans la transduction du signal (*tableau, p. 274*). Il existe une thérapeutique potentielle pour chacune de ces cibles [6].

FIGURE 3. Les différentes cibles thérapeutiques dans le cadre de la chimioprévention.



L'ensemble du processus ne se réalise pas en quelques semaines mais sur des années. Le paramètre temps est un paramètre capital, qui doit diriger cette stratégie thérapeutique (*figure 4, p. 274*).

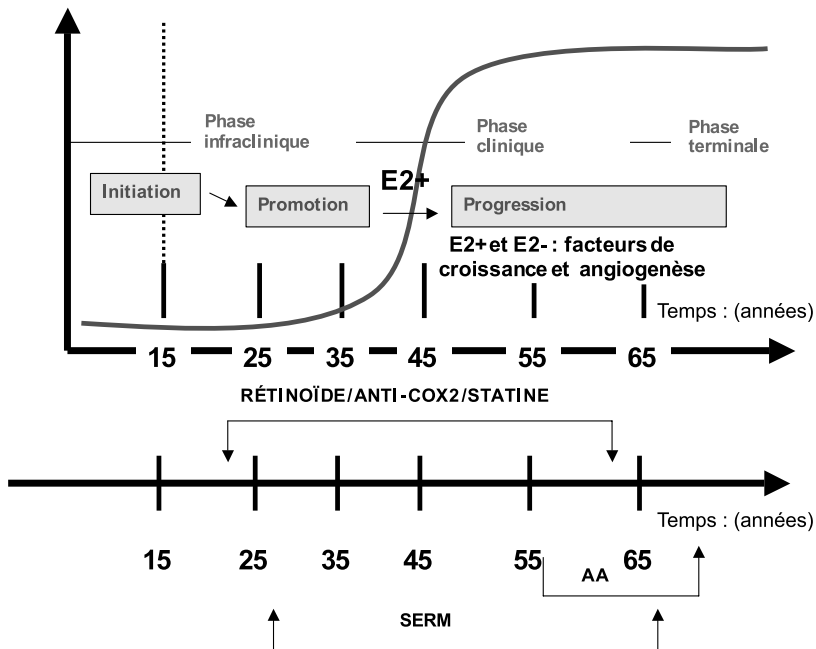
Les cibles thérapeutiques et leur agent pour lesquelles nous disposons de résultats : de la préclinique à la clinique

À la lumière des données de la littérature, les agents qui font l'objet de travaux dans le cadre de la chimioprévention sont les rétinoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (anti-Cox-2) et les statines.

TABLEAU. Cibles moléculaires et agents thérapeutiques (d'après ACCR Task Force).

Cibles moléculaires	Agents thérapeutiques
Inflammation / Oxydant <ul style="list-style-type: none"> • Cox 2 • EP1-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Cox 2, anti-Cox1 • ONO-8711
Facteurs de transcription / Contrôle épigénétique <ul style="list-style-type: none"> • Histone deacetylase • ER-α • ER-β • PARP-δ • RAR et RXR 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur des histones deacetylase • SERM, SERD • Resveratrol, Tas-108 • Rosiglitazone, pioglitazone, GW7845, CDDO, LGD100268 • Fenrétinide, 9-cis-retinoïde acide, Targretin[®], LGD 100268
Transduction du signal <ul style="list-style-type: none"> • HMGCoA réductase • IGF/IGFR • MAPK • TGF-β/SMAD • VEGF/VEGFR 	<ul style="list-style-type: none"> • Statines • Anti-IGF/IGFR • Anti-MAPK • CDDO • Anti-VEGF/VEGFR

FIGURE 4. Stratégie thérapeutique en fonction du temps.



Les rétinoïdes

Données précliniques

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A qui jouent un rôle capital dans les mécanismes de différenciation cellulaire [7, 8]. Ils interagissent avec leur récepteur au niveau des sites promoteurs des gènes cibles (RARE : *Retinoic-Acid-Responding Elements*). Quatre récepteurs aux rétinoïdes sont actuellement décrits : RAR α , RAR β , RAR δ et RXR. Les rétinoïdes sont capables de bloquer le facteur de transcription AP1 [9], impliqué dans les voies de prolifération et de différenciation cellulaire.

Dans les modèles *in vitro* et *in vivo*, le fenrétinide a démontré qu'il était un excellent agent de prévention. Cette molécule est capable d'inhiber la prolifération cellulaire de manière dépendante ou indépendante de la présence des récepteurs RAR [10]. Elle peut induire l'apoptose des cellules via la voie des sphingolipides et par la production de NO [11]. Elle est capable de diminuer l'activité des télomérases [12] ainsi que la sécrétion de l'IGF-1 [13].

Données cliniques

Veronesi et al. [14] ont rapporté la première étude avec le fenrétinide. Cette étude de phase III, multicentrique et prospective, randomisait l'absence de traitement à un traitement par fenrétinide à la dose 200 mg/jour pendant 5 ans (arrêt de 3 jours/mois). Elle a inclus 3 500 femmes présentant un cancer du sein (invasif ou *in situ*) de stade I, opérées et n'ayant pas reçu de traitement adjuvant. L'objectif primaire de cette étude était l'incidence du cancer du sein controlatéral, l'incidence de rechute homolatérale n'étant qu'un objectif secondaire.

Avec un recul médian de 97 mois et 2 867 femmes évaluables, il n'a pas été démontré de différence entre le bras surveillance et le bras traitement. Cependant, en stratifiant selon le statut ménopausique (stratification postprotocole), il existait une tendance en faveur du bras traitement par fenrétinide en termes de diminution de l'incidence du cancer controlatéral (HR : 0,66 ; IC₉₅ : 0,41-1,07) et de rechute homolatérale (HR : 0,65 ; IC₉₅ : 0,46-0,92). Cette tendance est confirmée avec un recul médian de 14,6 ans [15].

Il semblerait que le bénéfice en préménopause serait lié à une diminution d'IGF-1 plasmatique chez les femmes traitées par le fenrétinide [16].

En termes d'effets secondaires, les auteurs rapportent des troubles d'adaptation au noir dans 15,4 % des cas, des troubles dermatologiques dans 16,3 % des cas (sécheresse cutanée, prurit, urticaire) ainsi que des troubles oculaires (sécheresse cutanée, conjonctivite) dans 8,3 % des cas.

Une étude clinique a été conduite en association avec le tamoxifène par le groupe de Milan chez des femmes non ménopausées présentant un risque de développer un cancer du sein selon le modèle de Gail. Il s'agissait d'une étude de phase II randomisée 2x2. Les patientes recevaient pendant 2 ans soit le fenrétinide

(200 mg/j), soit le TAM (5 mg/j), soit les deux ou un placebo, l'objectif principal étant la diminution d'IGF-1 plasmatique et la densité mammaire (mammographie). Decensi [17] a rapporté en 2004 les premiers résultats concernant les 235 patientes incluses. Il n'existe pas de différence en termes de rechute entre les différents bras de l'étude. Il rapporte une réduction de 15 % d'IGF-1 plasmatique dans le bras TAM et de 2 % dans le bras fenrétinide.

Actuellement, de nouveaux agents sont en cours d'évaluation comme l'alitréinoïde ou l'acide 9-cis-rétinoïde, capable de bloquer les récepteurs RAR et RXR [18].

Il semblerait que le bexarotène (Targretin®) soit le plus prometteur [19]. Le Targretin® a montré qu'il pouvait prévenir la survenue de cancer du sein RE+ comme RE- sur des modèles précliniques. Ce serait un très bon candidat en association avec les SERM.

Les anti-Cox2

Données précliniques

Les cyclo-oxygénases (Cox) sont des enzymes qui convertissent l'acide arachidonique en prostaglandine (PG). Les PG sont d'importants médiateurs de la transduction du signal, impliqués dans l'adhésion, la croissance et la différenciation cellulaire [20]. Il existe deux isoformes de Cox (Cox1 et Cox2), avec une distribution et des fonctions différentes. Cox2 est une enzyme dont l'expression est inductible dans un contexte inflammatoire sous la dépendance de cytokines et de facteurs de croissance.

Les données précliniques démontrent que Cox2 et les PG, notamment PGE2, sont impliquées tout au long des étapes de la carcinogenèse, depuis la promotion jusqu'à la progression, et par conséquent de la lésion préinvasive à la lésion infiltrative [21].

Des données précliniques démontrent que l'utilisation d'anti-Cox2 prévient la survenue du cancer du sein [22, 23].

Données épidémiologiques

De nombreuses études observationnelles ont été conduites (cas-témoins ou de cohorte) avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les résultats de ces études sont contradictoires, avec pour certaines un bénéfice des AINS en termes d'incidence du cancer, et pour d'autres un impact nul, voire délétère. Deux méta-analyses ont été conduites, l'une par Khuder en 2001, l'autre par Gonzalez-Perez en 2003. Khuder [24] a retenu 6 études de cohorte (14 à 2 414 patients inclus) et 8 études cas-contrôles (252 à 5 882 patients inclus). Il conclut que les AINS diminuent le risque de survenue de cancer du sein de 18 %. Gonzalez-Perez [25] a retenu 7 études de cohorte (7 489 à 344 350 patients inclus) et 9 études cas-contrôles (252 à 5 882 patients inclus). Il conclut que les AINS diminuent le risque de survenue de cancer du sein de 23 %.

Cette réduction de l'incidence du cancer du sein concernerait surtout les cancers RE+ [26]. Une des hypothèses serait que les Cox2 augmenteraient l'activité des aromatases : par conséquent, les anti-Cox2 réprimeraient cette activité. La durée optimale de prescription des anti-Cox n'est pas établie. Par ailleurs, il semblerait que tous les AINS n'ont pas le même effet protecteur : l'ibuprofène (anti-Cox1) ne diminuerait pas le risque de cancer du sein.

Au final, il existe suffisamment d'arguments pour mettre en place un essai thérapeutique de prévention prospectif en utilisant les nouveaux anti-Cox2 (célécoxib, valdécoxib, rofécoxib), tout en tenant compte des effets secondaires, notamment de l'augmentation du risque cardio-vasculaire.

Les statines

Données précliniques

Les statines sont des inhibiteurs synthétiques de HMG-CoA réductase. Cette enzyme est impliquée dans la synthèse du cholestérol. Les statines ont démontré leur efficacité dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. Elles possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires et antitumorales. Elles interviennent sur la voie du métabolisme du mévalonate. Cette voie permet la synthèse de dérivés isoprénoïdes (farnésyl-pyrophosphate, géranyl-pyrophosphate, géranyl-géranyl-pyrophosphate) indispensables à l'activation posttraductionnelle des protéines G (Ras, Rheb, Rho, Rac, Cdd42) impliquées dans la transduction du signal. Les propriétés antitumorales décrites pour les statines sont l'inhibition de la prolifération tumorale et l'activité proapoptotique [27].

Données épidémiologiques

Actuellement, nous disposons de résultats d'études épidémiologiques observationnelles (cas-témoins et de cohorte) et d'études randomisées. L'objectif principal de ces études était la prévention du risque cardio-vasculaire, et non l'impact sur l'incidence du cancer du sein (résultats rétrospectifs). Pour certaines études, les statines diminuaient l'incidence de cancer du sein ; pour d'autres, elles n'auraient aucun effet protecteur.

Bonovas et al. [28] ont publié en 2005 les résultats d'une méta-analyse ; les auteurs ont identifié 7 études randomisées et 9 études observationnelles. L'utilisation des statines ne permet pas une diminution de l'incidence de cancer du sein (incidence de 1,55 % dans le groupe contrôle et de 1,43 % dans le groupe traité). Les auteurs concluent par ailleurs qu'il faudrait conduire des études prospectives et que le délai d'observation n'est probablement pas suffisant.

L'étude observationnelle rapportée par Kumar [29] semble démontrer qu'il existe un effet de classe des statines : les statines lipophiles (simvastatine, lovastatine, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine) diminueraient l'incidence des cancers RE- par rapport aux statines non lipophiles (pravastatine).

Conclusion

Nous venons de voir que des progrès conséquents ont été réalisés dans la connaissance de la cancérogenèse. Ces connaissances nous ont permis d'identifier des cibles potentielles pour lesquelles nous disposons déjà de traitements spécifiques. À l'exception du fenrétinide, aucune étude prospective n'a été conduite en clinique. Un agent de prévention doit comporter certaines caractéristiques, notamment en termes de tolérance ("Primum non nocere"), ce qui est un frein à son utilisation en pratique courante. Il est urgent de développer des outils qui permettront de définir les femmes à risque qui devront bénéficier de ces thérapeutiques, mais aussi des outils d'évaluation. Il est aussi urgent de changer les mentalités de la communauté scientifique et de nos institutions, et de les convaincre qu'il vaut mieux prévenir que guérir.

Références bibliographiques

- [1] Remontet L, Buoni A, Velten M et al. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Réseau Francin, hôpitaux de Lyon, 2003:217.
- [2] Sporn MB. Approches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976;36:2699-702.
- [3] Cuzick J, Powles T, Veronesi et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention. *Lancet* 2033;361:296-300.
- [4] Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implication of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
- [5] Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nature Review Cancer* 2002;2:537-43.
- [6] AACR Task Force. Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarker for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer: a plan to move forward. *Clin Can Res* 2006;12:3661-97.
- [7] Spinella MJ, Dmitrovsky E. Aberrant retinoid signaling and breast cancer: the view from outside the nucleus. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92:438-40.
- [8] Simeone AM, Tari M. How retinoids regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2004;61:1475-84.
- [9] Chen TK, Smith LM, Gebhardt DK et al. Activation and inhibition of the AP-1 complex in human breast cancer cells. *Molecular Carcinogenesis* 1996;15:215-26.
- [10] Sheikh MS, Shao ZM, Li XS et al. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR)-mediated biological actions involve retinoid receptor-independent pathways in human breast carcinoma. *Carcinogenesis* 1995;16:2477-86.
- [11] Delia D, Aiello A, Meroni L et al. Role of antioxidants and intracellular free radicals in retinamide-induced cell death. *Carcinogenesis* 1997;18:943-8.
- [12] Bednarek A, Shilkaitis A, Green A et al. Suppression of cell proliferation and telomerase activity in 4-(hydroxyphenyl)retinamide-treated mammary tumours. *Carcinogenesis* 1999;20:879-83.
- [13] Favoni RE, de Cupis A, Bruno S et al. Modulation of the insulin-like growth factor-I system by N-(4-hydroxyphenyl) – retinamide in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 1998;77:2138-47.

- [14] Veronesi U, de Palo G, Marubini E et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:1847-56.
- [15] Veronesi U, Mariani L, Decensi A et al. Fifteen-year results of randomized phase II trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *An Oncol* 2006;17:1065-71.
- [16] Decensi A, Veronesi U, Miceli R et al. Relationships between plasma insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 and second breast cancer risk in a prevention trial of fenretinide. *Clinical Cancer Research* 2003;9:4722-9.
- [17] Decensi A, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A et al. A randomized 2x2 biomarker trial of low-dose tamoxifen and fenretinide in premenopausal women at-high risk for breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22:1001(Abstract 14S).
- [18] Levin AA, Sturzenbecker LJ, Kazmer S et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature* 1992;355:359-61.
- [19] Gottardis MM, Bischoff ED, Shirley MA et al. Chemoprevention of mammary carcinoma by LGD1069 (Targretin): an RXR-selective ligand. *Cancer Research* 1996;56:5566-70.
- [20] Bennett A. The production of prostanoids in 1986: human cancers and their implications for tumor progression. *Prog Lipid Res* 1986;25:539-42.
- [21] Boland GP, Butt IS, Prasad R et al. Cox-2 expression is associated with an aggressive phenotype in ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2004;90:423-9.
- [22] Abou-Issa HM, Alshafie GA, Seibert K et al. Dose-response effects of the Cox-2 inhibitor, celecoxib, on the chemoprevention of mammary carcinogenesis. *Anticancer Res* 2001;21:3425-32.
- [23] Arun B, Zhang H, Mirza NQ. Growth inhibition of breast cancer cells by celecoxib. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:234(Abstract).
- [24] Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:1188-92.
- [25] Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA, Lopez-Ridaura R. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2003; <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/3/28>.
- [26] Marsahall SF, Bernstein L, Anton-Culver H et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk by stage and hormone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:805-12.
- [27] Demierre MF, Higgins P, Gruber SB et al. Statins and cancer prévention. *Nature Review cancer* 2005;5:930-42.
- [28] Bonovas S, Filioysis K, Tsavaris N et al. Use of statins and breast cancer: a méta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol* 2005;26:8606-12.
- [29] Kumar AS, Benz CC, Shim V et al. Estrogen receptor-negative breast cancer is less likely to arise among lipophilic statin users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre* 2008;17(5):1028-33.