Chémoprévention du carcinome mammaire – Etat des connaissances 2001

H.-J. Senn[a, b], A. Glaus[a, b], B. Bolliger[a]

Introduction

Dans les pays occidentaux, le cancer du sein est l'affection tumorale maligne la plus fréquente chez la femme. Une femme sur dix à douze est atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie en Europe de l'Ouest, un nombre important de ces femmes l'est plus d'une fois, et cela de manière de plus en plus fréquente avant la ménopause. A côté d'influences hormonales et d'autres influences dues à l'environnement et à l'alimentation, des facteurs génétiques sont de plus en plus souvent considérés comme responsables de la genèse des carcinomes mammaires [1]. En Allemagne, le nombre de nouveaux cas est estimé à environ 40 000 par an, et il faut compter environ 17 000 cas de décès dus à des carcinomes mammaires chaque année. 3500 à 4000 femmes sont atteintes d'un cancer du sein chaque année en Suisse et en Autriche, et environ 1600 à 1700 en meurent, chiffres correspondant à environ 22% de tous les décès dus à des cancers dans les pays mentionnés.

Grâce à l'intensification de la détection précoce (prévention secondaire) et à des traitements médicamenteux complémentaires (prévention tertiaire, c'est-à-dire prophylaxie des récidives respectivement des métastases), les chances de survie des femmes atteintes se sont nettement améliorées au cours des 20 dernières années. Non seulement une réduction de la fréquence des récidives mais également une réelle diminution à long terme du taux de mortalité ont pu être observées dans de nombreuses études thérapeutiques prospectives [2, 3].

Limites de la prévention tertiaire du carcinome mammaire

Malgré tous les succès obtenus en matière de thérapeutique et de pronostic par cette «prévention tertiaire» (prophylaxie des récidives respectivement des métastases), le fait que l'amélioration des chances de survie exemptes de récidive ainsi que les chances globales de survie lors de carcinome mammaire opérable sont plutôt modestes, et ne peuvent en aucun cas être considérées à l'heure actuelle comme optimales, ne doit pas être méconnu [3]. Alors que la mortalité diminue, l'incidence du cancer du sein augmente dans de nombreux pays, en particulier en Extrême-Orient. Pour cette raison et de l'avis de nombreux experts, d'autres améliorations fondamentales des résultats des traitements du cancer du sein ne peuvent être attendus que de nouvelles stratégies thérapeutiques innovatrices et de la promotion accentuée des mesures préventives. C'est pourquoi des projets sont promus actuellement dans de nombreux pays, qui explorent non seulement la prévention secondaire (programmes de dépistage mammographiques) mais aussi la prévention primaire du cancer du sein, c'est-à-dire la prévention par voie médicamenteuse et hormonale de la formation d'un carcinome mammaire.

Que signifie «prévention primaire» des tumeurs malignes?

On entend par prévention primaire d'une part l'exclusion de facteurs de risque connus avant la déclaration de la maladie, et d'autre part l'utilisation précoce de substances chimiques respectivement biologiques (chémoprévention respectivement bioprévention) pour la prophylaxie de tumeurs malignes pendant la phase occulte de la formation des tumeurs, qui peut durer des années voire des décennies. On exploite en l'occurrence ce laps de temps et on essaye d'agir contre la genèse des carcinomes dans les stades précoces par l'utilisation de substances biologiques (naturelles) ou synthétiques (chimiques) [4].

Le recherche scientifique a déjà postulé entretemps des centaines de telles substances actives potentiellement chémopréventives contre les formes de tumeurs les plus diverses. Plus de 140 de ces substances sont actuellement testées dans des études précliniques et en partie cliniques, en particulier dans le cadre d'un programme de grande envergure du National Cancer Institut aux Etats-Unis [5]. Des essais cliniques destinés à éprouver l'efficacité posent des exigences particulièrement élevées aux testeurs et aux conditions d'examens, dans la mesure où ces substances potentiellement préventives des tumeurs doivent satisfaire des critères encore plus sévères que les médicaments chimiothérapeutiques des traitements de tumeurs manifestes et disséminées! De premiers succès de la chémoprévention des tumeurs ont pu être remportés à l'aide de rétinoïdes pour les tumeurs de la sphère ORL ainsi qu'à l'aide d'antirhumatismaux non-stéroidiens pour les groupes à risque de carcinomes du colon [4, 5].

[a] Centre de diagnostic et de prévention des tumeurs (ZeTuP) St. Gall
[b] Centre de coordination de l'école européenne d'oncologie/ Deutschsprachiges Programm (ESO-D), St. Gall

Correspondance:
Prof. Dr H.-J. Senn
Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention (ZeTuP)
Rorschacherstrasse 150
Case postale
CH-9006 St. Gall

hjsenn@sg.zetup.ch

Chémoprévention du carcinome mammaire

Parce que le cancer du sein est une maladie fréquente et qu'il présente une phase de croissance préclinique de plusieurs années, il constitue un modèle idéal pour l'étude de la chémoprévention clinique. Différents groupes de chercheurs cliniques (surtout aux Etats-Unis et au Japon) se sont concentré sur ce problème au cours de ces dernières années. Il est étonnant de constater à ce propos – à l'exception louable de l'Angleterre et de l'Italie – l'absence relative de recherche oncologique dans ce domaine dans la zone continentale de l'Europe, et en particulier aussi en Suisse.

Le fenrétinide est un rétinoïde synthétique, qui inhibe la formation de cancer du sein dans le modèle animal et renforce l'action anticarcinogène de l'antiœstrogénique synthétique Tamoxifène. L'Istituto Nazionale Tumori de Milan a lancé dès 1986 une étude prospective préventive et oncologique avec fenrétinide chez des femmes au stade précoce d'un cancer du sein opérable. Dans le groupe des femmes préménopausiques, on a décelé moins souvent des affections cancéreuses controlatérales du sein que chez les femmes sans traitement complémentaire. La différence est demeurée dépendant juste au dessous du seuil significatif, et fenrétrinide n'a pas montré jusqu'à présent d'influence sur les taux de survie exempte de récidive ou de survie globale [6].

A l'heure actuelle, le traitement à base de substances actives au niveau hormonal, qui cherche à bloquer l'action de l'œstrogène favorisant la prolifération sur le développement du cancer du sein semble plus prometteur que la prophylaxie à base de rétinoïdes. Une telle substance est le Tamoxifène (partiellement) antiœstrogénique, utilisé avec succès depuis 25 ans dans le traitement du cancer du sein métastasé. Il est en outre utilisé avec succès depuis plus de 20 ans dans la prophylaxie des récidives chez les patientes souffrant de carcinomes mammaires positifs aux récepteurs hormonaux. Plus de 33 000 femmes ont été traitées jusqu'à présent dans le cadre d'études contrôlées de post-traitements à base de Tamoxifène, tandis que depuis 1973, plus d'un million de femmes devraient avoir reçu Tamoxifène dans le monde entier [7]. En plus du fait que Tamoxifène empêche les récidives de cancer du sein et améliore la survie globale des femmes atteintes, il réduit également l'apparition de cancer du sein controlatéral. Tamoxifène a une action antiœstrogènique, dans la mesure où les récepteurs œstrogèniques dans les cellules sont bloqués par ce médicament. Les œstrogènes favorisant les cancers sont ainsi inhibés dans leur action et rendus «inoffensifs». Tamoxifène a en outre des effets indépendants des récepteurs œstrogéniques dans les tissus glandulaires, en inhibant aussi d'autres facteurs de prolifération. Parallèlement à ses propriétés antiœstrogéniques, Tamoxifène a aussi des propriétés partielles œstrogènes-positives et agit contre la formation de l'ostéoporose chez les femmes post-ménauposiques. On lui connaît en outre des effets favorables sur les lipides sanguins, il constitue pour cette raison, considéré non seulement du point de vue de la prévention oncologique mais également sous l'angle d'une prévention générale, une substance préventive à action polyvalente intéressante.

Mais Tamoxifène a aussi, à côté de ses effets positifs, des effets secondaires indésirables. Environ 20 à 30% de toutes les femmes mais surtout des femmes préménopausiques traitées, souffrent des suites du sevrage hormonal induit par médicaments, les femmes postménopausiques souffrent aussi d'un risque accru de complications thromboemboliques. L'effet secondaire potentiel le plus grave est en l'occurrence l'apparition accrue de cancer de l'endomètre sous prise de Tamoxifène de longue durée. Des contrôles sonographiques et cytologiques réguliers de l'utérus sont donc indiqués en cas de traitement de longue durée avec Tamoxifène. Des données d'études très récentes aux Etats-Unis montrent qu'il est ainsi possible d'empêcher dans une large mesure des carcinomes invasifs de l'endomètre de mauvais pronostic.

Etudes de chémoprévention du cancer du sein en cours chez des femmes à risque de carcinome mammaire

Quatre études de chémoprévention à base de Tamoxifène ont été lancées en tout depuis 1986 chez des femmes présentant un risque moyennement accru à très élevé de cancer du sein (tableau 1). Toutes les études explorent la valeur d'une thérapie au Tamoxifène par voie orale d'une durée de cinq ans chez des femmes (20 mg/jour) présentant un risque moyen à très élevé de cancer du sein en comparaison avec un groupe de contrôle traité par placebo. La première de ces études a débuté en 1986 au Royal Marsden Cancer Hospital à Londres/GB chez 2494 femmes. Le NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) aux Etats-Unis a démarré en 1992 une deuxième étude de chémoprévention du cancer du sein avec Tamoxifène, qui a recruté en tout 13 388 femmes en 3 ans malgré un important «feu roulant» journalistique. Au cours de la même année 1992, une troisième étude a commencé en Italie chez des femmes hystérectomisées présentant un risque accru de cancer du sein et

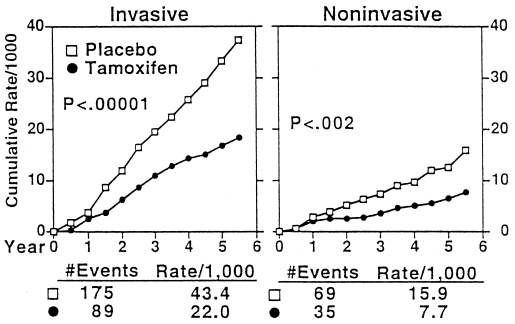

Figure 1.
Taux cumulatifs de cas de cancers du sein invasifs et non-invasifs après une durée moyenne d'observation de quatre ans dans le groupe de contrôle (Placebo, 6599 femmes) contre le groupe traité en chémoprévention (Tamoxifène, 6576 femmes) [8].

a recruté jusqu'à présent plus de 5000 femmes, comportant cependant un taux relativement élevé de femmes interrompant leur thérapie [9]. Alors que la phase de recrutement de ces trois premières études est terminée et que les premiers résultats intermédiaires sont disponibles, une quatrième étude est en cours, démarrée en 1993 au niveau international sous l'égide de l'Imperial Cancer Research Funds britannique: il s'agit de l'étude baptisée International Breast Cancer Intervention Study (dite étude IBIS), qui randomise encore, au moins au cours de ce printemps 2001, des femmes présentant un risque de cancer du sein [10]. Plus de 5000 femmes à risque ont été jusqu'à présent incluses dans cette étude, issues pour la plupart d'Angleterre et d'Australie, mais aussi de différents pays d'Europe continentale, dont jusqu'à présent environ 45 de Suisse, ce qui ne constitue pas vraiment un titre de gloire pour notre pays par ailleurs si actif du point de vue scientifique et oncologique!

Les raisons de cette retenue sont nombreuses. Dans le cadre de la médecine suisse, la prévention fait encore figure de parent pauvre, en pas seulement en oncologie, entre autre à cause des obstacles techniques en matière d'assurances rencontrés jusqu'ici. Nous déboursons près de 99% de nos dépenses de santé pour ce qu'il est convenu d'appeler des objectifs «curatifs» et de soins, et la «prévention clinique» conserve encore chez nous un aspect irréaliste. A cela s'ajoutent des peurs diverses issues des rangs des médecins, qui craignent que des femmes «en bonne santé» soient «neurotisées» respectivement rendues malades ou même qu'il leur soit nuit par des traitements chémopréventifs de longue durée. En se référant de manière unilatérale au principe fondamental plutôt obsolète du «primum nil nocere», les opposants à la prévention ne voient pas que le risque, pour les personnes-test à risque recrutables pour l'étude IBIS, d'être atteintes d'un cancer du sein au cours de leur vie (et dans le pire des cas d'en mourir), non seulement ne saurait être négligé, mais qu'il se situe au contraire à environ 30 à 50%. Toutefois, même du point de vue des supporters de la prévention, Tamoxifène ne constitue en aucun cas une réponse définitive au problème de la chémoprévention du carcinome mammaire, mais dans le meilleur des cas le début porteur d'espoir d'une nouvelle dimension de la pharmacothérapie oncologique. Des substances plus intéressantes du point de vue biologique et sans doute aussi moins génératrices d'effets secondaires indésirables du groupe des inhibiteurs des aromatases se trouvent déjà en phase de test préclinique et de clinique précoce pour cette indication.

Premières données issues d'études de chémoprévention du carcinome mammaire avec Tamoxifène

Alors que les résultats publiés en automne 1998 de l'étude de chémoprévention NSABP-P1 réalisée auprès de 13 000 femmes randomisées après 4 ans de durée moyenne de contrôle montrent une réduction très significative de l'incidence du cancer du sein de 49% dans le groupe Tamoxifène en comparaison avec le groupe placebo (fig. 1) [8], l'étude Royal-Marsden et l'étude italienne n'ont pas pu apporter jusqu'à présent la preuve d'un effet protecteur de Ta-

Tableau 1. Etudes de chémoprévention en cours ou terminées avec Tamoxifène (pendant 5 ans) chez des femmes présentant un risque de cancer du sein, en comparaison avec un groupe de contrôle sous placebo.

Etude américaine [8]	13 500 femmes	Données de 5 ans	Diminution du taux de cancers du sein de 49%! Taux de thromboembolies et de carcinomes de l'utérus plus élevés
Etude italienne [9]	env. 5000 femmes	Données de <3 ans	Pas de différence significative jusqu'à présent: trop tôt?
Préétude américaine [11]	env. 2000 femmes	Données de 5 ans	Pas de différences jusqu'à présent: sélections différentes de patientes?
International Breast Cancer Intervention Study [10]	env. 5400 femmes	Données de <4 ans	Etude encore en cours. Les données n'en sont pas encore dépouillées.

* Quelques rares cliniques de contrôle suisses, entre autre le Centre de diagnostic et de prévention des tumeurs de St-Gall, participent également activement à cette étude de chémoprévention importante.

moxifène sur la réduction de l'incidence des cancers du sein (fig. 1) [9, 11]. Différentes sélections de personnes-test respectivement de risques, une durée d'observation trop courte et un nombre trop restreint de femmes examinées respectivement atteintes d'un cancer du sein jusqu'à présent peuvent fournir une explication à l'absence actuelle de détection d'un effet favorable de Tamoxifène dans les deux études comparatives européennes. Malgré cet état des données pouvant prêter à confusion, la Food & Drug Administration (FDA) des Etats-Unis a admis fin 1998 le Tamoxifène antiœstrogènique pour la chémoprévention du carcinome mammaire chez les femmes à risque correspondantes, en se fondant sur les résultats provisoires de l'étude de chémoprévention NSABP-P1 et sous la pression publique de groupes de pression très influents également en dehors du cadre des études. Ceci à conduit à des protestations et des controverses internationales en partie assez vives. La décision de la FDA/USA semble peu judicieuse et prématurée du point de vue économique, dans la mesure où elle entrave d'une part la réalisation indispensable d'études de confirmation, et que d'autre part l'état actuel des données de l'étude NSABP-P1 ne permet en aucun cas de prouver que Tamoxifène permet d'abaisser non seulement l'incidence du cancer du sein mais également celle de la mortalité. Cette décision administrative trop précoce empêche par exemple aux Etats-Unis, pour des raisons juridiques, toute nouvelle reconduction d'un groupe de contrôle sans traitement respectivement sous placebo, de telle sorte que d'autres études démarrées entre-temps, et indépendamment des questions ouvertes soulevées plus haut, se voient contraintes d'opérer avec un groupe Tamoxifène comme groupe de contrôle.

Conclusion et appel

La chémoprévention antiœstrogène du carcinome mammaire chez les femmes à risque présentant une probabilité d'affection doublée voire plusieurs fois accrue a montré de premiers résultats positifs avec les données obtenues au cours de quatre années de l'étude NSABP-P1, sous la forme d'une réduction impressionnante de l'incidence des cancers du sein dans le groupe traité avec Tamoxifène. Ceci constitue un «jalon» d'importance et autorise l'espoir justifié de se trouver, avec la stratégie mise en œuvre, sur une voie couronnée de succès de la prévention primaire du cancer du sein. Comme dans la prévention tertiaire du carcinome mammaire (thérapie chémohormonale postopératoire associée), les progrès ne s'établiront que pas à pas par des études de chémoprévention minutieusement planifiées et concluantes. Il semble donc prématuré pour l'instant de traiter des femmes présentant un risque accru de cancer du sein en dehors du cadre d'études prospectives avec profil de risques clairement défini et plan de traitement avec des antiœstrogènes, qu'il s'agisse en l'occurrence du Tamoxifène bien connu (Nolvadex-R ou Tamoxifen-Farmos-R) ou de Raloxifène (Evista-R), encore trop peu testé pour cette indication, dont l'action possible de prévention du cancer du sein n'a pu être constatée jusqu'à présent qu'à titre de «résultat corollaire» dans une seule étude randomisée sur la prévention de l'ostéoporose [12].

La perspective porteuse d'espoir d'une prévention primaire du cancer du sein par médicaments fournit en définitive aussi un contrepoids de médecine conservatoire non négligeable à l'offre réactive actuelle de la mastectomie prophylactique bilatérale, par laquelle la mortalité due au cancer du sein pourrait être évitée à 90%, selon une étude américaine réalisée auprès de femmes à risque et publiée récemment [13]. Ces données, respectivement la voie drastique et mutilante qui y mène, ont été controversées, et ne devraient pas – malgré leur efficacité remarquable et pour des raisons psychologiques et sociales – devenir une mesure de prévention du cancer du sein très répandue dans l'espace européen. La voie pharmacologique et interniste de prévention chimique resp. biologique du carcinome mammaire constitue de ce point de vue et à notre avis une proposition de prévention plus psychologique et plus acceptable pour les femmes exposées présentant un risque accru de cancer du sein.

L'étude IBIS recrute encore à l'heure actuelle des personnes-test présentant pour des raisons familiales respectivement génétiques un risque accru de cancer du sein, qui peuvent être préparées de manière approfondie et minutieuse par des oncologues et des personnels soignants expérimentés en ce qui concerne le risque et le traitement de cinq ans dans le cadre de l'étude ainsi, qu'aux contrôles cliniques et mammographiques annuels, dans plusieurs centres de notre pays orientés sur la prévention [14]. Ces contrôles ont lieu dans la mesure du possible en collaboration avec les gynécologues et les médecins de famille jusque-là responsables des traitements, la charge considérable de travail documentaire étant assumée en l'occurrence par les centres participant à l'étude. Les personnes-test à risque correspondant aux critères sont intégrées à l'étude encore en cours de prévention du cancer du sein par Tamoxifène, ou dans l'une des études consécutives encore en attente sur la chémoprévention du cancer du sein, après une analyse approfondie de leur situation de risque.

Le groupe NSABP américain a commencé une autre étude de chémoprévention du cancer du

sein fin 1999, dans laquelle Tamoxifène est comparé dans le même groupe de risque avec le nouveau «SERM» (Selective Estrogen-Receptor-Modulator) **Raloxifène**, qui s'est également révélé efficace dans une étude de prévention de l'ostéoporose, l'étude dite MORE, à titre d'«effet secondaire» concernant la prévention du cancer du sein, mais peut-être avec moins d'effets secondaires indésirables au niveau de l'endomètre [15].

D'autres anti-hormones resp. substances inhibitices du facteur de croissance telles que les **bloquants des aromatases et les inhibiteurs de l'angiogénèse** sont actuellement en phase de préparation pour ces mêmes tests. On doit s'attendre à ce que la prophylaxie médicamenteuse primaire (c'est-à-dire la chémoprévention) de cette affection tumorale la plus fréquente chez les femmes occidentales avec composantes familiales ou génétiques aussi étendues connaisse en Europe également un développement significatif au cours des prochaines années.

Références

1 Hofmann W, Schlag PM, Scherneck S. Genetische Prädisposition beim Mammakarzinom. Onkologe 1998; 4:868-77.
2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.
3 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Nat Cancer Inst 1998;90:1601-8.
4 Hong WK, Sporn MS. Recent advances in chemoprevention of cancer. Science 1997;278:1073-7.
5 Kelloff GJ, Hawk ET, Karp IE. Progress in clinical chemoprevention. Seminars in Oncology 1997; 24:241-54.
6 Veronesi U, De Paolo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. J Nat Cancer Inst 1999;91:1847-56.
7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: Overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351:1451-67.
8 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1. J Nat Cancer Inst 1998;90:1371-88.
9 Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Roberston C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998;352:93-7.
10 Cuzick J. Continuation of the International Breast Cancer Intervention Studiy (IBIS). Eur J Cancer 1998;34: 1647-8.
11 Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998;352:98-101.
12 Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifen on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281:2189-97.
13 Hartmann L, Schaid D, Woods J, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999;340:77-84.
14 Senn HJ, Bolliger B, Glaus A. Primäre medikamentöse Brustkrebsverhütung: Stand 2000. Ars Medici 2000;90(25/26):1580-8.
15 Lippman SM, Lee JJ, Sabichi AL. Cancer chemoprevention: progress and promise. J Nat Cancer Inst 1998;90:1514-28.