

SFSPM 2023

08/11/2023

**Prévention - Dépistage : disparités
entre les pays
Hormono-prévention chez les
femmes à risque**

**Dr Florence Coussy
Département d'oncologie médicale Institut
Curie**



ENSEMBLE, PRENONS
LE CANCER DE VITESSE


institut
Curie

Conflits d'intérêt

Honoraria: Lilly, Novartis, Pfizer

Travel grants: Roche

Research funding to my institution: Novartis

Prévention du cancer du sein

1

Qui sont les femmes à risque?

2

Stratégies de prévention

3

Efficacité de l'hormono-prévention?

4

Disparités des AMM de l'hormono-prévention

5

En pratique

Prévention du cancer du sein: Critères de jugement

Ensemble des actions ayant pour objectif de réduire l'incidence du cancer du sein

- Diminution de l'**incidence** du cancer
- le **taux de mortalité** par cancer du sein, le **taux de mortalité globale**
- Balance **bénéfice risque des effets secondaires**
- Rapport **coût-efficacité** par année de vie sauvée et par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie.

Prevention pour qui? Facteurs de risque de cancer du sein

MODESTE RR<2	MODERE RR: 2-4	MAJEUR RR>4
Puberté précoce	Densité mammaire en post ménopause	Mutation BRCA
Ménopause tardive		Exposition radiation
Nulliparté		CCIS, CLIS, Atypie
Grossesse tardive	ATCD cancer du sein	
Contraception, THS	ATCD familiaux cancer du sein	
Obésité, OH, tabac		

Femmes à haut risque :

- ATCD personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire in situ
- ATCD personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ
- ATCD familiaux sans mutation prouvée avec risque élevé validé en consultation d'oncogénétique



Femmes à très haut risque :

- Altérations délétères des gènes BRCA1 et BRCA2 ou autres gènes plus rare
- ATCD familiaux sans altération délétère identifiée et risque très élevé validé en cs d'oncogénétique
- ATCD d'irradiation thoracique médicale à haute dose (maladie de Hodgkin)

Prévention pour qui? Calcul de score de risque

En population générale:

Modèle de **Gail** (Harvard, USA); Calculateur de risque du **BCSC** (Breast Cancer Surveillance Consortium, USA);
test **Mammo-Risk** (Modèle des plus proches voisins, V2 avec score polygénique)

Non recommandé par HAS en consultation de médecine générale ou gynécologique (HAS 2014)

En population à risque familial:

Modèle de **Tyrer-Cuzick** ; Modèle de **Claus** (risque génétique et non risque de cancer), modèle **Bodicea**

Score	Score de Gail: https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html	Modele de Tyrer Cuzick (IBIS): https://ibis-risk-calculator.magview.com/	Bodicea
Critères pris en compte	Age, race, Age des 1ere règles Age à la 1ere grossesse vivante Nombre d'ATCD familiaux de CS au 1er degré Nombre de biopsie mammaire Présence atypies sur biopsie	ATCD familiaux cancer sein/ovaire Prise en compte branche paternelle/âge au diagnostic des BC/ ATCD fam de cancer bilatéraux BRCA familial ATCD perso de CLIS ou atypie Age de la ménopause, BMI, HRT Densité mammographique, DMO	ATCD familiaux de cancer Présence de VP Origine ashkénaze Age aux premières règles, âge à la 1ere grossesse, parité, COP, THS, BMI, OH, taille Densité mammographie
Calcul de risque	Risque cancer sein à 5 ans et tout au long de la vie	Risque cancer sein à 10 ans et tout au long de la vie	Risque génétique et risque de cancer
Définition du risque	Risque $\geq 1.66\%$ à 5 ans	Risque $\geq 5\%$ à 10 ans ou $\geq 20\%$ au long court	

Stratégie de prévention

Modification du style de vie

Poids

Exercice

Alcool

Amélioration du dépistage

Iconographie mammaire

Autres méthodes de dépistage

Chimio-prevention

SERMs

Als

Autres

Prévention chirurgicale

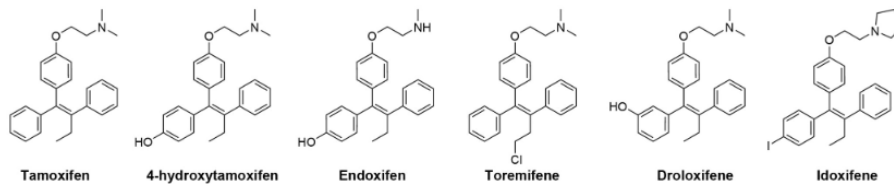
Mastectomie

Hormono-Prevention: comment?

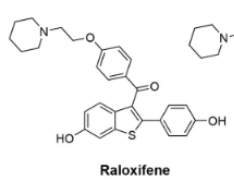
Voie des estrogènes

✓ SERM: tamoxifene et raloxifene (FDA approval)

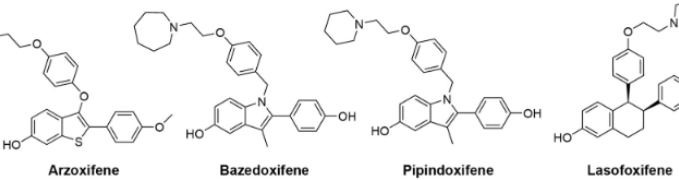
Triphenylethylene SERMs



Benzothiophene SERMs



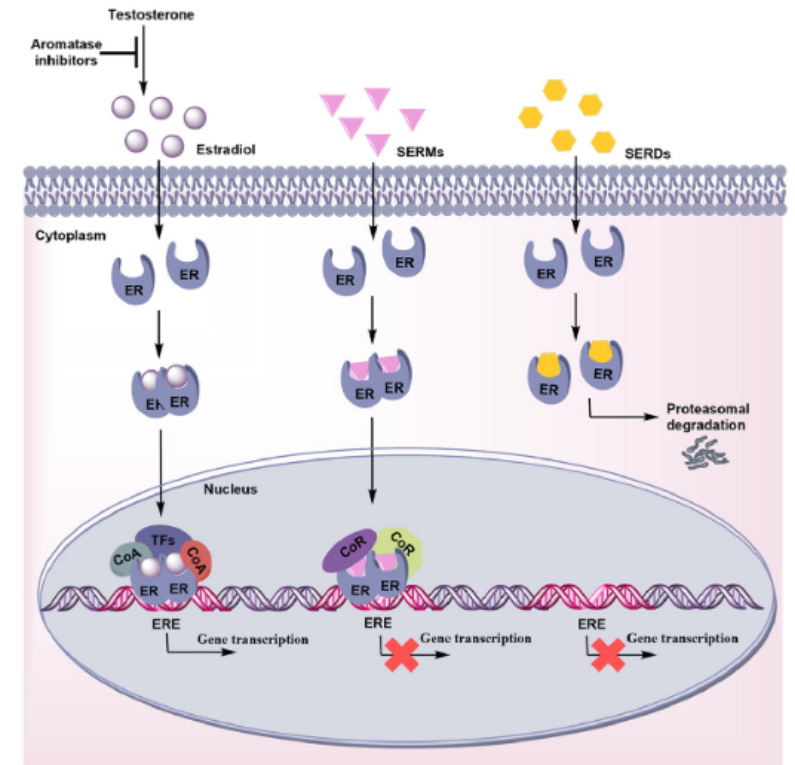
Indole and Tetrahydronaphthalene SERMs



Affinity for ER subtype	
Expression of ER subtype in target tissue	
Conformational changes and ER dimerization due to binding	
Tissue-specific co-regulator expression and binding affinity as a result of conformation and ER dimer	
Direct ERE binding or co-regulator directed binding	

<p>Antagonist</p> <p>Breast</p> <p>Tamoxifen – First ER antagonist for breast cancer treatment. Overall breast cancer reduced 16%–49%.¹⁴ ER-positive breast cancer reduced 31%–69%.¹⁴</p> <p>Toremifene – Similar efficacy and safety for breast cancer as tamoxifen.</p> <p>Droloxifene – Full ERα antagonist, 10–60x greater ER affinity than tamoxifen.¹⁴</p> <p>Idoxifene</p> <p>Raloxifene – No activity in tamoxifen resistant breast cancers,¹⁶ but effective at preventing breast cancer.¹⁶</p> <p>Arzoxifene – Less effective than tamoxifen for breast cancer.¹⁴</p> <p>Lasofoxifene – Overall reduction in all breast cancer (79%) and ER-positive breast cancer (81%).¹⁴</p> <p>Bazedoxifene – No activity on breast tissue.¹⁷</p>		<p>Agonist</p> <p>Breast</p> <p>Estrogen</p> <p>Uterus</p> <p>Estrogen – Induces endometrial cell growth,^{11,12} associated with endometrial cancer.¹¹</p> <p>Tamoxifen – Less effective than tamoxifen for breast cancer.¹⁴</p> <p>Toremifene – Minimal effects.</p> <p>Droloxifene – Minimal effects.</p> <p>Idoxifene – Limited agonistic activity.¹⁷</p> <p>Arzoxifene</p> <p>Bone</p> <p>Estrogen</p> <p>Tamoxifen – Partial agonism.</p> <p>Toremifene</p> <p>Droloxifene – Full ERα agonist.¹⁴</p> <p>Idoxifene – Similar to endogenous estrogen.^{14, 17}</p> <p>Raloxifene – Treatment of postmenopausal osteoporosis.¹⁸</p> <p>Arzoxifene – As effective as estrogen in anti-absorptive effects on bone.¹⁴</p> <p>Lasofoxifene – Reduction in non-vertebral (24%) and vertebral fractures (42%).¹⁹</p> <p>Bazedoxifene – Effective in preventing and treating osteoporosis.²⁰</p>
--	--	--

✓ Inhibiteur aromatase



Résultats SERM : Tamoxifène

Etude	Inclusion	Nombre de patientes	Intervention	Durée du traitement	Objectif 1er	Suivi median	Résultats
NSABP P1 (Fisher et al, 2005)	≥60 ans ou 35–59 ans et risque à 5 ans: BC ≥ 1.66% (score de Gail) ou ATCD CLIS ou atypie	13388	Tamoxifene 20mg vs placebo	5 ans	IBC	7 ans	↓ risque de cancer invasif de 43% (RR: 0.57, 95% CI: 0.46–0.70). 42,5/1000 (placebo) versus 24,8 cas /1000 (tamoxifene) Significatif que pour les cancers RH+
IBIS-I trial (Cuzick et al, 2015)	RRX2 de CS si âge 45–70 ans, RRX4 de CS si âge 40–44 ans, RRX10 de CS si âge 35–39 ans (Cuzick)	7154	Tamoxifene 20mg vs placebo	5 ans	IBC and DCIS	16 ans	↓ risque de cancer invasif et DCIS de 29% (HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.83, p < 0.0001)
Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial (Veronesi et al., 2007)	Toute femme ayant eu une hystérectomie	5408	Tamoxifene 20mg vs placebo	5 ans	IBC	11 ans	Pas de bénéfice dans la population globale Si haut risque (13%) : T>1.6 , au moins 1 ovaire intact, âge au 1ere règle <14 ans, pas de grossesse avant l'âge de 24 ans ↓ risque CSI de 76% (RR: 0.24, 95% CI: 0.10–0.59).
Royal Marsden trial (Powles et al., 2007)	1 ATCD de cancer du sein au 1 degré <50 ans ou bilatéral ou 2 ATCD fam ou 1 ATCD de biopsie benine+ 1 ATCD au 1 ^{er} degré	2471	Tamoxifene vs placebo	8 ans	IBC	13 ans	Pas de bénéfice sauf ↓ risque de CSI ER+ de 39% (HR: 0.61, 95% CI: 0.43–0.86, p = 0.005).

- Méthodes de sélection des patientes variables
- Compliance: 67-77% et arrêt prématuré de l'essai italien
- **Le tamoxifène ↓ le risque de cancer invasif chez les femmes à risque (pas en population général) : 32% (RR: 0.68 [0.62,0.76])** (Mocellin, Cochrane, 2019)
- **Cette ↓ de risque concerne les cancers du sein RH+**
- **Pas de bénéfice en SG**
- ↑ des toxicités sévères: RR: 1.28 (95% CI 1.12 to 1.47); cancer endomètre: RR: 2.26 (95% CI 1.52 to 3.38); thrombose: RR 2.10 (95% CI 1.14 to 3.89); Bdc...

Tamoxifène



- Approbation de la FDA: chez les femmes à haut risque

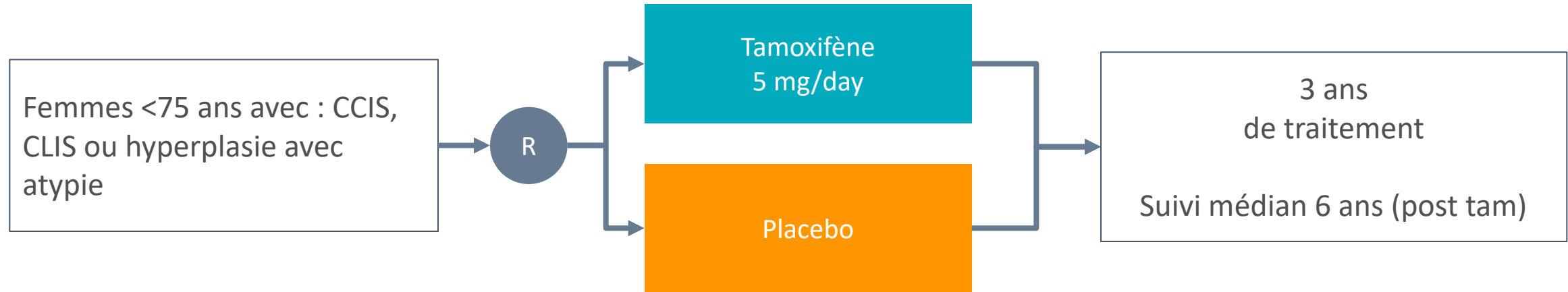


- Mais: effets secondaires limitants
 - Thrombo-embolique RR: 2.10 (95% CI 1.14 to 3.89)
 - Cancer endomètre RR: 2.26 (95% CI 1.52 to 3.38);
 - Bouffées de chaleur, perte vaginale RR: 1,5-3
 - Cataracte RR: 1,2



- Baisse de dose du tamoxifène: Baby TAM
- Autre SERM : Raloxifène

1. Baisse de dose du tamoxifène: Baby TAM



N:500

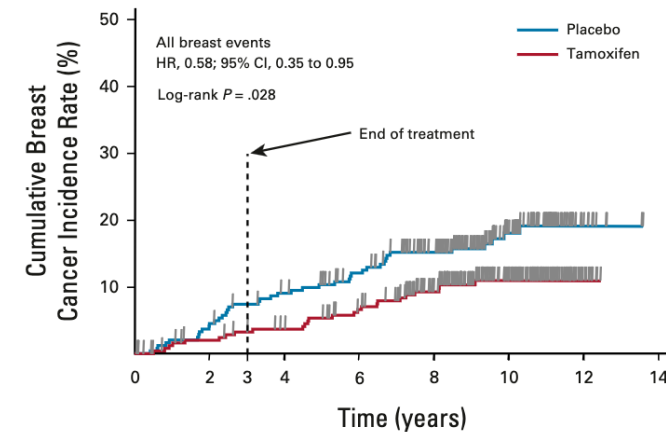
Résultats: ↓ significative des cancers du sein invasif ou DIS, RR: 0,58 (25 vs 41 cas)

Tolérance ++++: identique entre les 2 bras sauf pour BdC .

Adhésion : 65% (61% dans groupe placebo)

NCCN 2018: option: TAM 5mg après un CIS si intolérance ou non possibilité de prendre dose de tamoxifène de 20mg

cp de 5 mg n'existe pas: proposition 10 mg : 1j/2



2. Résultats autre SERM : Raloxifène

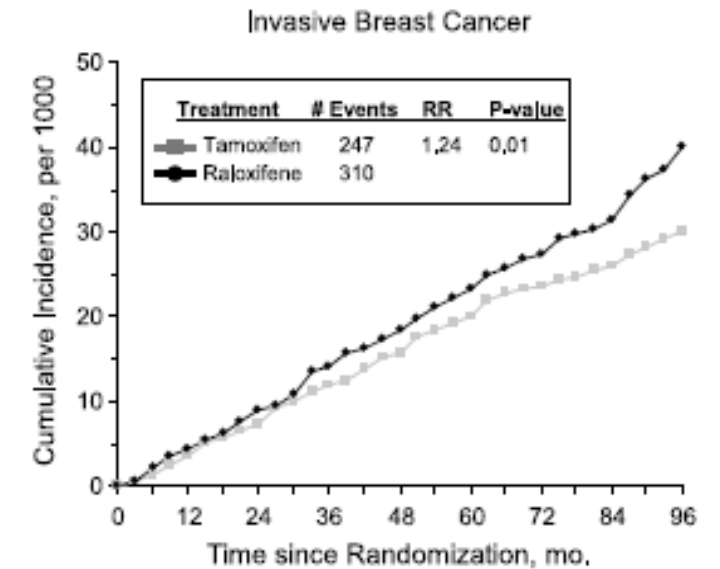
Etude	Inclusion	Nombre de patientes	Intervention	Durée du traitement	Objectif 1er	Suivi median	Résultats
MORE trial (Cummings et al., 1999)	Femmes ménopausées avec ostéoporose	7705	Raloxifene 120 m/j ou raloxifene 60 mg/j ou placebo	4 ans	Taux de fracture vertébrale Modification de la DMO Objet 2 nd : IBC	3 ans	↓ risque de CSI de 76% (RR: 0.24, 95% CI: 0.13–0.44, p = 0.001) (qql soit le dosage) Significatif pour les ER+ (NS pour ER-)
CORE trial (Martino et al, 2004)	Patientes de l'essai MORE	4011	Raloxifene 60 mg versus placebo	+ 4 ans (8 ans au total)	IBC	7.9 years	↓ risque de CSI de 66% (HR: 0.34, 95% CI: 0.22–0.50) ER+IBC : 76% (HR: 0.24, 95% CI: 0.15–0.40)
RUTH trial (Barrett-Connor et al., 2006)	Femme ménopausée avec maladie coronarienne ou à risque de maladie coronarienne avec risque >1,66% (score de gail)	10101	Raloxifene 60 mg versus placebo	5.56 ans	IBC et évènement coronarien	5.56 ans	↓ risque de CSI de 44% (HR: 0.56, 95% CI: 0.38–0.83) Réduction de 1,2 cancer pour 1 000 femmes traitées pendant 1 an.

- Méthodes de sélection des patientes variables
- Le raloxifene diminue le risque de cancer invasif chez les femmes à risque
- Pas gain en survie globale
- Effets secondaires : TVP (RR:3)
- Pas de sur risque de cancer de l'endomètre



Tamoxifène ou Raloxifène?

- **Essai Start P2**
- **Inclusion:** Femmes ménopausées et risque 5 ans >1,66% (score de Gail modifié)
- Nombre de patientes: 19747.
- Randomisées entre tamoxifène 20 mg/j vs raloxifène 60 mg/jour pendant 5 ans
- Suivi médian: 81 mois
- **Résultats:** RR de cancer du sein invasif (raloxifène versus tamoxifène):
1.24 (95%CI:1.05–1.47, p = 0.01)
- **Tolérance:** Raloxifène est associé à significativement moins de :
 - Cancer de l'endomètre (RR: 0.55, 95%CI: 0.36–0.83, p = 0.003),
 - Hyperplasie endométriale (RR: 0.19, 95% CI:0.12–0.29),
 - VTE (RR: 0.75, 95% CI: 0.60–0.93)



	No. at Risk						
Raloxifene	9754	9398	8973	8196	5999	4453	2650
Tamoxifen	9736	9387	8939	8059	5833	4326	2621

Prevention : Anti-aromatase

Etude	Inclusion	Nombre de patientes	Intervention	Durée du traitement	Objectif 1er	Suivi median	Résultats
Exemestane MAP.3 trial (Goss et al., 2011)	Femme ménopausée ≥ 35 ans et au moins un FdR: age ≥ 60 ans; risque 5 ans ≥ 1.66%, ATCD atypie ou CLIS ou DCIS	4560	Exemestane 25 mg /j vs placebo	5 ans	IBC	3 ans	↓ du risque annuel de cancer du sein invasif de 65% (HR: 0.35, 95% CI: 0.18–0.70, p = 0.002)
Anastrozole IBIS-II trial (Cuzick et al., 2020)	Femme ménopausée ≥ 45–60 ans avec RRx2 ou agée de 60–70 ans avec RRx 1.5 ou agée 40–44 ans avec RRx4	3864	Anastrozole 1 mg /j vs placebo	5 ans	IBC and DCIS	10.9 ans	↓ risque de cancer du sein invasif et CCIS de 49% (HR 0.51, 95% CI 0.39-0.66, p < 0.0001) ↓ risque de C invasif RH+ de 54% (HR 0.46, 95% CI 0.33–0.65, p<0.0001) Pas de différence en SG

- **Diminution significative du risque de cancer du sein invasif: 53%, RR: 0.47[0.35,0.63]** (Mocellin Cochrane, 2019)
- Pas d'effet secondaires majeurs
- Pas de différence en terme de fracture, évènements cardiaques
- Différence significative: bouffées de chaleur(R = 1,15 ; IC 95 : 1,08-1,22), HTA (RR = 1,64 ; IC 95 : 1,18-2,28), arthralgie (RR = 1,10 ; IC 95 : 1,05-1,16)
- Adhérence: 68 vs 72%
- N' a pas d'approval



Hormono-prevention : en résumé

- ✓ ↓ du risque de cancer invasif ER+ (↓ de l'incidence de 30 à 65%)
- ✓ Le bénéfice **persiste** même après l'arrêt
- ✓ **Pas de gain en SG** mais essai non designé pour
- ✓ **Effets secondaires**
- ✓ **BRCA**
 NSABP1: pas d'effet mais effectif minime
 Essai LIBER (Pujol, ASCO 2020): letrozole chez femmes ménopausées BRCA1 ou BRCA2
N:170 inclus sur les 270 nécessaire
Suivi médian 72 mois
Obj 1er: survie sans maladie invasive à 5 ans
=> pas de différence en terme de récurrence:
92% (P) vs 91% (L), HR 0.83; 95%CI: 0.3-2.3, p=0.73

Table. Benefits and Harms of Risk-Reducing Medications Estimated From Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials^{a,b}

Outcome	Tamoxifen	Raloxifene	Aromatase Inhibitors
Benefits: Events Reduced (95% CI)^c Pour 1000 femmes après 5 ans de traitement			
Breast cancer			
Invasive	7 (4-12)	9 (3-15)	16 (8-24)
ER+	8 (4-13)	8 (4-13)	15 (8-20)
ER-	ND	ND	ND
Noninvasive	ND	ND	ND
Mortality			
Breast cancer	ND	NR	NR
All-cause	ND	ND	ND
Fracture			
Vertebral	ND	7 (5-9)	ND
Nonvertebral	3 (0.2-5)	ND	ND
Harms: Events Increased (95% CI)^c			
Vascular			
Venous thromboembolic event	5 (2-9)	7 (0.3-17)	ND
Deep vein thrombosis	ND	ND	NR
Pulmonary embolism	ND	ND	NR
Coronary heart disease events	ND	ND	ND
Other			
Endometrial cancer	4 (1-8)	ND	ND

Approbations



FDA:

1999: Tamoxifène est indiqué en HP des femmes à haut risque de cancer du sein

2007: Raloxifène



The Australian Therapeutic Goods Administration:

Tamoxifène est approuvé et remboursé pour les femmes à risque de cancer du sein X 1.5

Raloxifène est approuvé chez les femmes ménopausées à haut risque mais non remboursé

Les IA ne sont pas approuvés



Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

Tamoxifène: approuvé en prévention primaire des femmes à risque modéré et élevé de cancer du sein

Raloxifène et IA: non approuvés



EMA:

Pas d'approbation

ANSM: les SERMs ne sont **pas recommandés** en prophylaxie primaire devant une estimation de la balance bénéfique/risque défavorable
Principalement liée à **une absence de bénéfice** démontré en mortalité et les **effets secondaires** à type de thrombose et de cancer de l'endomètre.

Les recommandations américaines

ASCO®

- Femmes > 35 ans avec risque $\geq 1,66\%$ à 5 ans (NCI ou équivalent)
- CLIS

Doivent être discuté:

- Préménopausées (>35 ans): tamoxifène, 20mg/j, 5 ans
- Ménopausées:
 - Tamoxifène, 20mg/j, 5 ans
 - Raloxifène 60mg/j, 5ans
 - Exemestane, 25mg/j, 5 ans: alternative

2013

NCCN
GUIDELINES

- Femmes à risque élevé selon score (Bodicea, Gail..)
- CLIS, atypie
- ATCD d'irradiation thoracique
- Et durée de vie > 10 ans

Doivent être discuté:

- Préménopausées: tamoxifène
- Ménopausées: tamoxifène ou raloxifène ou AI

Option: Tamoxifène 5mg pour 3-5 ans si mauvaise tolérance des 20 mg

2023

U.S. Preventive Services
TASK FORCE

Population	Women aged ≥ 35 y at increased risk for breast cancer
Recommendation	Offer to prescribe risk-reducing medications, such as tamoxifen, raloxifene, or aromatase inhibitors Grade: B

Risk Assessment	<p>Various methods are available to identify women at increased risk for breast cancer, including formal clinical risk assessment tools or assessing breast cancer risk factors without using a formal tool.</p> <p>The USPSTF does not endorse any particular risk-prediction tool. The National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool and the Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator are based on models tested in US populations and are publicly available. There is no single cutoff for defining increased risk for all women.</p> <p>Alternatively, clinicians may use combinations of risk factors to identify women at increased risk. Some examples of combinations of multiple risk factors in women at increased risk include (but are not limited to): age 65 years or older with 1 first-degree relative with breast cancer; age 45 years or older with more than 1 first-degree relative with breast cancer or 1 first-degree relative who developed breast cancer before age 50 years; age 40 years or older with a first-degree relative with bilateral breast cancer; presence of atypical ductal or lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ on a prior biopsy.</p> <p>When considering prescribing breast cancer risk-reducing medications, the potential benefit of risk reduction of breast cancer must be balanced against the potential harms of adverse medication effects.</p>
Risk-Reducing Medications	Tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibitors all reduce primary breast cancer risk in postmenopausal women. Use of raloxifene and aromatase inhibitors is indicated only in postmenopausal women; only tamoxifen is indicated for risk reduction of primary breast cancer in premenopausal women.
Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF has made recommendations on screening for breast cancer and for risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA genetic mutations.

- Proposer aux femmes ayant un risque >3% sur 5 ans (Gail du NCI) ou score clinique (ATCD familiaux ou ATCD perso de CLIS ou atypie)
- Pas de données suffisantes pour émettre des recommandations pour BRCA et irradiation thoracique

JAMA, 2019

Les recommandations R-U et européennes

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

- Femmes à haut risque: selon score BOADICEA ou Tyrer-Cuzick (dont mutation BRCA1/2)
- Future update avec IA?

Doivent être discuté:

-Préménopausées (>35 ans) : Tamoxifène, 20mg/j, 5 ans

-Ménopausées:

Tamoxifène, 20mg/j, 5 ans (a preferer si hysterectomie)

Raloxifène 60mg/j, 5ans

2013

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Recommandation pour les femmes porteuses d'altération BRCA:

Hormonoprevention peut être envisagé pour la réduction primaire du risque de cancer du sein et la réduction du risque de maladie controlatérale chez les femmes qui refusent la BRRM, ou dont le niveau de risque ne justifie pas la chirurgie [C].

2023

En pratique: les prescriptions

- ✓ Estimation du nombre de patientes pouvant bénéficier de la chimio-prévention :
En 2000, Femmes blanches âgées de 35-74 ans aux USA :
18,7% (10 millions U.S) éligible à la chimio-prévention mais
4,9% (2,4 millions) aurait une balance bénéfice risque positive
- ✓ Prescription du tamoxifène en prévention au USA:
0.2% (120,737 femmes entre 35-74 ans, sans ATCD de cancer du sein) en 2000
0.08% (51,575 femmes entre 35-74 ans, sans ATCD de cancer du sein) en 2005
- ✓ **<10%** des patientes chez qui on propose une hormono-prévention: la prennent.

Life-threatening events

N_2 : hip fracture

N_3 : endometrial cancer
(without uterus)

N_4 : stroke

N_5 : pulmonary embolism

Severe events

N_7 : deep vein thrombosis

Other events

N_8 : Colles' fracture

N_9 : spine fracture

N_{10} : cataracts

Gail, JNCI 2003

Freins à la prescription

Patient

Effets secondaires

Confusion avec traitement de chimiothérapie

Adhérence au long court

Manque d'éducation, d'information

Prix

Médecin

Pas de gain en OS

Off label en France

Méthode d'évaluation du risque: a qui prescrire?

Nécessité des études bénéfiques/risques

Gestion des médicaments de chimio-prevention? Qui prescrit?

Inclusion difficile dans essais cliniques

Système de soins

Disparité d'AMM

Nécessité d'étude robuste cout – efficacité

Nécessité d'essais cliniques mais inclusion de patients sains : complexe

Hormono-prévention du cancer du sein

- **Disparité d'AMM mondiale:** Pas d'AMM en France
- **Sous utilisé aux US malgré l'AMM:** nécessité **d'aide à la prescription** (prédiction individuelle), **d'aide à l'information** (Micoice, NCT04496739 pour patientes ayant CLIS ou atypie; Web-based Decision Aids or Increasing Breast Cancer Chemoprevention NCT03069742)
- Nécessité d'améliorer **la balance bénéfice risque:** score de bénéfice–risque, réduction de dose
- Place d'autres interventions ?
- Education simple (activité physique, surpoids...)