



Le cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs
Cancer: recent evidence, innovative strategies, future promises
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés

Perspectives et limites de la chimioprévention en cancérologie

Anthony Gonçalves^{1,3}, Dominique Maraninchi^{1,2}

¹Département d'oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ;

²université de la Méditerranée, faculté de médecine, Marseille ;

³laboratoire de pharmacologie moléculaire, U119 Inserm, Marseille

En cancérologie, comme dans la plupart des disciplines médicales, l'intégration des stratégies de prévention représente une nécessité sanitaire urgente. Ainsi, en l'absence d'avancées majeures dans ce domaine, les données épidémiologiques et démographiques actuelles dans les pays développés laissent présager une augmentation massive du nombre de cancers dans la population, représentant une charge de plus en plus lourde pour l'ensemble du système de santé : ainsi, en France, si la situation actuelle se maintient, il n'est pas déraisonnable d'estimer que, dans les dix ans, près de 2 800 000 nouveaux cas seront diagnostiqués et environ un 1 500 000 personnes en mourront (autant que la première guerre mondiale).

Associée aux autres composantes de la prévention primaire des cancers (suppression de l'exposition aux carcinogènes connus, modifications des habitudes de vie, augmentation des mécanismes de défense de l'hôte), la chimioprévention représente à l'heure actuelle un champ d'investigation en plein développement, dont les premiers résultats sont largement prometteurs. Cette stratégie se définit comme l'utilisation d'agents spécifiques visant à prévenir, à interrompre ou à inverser le processus de carcinogénèse et donc à diminuer le développement des cancers [1].

Les spectaculaires avancées enregistrées ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des cancers laissent entrevoir le développement de nouveaux agents toujours plus spécifiques, ciblés sur les anomalies moléculaires critiques dans le développement du phénotype cancéreux, avec un index thérapeutique (ratio activité/toxicité) optimal.

Cependant, les progrès espérés dans ce type d'approche ne seront validés que par la réalisation d'essais cliniques qui restent difficiles à concevoir et à conduire, et par leur association étroite à des études biopathologiques incluant les nouveaux outils d'analyse moléculaire, dans un contexte largement multidisciplinaire où devront interagir biologistes, épidémiologistes, oncogénéticiens et cliniciens.



Anthony Gonçalves, Dominique Maraninchi

Tableau 1

Principaux agents étudiés en chimioprévention des cancers

Rétinoïdes
SERM (<i>selective estrogen receptor modulators</i>)
Inhibiteurs de COX-2
Modulateurs de LOX
Inhibiteurs de l'EGFR
Inhibiteurs de farnésyl transférase
Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase
Inhibiteurs du cycle cellulaire
Vaccination
Analogues de la vitamine D
Ciblage de p53 (thérapie génique)
Inhibiteurs des histones désacétylases
Inhibiteurs des métalloprotéases
Agents hormonaux
Oligo-éléments (sélénium...)

BASES THÉORIQUES ET MÉCANISMES D'ACTION DE LA CHIMIOPRÉVENTION EN CANCÉROLOGIE

Le concept de chimioprévention est basé sur le caractère progressif et en plusieurs étapes du processus de carcinogenèse. Ce dernier aboutit à une maladie chronique de longue durée, liée à l'altération cumulative de gènes régulateurs, notamment impliqués dans le processus de différenciation cellulaire et tissulaire, et qu'il serait possible d'inverser [2].

Les objectifs sont, au niveau cellulaire, la restauration d'une différenciation physiologique, au niveau tissulaire, la suppression des lésions précancéreuses, et, au niveau clinique, la réduction du nombre de cancers. Les moyens d'action comprennent essentiellement des stratégies utilisant des agents non cytotoxiques visant à réréguler les processus de croissance et de prolifération cellulaire, à réinduire l'état de différenciation physiologique, à s'opposer à l'expansion des clones dysplasiques et à activer l'apoptose de cellules théoriquement programmées pour mourir mais qui ont subi des mutations carcinogéniques aboutissant à une survie prolongée. Une autre approche théorique inclut l'utilisation d'agents s'opposant à l'activation métabolique des carcinogènes et/ou à leur liaison à l'ADN, visant à bloquer « l'initiation » du phénomène de carcinogenèse, avec évidemment une efficacité limitée lorsque les lésions génétiques sont déjà constituées.

De nombreux agents pharmacologiques font à l'heure actuelle l'objet d'intenses investigations dans le cadre de stratégies de chimioprévention (Tableau 1). Les plus prometteurs comprennent notamment : les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM pour *selective estrogen receptor modulators*), les inhibiteurs du



Chimio-prévention en cancérologie

métabolisme de l'acide arachidonique avec notamment les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), les modulateurs des lipo-oxygénases (LOX) et les modulateurs des PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), les agents rétinoïdes, la vitamine E et les analogues de la vitamine D, les inhibiteurs du cycle cellulaire, les inhibiteurs de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), les inhibiteurs de la voie des polyamines, (difluorométhylornithine), les inhibiteurs de farnésyl transférase, différents agents modulant la transduction du signal intracellulaire, les inhibiteurs des métalloprotéases, la vaccination, voire des oligo-éléments tels que le sélénium, etc.

Sur le plan clinique, trois stratégies peuvent être envisagées :

- la chimio-prévention primaire, qui consiste à prévenir l'apparition d'un cancer chez des sujets sains, éventuellement à risque identifié ;
- la chimio-prévention secondaire, qui concerne des patients présentant des lésions précancéreuses dont on veut empêcher la progression vers un cancer ;
- la chimio-prévention tertiaire, chez des patients en rémission d'un premier cancer et pour lesquels on veut prévenir l'apparition d'un nouveau cancer primitif.

PREMIERS RÉSULTATS DES STRATÉGIES DE CHIMIOPRÉVENTION EN CANCÉROLOGIE

Cancers de la sphère ORL

Les cancers ORL constituent un excellent modèle de chimio-prévention. En effet, ils présentent souvent un développement progressif avec constitution de lésions précancéreuses, éventuellement réversibles par des agents pharmacologiques (chimio-prévention secondaire). De plus, ils sont caractérisés chez des patients en rémission d'une première localisation cancéreuse par une grande fréquence de « seconde tumeur primitive » (environ 4 à 7 % par an), essentiellement liée au phénomène de « field cancerization », et potentiellement accessibles à des stratégies de chimio-prévention tertiaire. Les dérivés de l'acide rétinoïque – composés aux propriétés anti-prolifératives, pro-apoptotiques, anti-angiogéniques et différenciantes – ont été principalement explorés.

Ainsi, Hong et al. [3] ont rapporté les résultats d'un essai randomisé contre placebo évaluant le 13-cis acide rétinoïque (13-cis) dans le traitement des leucoplasies de la cavité buccale (lésions précancéreuses dont le risque évolutif vers un authentique cancer épidermoïde est évalué à 5–40 %). Le 13-cis induisait une réponse clinique dans 67 % des cas et une réversion de l'état dysplasique dans 54 % des cas contre 10 % dans le groupe témoin. Cependant, le traitement était associé à une toxicité substantielle et à un risque élevé de rechute précoce dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Dans un autre essai contrôlé, de faibles doses de 13-cis compatibles sur le plan de la toxicité avec une maintenance prolongée apparaissaient également efficaces [4]. Le bêta-carotène, la vitamine A et d'autres rétinoïdes comme



Anthony Gonçalves, Dominique Maraninchi

le 4-HPR (4-N-(4-hydroxyphényl) rétinamide) ont été également utilisés avec succès dans le traitement des lésions précancéreuses de la cavité buccale. En ce qui concerne la prévention des seconds cancers, un essai randomisé comparant le 13-cis acide rétinoïque contre placebo dans une population de patients en rémission d'un cancer épidermoïde de la sphère ORL, a démontré une réduction significative de la survenue de secondes localisations [5].

Pendant, pour la plupart de ces essais, une diminution de l'effet thérapeutique et préventif a été notée après l'arrêt du traitement, alors que la toxicité induite n'apparaissait pas négligeable. De nombreux essais sont actuellement en cours autour de stratégies plus ciblées, potentiellement moins toxiques et plus compatibles avec une administration prolongée.

Cancers du poumon

Le cancer du poumon a également été un champ d'investigation intense en chimioprévention, souvent ciblé sur des populations tabagiques ou exposées à des toxiques professionnels. La connaissance du processus de carcinogenèse pulmonaire induit notamment par la fumée, et très proche de celui décrit dans les cancers ORL (carcinogenèse en plusieurs étapes et « field cancerisation » très similaires) a permis d'initier de nombreux essais en situation de chimioprévention primaire, secondaire ou tertiaire, utilisant essentiellement les rétinoïdes, caroténoïdes, vitamine A et vitamine E, ainsi que des agents détoxifiants comme la N-acétyl-cystéine. À l'exception d'un essai de chimioprévention tertiaire utilisant de fortes doses de vitamine A chez des patients atteints de cancer du poumon localisé après chirurgie curative, où une diminution significative de la survenue d'un second cancer primitif était notée, les résultats se sont révélés décevants, voire inquiétants [6]. Ainsi, un essai scandinave de chimioprévention primaire sur près de 30 000 hommes fumeurs et utilisant une supplémentation nutritionnelle en bêta-carotène ou en alpha-tocophérol a montré une augmentation de l'incidence des cancers du poumon et de la mortalité globale dans le groupe recevant du bêta-carotène [7]. Ces résultats, confirmés par des études publiées de façon contemporaine, n'avaient pas été anticipés par des essais antérieurs centrés sur des populations différentes (essentiellement non tabagiques) et illustrent bien les difficultés du développement clinique des stratégies de chimioprévention.

Les essais se poursuivent à l'heure actuelle avec de nouvelles molécules ciblées telles que les inhibiteurs de l'EGFR, les inhibiteurs de farnésyl transférase et les inhibiteurs de COX-2.

Cancers du sein

Les approches de chimioprévention des cancers du sein ont principalement utilisé des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, dont le rôle majeur dans le processus de carcinogenèse mammaire est connu depuis de nombreuses années.

*Chimio-prévention en cancérologie***Tableau 2**

Chimio-prévention des cancers du sein par le tamoxifène : études cliniques randomisées positives

<i>Chimio-prévention</i>	<i>Essai [réf.]</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Critères de jugement</i>	<i>Réduction du risque</i>
Primaire	BCPT [10]	13 388	Cancers du sein invasifs Cancers du sein in situ	49 % 50 %
Secondaire (cancers in situ)	NSABP [9]	1 804	Cancers du sein invasifs Tous cancers du sein	43 % 37 %
Tertiaire	EBCTCG [8]	> 36 000	Cancers du sein controlatéraux	47 %

Ainsi, le tamoxifène, qui avait montré son efficacité dans le traitement adjuvant des cancers du sein exprimant des récepteurs hormonaux, en termes de prévention des rechutes, a également révélé un pouvoir préventif en situation primaire, secondaire et tertiaire (Tableau 2).

Dans une méta-analyse de 55 essais adjuvants utilisant le tamoxifène, ayant inclus plus de 36 000 patientes ayant présenté une tumeur localisée du sein exprimant des récepteurs hormonaux, le tamoxifène induisait une diminution de près de 50 % des cancers du sein controlatéraux (chimio-prévention tertiaire) [8]. De plus, une étude randomisée menée par le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-B24) et concernant des patientes ayant présenté un cancer canalaire in situ traité par chirurgie et radiothérapie a montré que le tamoxifène diminuait significativement le risque d'évolution vers un cancer invasif par rapport au placebo (chimio-prévention secondaire) [9]. Enfin, un véritable essai de chimio-prévention primaire chez des sujets à haut risque (basé sur l'âge, un antécédent de cancer lobulaire in situ ou un risque à cinq ans d'au moins 1,66 % selon le modèle de Gail) a comparé le tamoxifène contre placebo chez 13 175 patientes nord-américaines [10]. Le tamoxifène a réduit l'incidence des cancers du sein invasifs de 49 % (réduction de 69 % des cancers exprimant des récepteurs hormonaux mais pas d'effet sur les tumeurs RH négatives) et l'incidence des cancers non invasifs de 50 %. Cette réduction apparaissait significative pour tous les âges et pour tous les niveaux de risque. Sur le plan de la tolérance, il semblait exister une réduction de l'incidence globale des fractures ostéoporotiques, à la limite de la significativité statistique. Cependant, il était noté une augmentation de l'incidence d'effets indésirables tels que : cancer de l'endomètre, événements thromboemboliques veineux et accidents vasculaires cérébraux, cataracte. De plus, il n'était pas retrouvé de bénéfices à l'utilisation du tamoxifène en termes de survie globale.

Deux études similaires ont été conduites en Europe, sur des échantillons plus faibles et des populations différentes de l'essai américain, ne retrouvant pas d'effet

Anthony Gonçalves, Dominique Maraninchi

préventif significatif du tamoxifène [11, 12]. Cependant, une quatrième étude réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande confirmait les données du NSABP en termes de prévention des cancers du sein, mais rapportait une augmentation significative du nombre des décès dans le groupe tamoxifène, essentiellement en raison d'événements thromboemboliques postopératoires [13].

Si, globalement, ces études semblent confirmer les potentialités des manipulations hormonales à visée de chimioprévention, elles indiquent clairement la nécessité de développer des attitudes plus sélectives et potentiellement moins toxiques. De plus apparaissent également nécessaires des stratégies permettant de cibler le développement des tumeurs n'exprimant pas de réceptivité hormonale et qui échappent à l'effet du tamoxifène. À l'heure actuelle, d'autres SERM, comme le raloxifène, mais également d'autres manipulations hormonales telles que l'utilisation des antiaromatases ou des analogues de la LH-RH, sont en cours d'investigation. Les rétinoides et les inhibiteurs de COX-2 sont également étudiés.

Polypose adénomateuse familiale et cancers colorectaux

De nombreuses études précliniques et épidémiologiques ont montré le potentiel important des anti-inflammatoires non stéroïdiens en tant qu'agents de chimioprévention des cancers colorectaux. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont capables de diminuer l'incidence des cancers du côlon induits par des carcinogènes dans des modèles murins. De plus, selon plusieurs études épidémiologiques rétrospectives, ces composés semblent induire une diminution de l'incidence des adénomes colorectaux et de la mortalité par cancer colorectal. Dans une étude randomisée publiée récemment, l'aspirine a permis de réduire significativement l'incidence des adénomes colorectaux chez des patients aux antécédents de cancer colorectal [14]. Enfin, le sulindac, anti-inflammatoire non stéroïdien, a permis d'induire la régression de polypes adénomateux colorectaux chez des patients porteurs d'une polypose adénomateuse familiale (PAF), affection héréditaire liée à une mutation germinale du gène APC, et qui se traduit par la survenue de très nombreux polypes colorectaux avec un risque de cancérisation proche de 100 % [15].

Ces effets sont liés à la capacité qu'ont ces composés d'interagir avec le métabolisme de l'acide arachidonique, et notamment d'inhiber les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), et donc la formation des prostaglandines qui favorisent la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et qui ont un effet anti-apoptotique.

Le développement récent de composés inhibant spécifiquement COX-2 laisse entrevoir la possibilité d'agir sélectivement sur cette voie de la tumorigenèse tout en évitant les effets iatrogènes, notamment sur la muqueuse gastrique, liés au blocage non spécifique des COX. Ainsi, un inhibiteur spécifique de COX-2, le celecoxib, a montré dans une étude contrôlée contre placebo, chez des patients atteints de PAF, une réduction significative du nombre et de la taille des polypes colorectaux de près



Chimioprévention en cancérologie

de 30 %, sans iatrogénie notable, conduisant à son enregistrement dans cette indication par la Food and Drug Administration américaine et en Europe [16].

Cancers de prostate

Un essai publié très récemment a évalué le finastéride, un inhibiteur de la 5- α -réductase (enzyme impliquée dans la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, le principal androgène au niveau du tissu prostatique), contre placebo chez 18 882 hommes sains de plus de 54 ans. Ce médicament a démontré une réduction significative de 28 % de la prévalence du cancer de prostate, au prix d'une augmentation des effets indésirables au niveau de la fonction sexuelle et d'une augmentation « paradoxale » de la proportion des tumeurs de haut grade [17].

LIMITES ACTUELLES DES STRATÉGIES DE CHIMIOPRÉVENTION

Il existe à l'heure actuelle un certain nombre d'obstacles au développement clinique des stratégies de chimioprévention. La principale difficulté tient essentiellement aux spécificités des essais cliniques nécessaires à ce type d'approche, notamment en situation primaire. Ainsi, le « gold standard » actuel, permettant de valider une stratégie de chimioprévention primaire, reste une étude à grande échelle randomisée contre placebo, incluant plusieurs milliers de patients, suivis sur de nombreuses années, avec comme critère principal la diminution du nombre de cancers et la diminution de la mortalité par cancer. Ce type d'essai, coûteux en temps, en moyens et en patients, aux résultats incertains, se heurte à des difficultés majeures, notamment en termes de recrutement. Il est en effet important de souligner les aspects originaux de la situation de chimioprévention primaire, avec une évaluation du rapport bénéfice/risque extrêmement complexe lorsque l'on administre un agent biologiquement actif et donc potentiellement toxique à une population de sujets, certes à plus ou moins haut risque, mais toujours en bonne santé au moment du traitement. De plus, le nombre de patients incluables et évaluables dans ces études dépendra, au-delà de l'acceptabilité du concept de chimioprévention et de l'accord des patients vis-à-vis de la randomisation, du niveau de compliance à une thérapeutique nécessairement chronique et prolongée. À cet égard, les enquêtes d'acceptabilité réalisées dans ce domaine laissent présager un écart significatif entre le pourcentage de patients théoriquement concernés par une problématique de chimioprévention primaire et le pourcentage effectivement prêt à accepter l'ensemble des conditions requises par ce type d'étude.

La solution passe probablement par la réalisation préalable d'études en situation de prévention secondaire ou tertiaire (traitement de lésions précancéreuses et prévention des deuxièmes localisations primitives), permettant un recrutement plus facile de patients probablement plus motivés. Il convient également de mieux caractériser sur le plan préclinique les effets biologiques des agents candidats, de manière





Anthony Gonçalves, Dominique Maraninchi

Tableau 3

Caractéristiques attendues d'un agent potentiellement actif en chimioprévention des cancers

Ciblage d'anomalies moléculaires critiques pour le processus de carcinogénèse
Rationnel expérimental et mécanistique préclinique
Critères intermédiaires de jugement (<i>surrogate endpoints</i>) biologiques valides pour : <ul style="list-style-type: none">– sélection sur des critères moléculaires de la population à traiter– monitoring pharmacodynamique dans les études cliniques précoces
Pas ou peu d'effets indésirables sur d'autres systèmes (voire effets secondaires favorables)
Mode d'administration optimal pour une utilisation chronique (per os, local...)
Validation clinique précoce en chimioprévention tertiaire ou secondaire (diminution des deuxièmes localisations primitives, réversion des lésions précancéreuses)
Validation par de larges études randomisées en chimioprévention primaire

à mieux anticiper les effets iatrogènes potentiels mais aussi à identifier des cibles pharmacodynamiques et des biomarqueurs pouvant servir de critères intermédiaires de jugement (*surrogate markers*), limitant potentiellement la durée des études. Ces objectifs ne peuvent être atteints que par l'association des études cliniques à des études biopathologiques, utilisant la panoplie des technologies d'analyse moléculaire actuellement disponibles au niveau génomique, transcriptionnel et protéomique. De plus, des progrès sont nécessaires dans l'épidémiologie moléculaire des populations à traiter, de manière à sélectionner les groupes les plus à même de bénéficier d'interventions pharmacologiques préventives (Tableau 3).

CONCLUSION

Les stratégies de chimioprévention restent un terrain d'intenses investigations en cancérologie, qui devrait profiter des avancées majeures dans l'identification des déterminants moléculaires du phénotype cancéreux, avec notamment le développement de thérapeutiques ciblant de façon plus spécifique les principaux facteurs de la carcinogénèse. Cependant, ces progrès restent conditionnés par le dépassement des obstacles méthodologiques spécifiques à ce type d'approche, ce qui passe notamment par la mise au point d'essais thérapeutiques innovants, incluant une forte composante biopathologique et pharmacodynamique et ciblant des populations préalablement sélectionnées sur des critères moléculaires.



*Chimio-prévention en cancérologie***Références**

- 1 Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976 ; 36 : 2689-2702.
- 2 Waun KH, Sporn B. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997 ; 228 : 1073-1077.
- 3 Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, et al. 13-cis retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1501-1505.
- 4 Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, Weber RS, Lee JJ, Martin JW, et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 15-20.
- 5 Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 795-801.
- 6 Pastorino U, Infante M, Maioli M, Chiesa G, Buyse M, Firket P, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high dose vitamin A *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1216-1222.
- 7 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1029-1035.
- 8 EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998 ; 351 : 1451-1467.
- 9 Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. 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 : 400-418.
- 10 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, 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 : 1371-1388.
- 11 Powles TJ, Tillyer CR, Jones AL, Ashley SE, Treleaven J, Davey JB, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen-an update on the Royal Marsden Hospital pilot programme. *Eur J Cancer* 1990 ; 26 : 680-684.
- 12 Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P. Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002 ; 359 : 1122-1124.
- 13 Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I) : a randomised prevention trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 817-824.
- 14 Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1960-1968.
- 15 Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 891-899.
- 16 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1946-1952.
- 17 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 215-224.