39èmes Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire « Idées reçues sur le cancer du sein : mythes et réalité »
Lille Grand Palais, 10 novembre 2017

Recommandations INCa 2017 : dépistage et stratégies de réduction de risque pour les femmes porteuses de mutation BRCA1/2

Hormonoprévention

Dr Catherine Noguès
Institut Paoli-Calmettes, Marseille
noguesc@ipc.unicancer.fr

Pas de lien d’intérêt

Dr Catherine Noguès
Institut Paoli-Calmettes, Marseille
noguesc@ipc.unicancer.fr

L’hormonoprévention : une longue histoire

Beaucoup d’”intérêt sur une réduction possible du risque de cancer du sein par l’utilisation de SERM ou d’IA en prévention primaire

Un bénéfice potentiel en termes de réduction de risque à mettre balance avec les effets indésirables, en particulier chez les femmes indemnes de cancer

Des données accumulées dans des ETC au fil des années sur des populations essentiellement à risque moyen de cancer du sein

L’analyse des mêmes données conduisant à des recommandations différentes au niveau international

Des attentes pas toujours évidentes des personnes à risque

L’hormonoprévention : quelques dates repères en France pour le haut risque

Sujet traité dans :

Expertise collective BRCA1/2 INSERM-FNCLCC 1998

Recommandations de bonnes pratiques 2004 : Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l’ovaire

Eisinger et al, Bull Cancer 2004; 91:219-37, Rapport complet, Editions John Libbey 2005

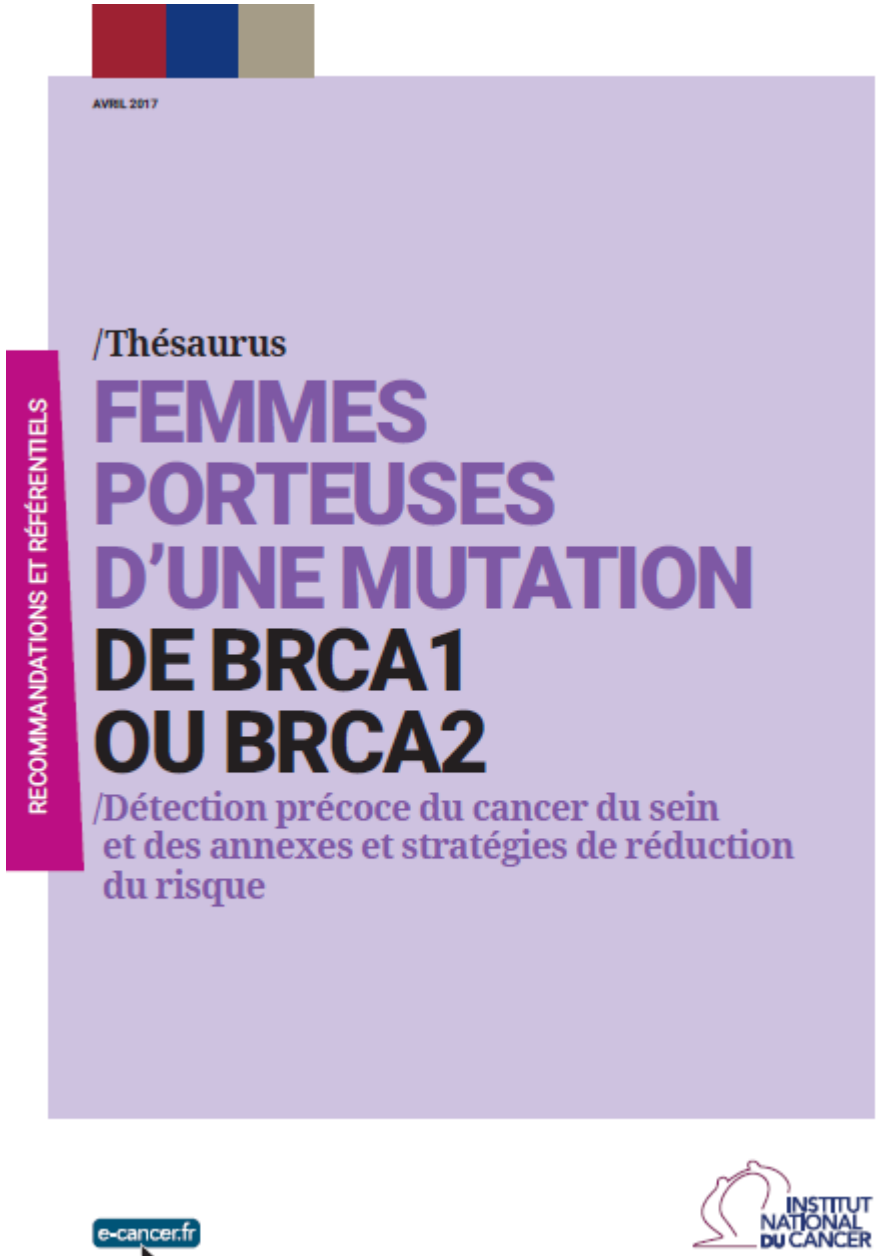
Recommandations INCa 2009 pour la chirurgie prophylactique dans le cadre des prédispositions héréditaires au cancer

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Hormonoprévention

« Les traitements par SERM ont montré leur efficacité en termes de réduction d'incidence chez les femmes à haut risque familial (niveau de preuve 1). Cependant, ni les bénéfices, ni les risques (risques thromboemboliques) n'ont été clairement évalués, en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude.

La prescription d'un traitement médical à visée préventive ne peut être faite en France pour l'instant que dans le cadre d'un protocole évaluatif (accord professionnel). »



Publications Avril 2017

- Thésaurus
- Synthèse
- Plaquette

http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Thesaurus-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque

Méthodologie

Recherche bibliographique : 2009 à avril 2016

Hormonoprévention

En l'absence de données chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein, les données ayant été analysées par l'INCa et le groupe de travail sont celles issues des essais menés sur les traitements par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein.

4 Groupes de travail (Epidémiologie, Imagerie, Chirurgie, Approches hormonales)

+ validation en séances plénières

Relecture nationale

+ validation en séance plénière

Approches hormonales

Catherine NOGUES, oncogénéticien, Institut Paoli Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
Anne BREDART, psychologue, Institut Curie, Paris
Nathalie CHABBERT-BUFFET, endocrinologue, médecin de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris
Pascal PUJOL, oncogénéticien-endocrinologue, CHU, Montpellier
Christine ROUSSET-JABLONSKI, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

- **Hormonoprévention**
- **Traitement hormonal de la ménopause**
- **Contraception**
- **Traitements de l'infertilité**
- **Préservation de la fertilité avant chimiothérapie**

Impact de l'hormonoprévention sur le risque de cancer du sein (1)

SERMs	Femme indemne	Atteinte cancer du sein
BRCA1/2	**Pas d'étude**	**Etude de cohorte**
		Tam adjuvant - ↓ 60% Risque KS controlat - BRCA1,BRCA2 - RH+, RH-
		Niveau preuve B2
Risque moyen/ haut risque	**Méta-analyses**	
	- ↓ 30 à 50% incidence KS entre 0-5ans après fin HP - Persistance réduction au moins 10 ans après HP -Analyse par type de K : RH+	
	Niveau preuve A	

SERMs

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[CUZICK2013] **Méta-analyse sur données individuelles** **9 essais randomisés**[70]	83 399 femmes à haut risque ou à risque moyen de cancer du sein **indemnes** Suivi : 306 617 femmes-années Suivi médian : 65 mois [IQR[71] : 54-93] SERM : tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasoxifène) Royal Marsden, IBIS-1, NASBP-P1, STAR, Italian, MORE / CORE, RUTH, PEARL, GENERATIONS	**SERM vs placebo** Tous **0-10 ans** (critère de jugement principal) HR=0,62 ; IC95 % [0,56-0,69] ; p<0,0001 **0-5 ans** HR=0,58 ; IC95 % [0,51-0,66] ; p<0,0001 **5-10 ans** HR=0,75 ; IC95 % [0,61-0,93] ; p=0,007 RE+ **0-10 ans :**HR=0,49 ; IC95 % [0,42-0,57] ; p<0,0001 RE- **0-10 ans :** HR=1,14 ; IC95 % [0,90-1,45] ; p=0,3 (NS) In situ **0-10 ans :**HR=0,69 ; IC95 % [0,53-0,90] ; p=0,006
[MOCELLIN2015] **Méta-analyse (sur les données de 48 essais randomisés contrôlés)**	271 161 femmes indemnes (à haut risque ou risque normal de cancer du sein) Traitement préventifs du cancer du sein parmi lesquels SERM (notamment tamoxifène ou raloxifène), inhibiteurs de l'aromatase, versus placebo.	**Risque relatif pour la réduction du risque de cancer du sein :** - Tamoxifène vs placebo : risque relatif de 0,71 (IC95 % [0,57-0,88]). - Raloxifene vs placebo : risque relatif de 0,56 (IC95 % [0,40-0,79]). - Tamoxifène vs raloxifene : risque relatif de 1,26 (IC95 % [0,84-1,89]).

BRCA1/2 + SERMs

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein controlatéral
[PHILLIPS2013] **Étude de cohorte multicentrique observationnelle partiellement prospective**	Femmes avec un 1er cancer du sein unilatéral **BRCA1** : 1583 dont 24 % (383) avaient reçu du tamoxifène **BRCA2** : 881 patientes dont 52 % (454) avaient reçu du tamoxifène	**Controlatéral**[75] Sans ajustement au biais de sélection (suivi rétrospectif + prospectif) **BRCA1** : HR=0,38 ; IC95 % [0,27-0,55] ; p<0,001 ➔ Réduction du risque de **62 %** **BRCA2** : HR=0,33 ; IC95 % [0,22-0,50] ; p<0,001 ➔ Réduction du risque de **67 %** Après ajustement au biais de sélection (suivi prospectif) **BRCA1** : HR=0,58 ; IC95 % [0,29-1,13] ; p=0,1 (NS) ➔ Réduction du risque de **42 %** **BRCA2** : HR=0,48 ; IC95 % [0,22-1,05] ; p=0,07 (NS) Réduction du risque de **52 %**
[VALACHIS2014] **Méta-analyse**	Femmes atteintes d'un 1er cancer du sein ayant eu un traitement chirurgical conservateur ou une mastectomie thérapeutique.	**Risque controlatéral :** Avec l'utilisation du tamoxifène : RR=0,57 ; IC95 % [0,43-0,75]
[GRONWALD2014] **Étude cas-témoins**	1504 femmes BRCA1/2 atteintes d'un 1er cancer du sein (unilatéral pour 1093 femmes ou bilatéral pour 411 femmes). 331 femmes recevant un traitement adjuvant par tamoxifène (22 %). 84 femmes avec une durée de traitement par tamoxifène de 4 ans ou plus.	**Diminution du risque de cancer du sein controlatéral (odds ratio) :** - Durée du tamoxifène jusqu'à 1 an : 0,37 ; IC95 % [0,20-0,67] ; p=0,01 -Durée du tamoxifène de 1 à 4 ans : 0,53 ; IC95 % [0,32-0 ,87] ; p=0,01 - Durée du tamoxifène de 4 ans ou plus : 0,83 ; IC95 % [0,44-1,55] ; p=0,55

Impact de l'hormonoprévention sur le risque de cancer du sein (2)

Inhibiteurs de l'aromatase	Femme indemne	Atteinte cancer du sein
BRCA1/2	**Pas d'étude**	**Pas d'étude**
Risque pop générale, risque moyen/haut risque	**ETC, Méta-analyse**	**ETC**
	- ↓ 50 à 60% Risque KS entre 3-5ans après fin TT - Analyse par type de K : RH+	↓ Risque KS controlatéral IA > Tam
	Niveau preuve A	Niveau preuve A

IA

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[GOSS2011] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle** **MAP.3**	4560 femmes indemnes de cancer invasif ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré (score de Gail moyen : 2,3 %) âgées de plus de 35 ans Age médian : 62,5 ans Suivi médian : 35 mois [0-63,4]	**Exemestane vs placebo** Invasifs (Critère de jugement principal) HR=0,35 ; IC95 % [0,18-0,70] ; p=0,002 Invasifs + in situ HR=0,47 ; IC95 % [0,27-0,79] ; p=0,004 In situ HR=0,65 ; IC95 % [0,28-1,51] ; p=0,31 (NS) Invasifs RE+ HR=0,27 ; IC95 % [0,12-0,60] ; p<0,001 Invasifs RE- HR=0,80 ; IC95 % [0,21-2,98] ; p=0,74 (NS)
[CUZICK2014] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle** **IBIS-II**	3864 femmes indemnes de cancer invasif ménopausées naturellement ou chirurgicalement, à haut risque Age médian : 59,5 ans [IQR : 55,0-63,5] Suivi médian : 5,0 ans [IQR :3,0-7,1]	**Anastrozole vs placebo** Invasifs + in situ (critère de jugement principal) HR=0,47 ; IC95 % [0,32-0,68] ; p<0,0001 Invasifs HR=0,50 ; IC95 % [0,32-0,76] ; p=0,001 In situ HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,74] ; p=0,009 RE+ HR=0,42 ; 95% [0,25-0,71] ; p=0,001 RE- HR=0,78 ; IC95 % [0,35-1,72] ; p=0,538 (NS)
[MOCELLIN2015] **Méta-analyse (sur les données de 48 essais randomisés contrôlés)**	271 161 femmes indemnes (à haut risque ou risque normal de cancer du sein) Traitement préventifs du cancer du sein parmi lesquels SERM (notamment tamoxifène ou raloxifène), inhibiteurs de l'aromatase., versus placebo.	risque relatif de 0,47 pour les inhibiteurs de l'aromatase (données sur l'anastrozole et l'exemestane) versus placebo (IC95 % [0,31-0,70]).

Impact de l'hormonoprévention sur la mortalité

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou 2

- Pas d'étude retrouvée (Niveau de preuve : D)

Femmes à risque moyen ou à haut risque

- Aucun impact des traitements préventifs par **SERM** sur la mortalité globale ou spécifique par cancer du sein avec des reculs variant de 65 mois à 16 ans (Niveau de preuve : A)

  IBIS 1 :5,1% (Tam :182dc/3579F) vs 4,6% (166dc/3575F) ; OR=1,10 [0,88-1,37] ; p=0,40

  MA Cuzick 2013(SERM vs placebo); pas de différence mortalité; suivi médian 65 mois

- Aucun impact des traitements préventifs par **inhibiteurs de l'aromatase** sur la mortalité globale ou spécifique par cancer du sein , néanmoins le recul n'est que de 35 à 60 mois (Niveau de preuve : B1)

  MAP3 : 0,85% dans chaque bras (Exemestane:19dc/2240F vs placebo:19dc/2248F)

  IBIS-II : Anastrozole:18dc/1920F vs placebo:17dc/1944F ; p=0,84

Effets indésirables de l'hormonoprévention

SERM

- **Cancer de l'endomètre :** augmentation significative du risque pendant les 5 années de traitement pour le tamoxifène. Ce sur-risque semble disparaître après l'arrêt du traitement. Non observé si < 50 ans. Il n'est pas retrouvé avec le raloxifène. Niveau de preuve : B1

  Cuzik 2013 :105 vs 63 /306 617 Fannée; suivi 65mois; OR=2,18; [1,39-3,43] ; p=0,001

- **Risque thrombo-embolique veineux :** augmenté de façon comparable pour le raloxifène et le tamoxifène. Niveau de preuve : A.

  Cuzik 2013 :375 vs 215 /306 617 Fannée; suivi 65mois; OR=1,73; [1,47-2,05] ; p<0,0001

- Pas d'augmentation significative des évènements cardiovasculaires. Niveau de preuve : A.

Inhibiteurs de l'aromatase

- Pas de toxicités thromboemboliques et endométriales. Niveau de preuve : A
- Pas d'impact démontré sur le risque cardiovasculaire sous réserve de l'absence de données à long terme. Niveau de preuve : C
- Diminution de la densité minérale osseuse dont l''impact sur le risque fracturaire ne peut actuellement être quantifié en l'absence de données à long terme. Niveau de preuve : C.

[CUZICK2013] **Méta-analyse de 9 essais randomisés** **NSABP-P-I** **IBIS-I** **MARSDEN** **ITALIAN** **MORE/CORE** **RUTH** **STAR** **PEARL** **GENERATION**	83 399 femmes à haut risque ou à risque moyen de cancer du sein indemnes Pour la plupart ménopausées Suivi : 306 617 femmes-années Suivi médian : 65 mois [IQR[77] : 54-93] SERM : tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasoxifène	**Augmentation significative** Cancer de l'endomètre HR=1,56; IC95 % [1,13-2,14] ; p=0,007 Événements thromboemboliques OR=1,73 ; IC95 % [1,47-2,05] ; p<0,0001 **Pas d'augmentation significative** Événements cardiovasculaires OR=0,99 ; IC95 % [0,91-1,09] Fractures vertébrales OR=0,66; IC95 % [0,59-0,73] Fractures non vertébrales OR=0,93; IC95 % [0,87-0,99] Cataractes OR=1,01 ; IC95 % [0,95-1,06]
[PALVA2013] **Essai randomisé contrôlé double aveugle** **Sous-groupe de femmes finlandaises incluses dans l'essai IBIS-I[78]**	- 45 femmes sous tamoxifène durant 5 ans en traitement préventif Age moyen : 50,7±7,9 ans - 51 femmes sous placebo Age moyen : 49,9 ± 7,5 ans Suivi : 6 ans	**Tamoxifène vs placebo** **Arrêt du traitement** 44 % vs 22 % ; p=0,017 à 15 vs 30 mois ; p=0,044 **Epaisseur médiane de l'endomètre chez les femmes post-ménopausées** → **à 1 an ou 2,5 ans** : pas de différence → **à 5 ans** : 4,3 vs 2,0 mm ; p=0,011 **Hospitalisation en raison de pathologies gynécologiques** RR=3,15 ; IC95 % [1,17-10,10]
[CUZICK2015] **Essai contrôlé randomisé multicentrique**	Femmes à haut risque (n=7154) Age : 35 à 70 ans. Tamoxifene (n=3579) durant 5 ans versus placebo (n=3575) Suivi médian : 16 ans.	**Augmentation significative :** - Cancer de l'endomètre : OR= 3,76 ; IC95 % [1,20-15,56] p=0,011 (pendant les 5 années de traitement) - Cancer du poumon : OR=7,00 IC95 % [0,90-315,69] ; p=0,033 (pendant les 5 années de traitement) - Cancers cutanés (hors mélanomes) : OR=1·39 ; IC95 % [1,04–1,87] ; p=0·022. **Pas d'augmentation significative des autres cancers.**

CONCLUSIONS

Signes fonctionnels liés à l'hormonoprévention

- Dans la population générale, les signes fonctionnels observés dans les essais évaluant les traitements adjuvants par SERM étaient des symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur et des troubles gynécologiques.
- Les signes fonctionnels observés sous traitement adjuvant par inhibiteurs d'aromatase étaient des symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur, une fatigue mais aussi des arthralgies. Niveau de preuve : B1.

CONCLUSIONS

Impact de l'hormonoprévention sur la qualité de vie, la mémoire et les fonctions cognitives

- Dans la population générale, les études évaluant la qualité de vie sous traitement par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase ne montrent pas d'altération de celle-ci sous traitement par SERM et une altération modérée de celle-ci sous inhibiteurs de l'aromatase.
- Les traitements préventifs par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase ne semblent pas être associés à des atteintes de la mémoire et des fonctions cognitives.

Niveaux de preuve

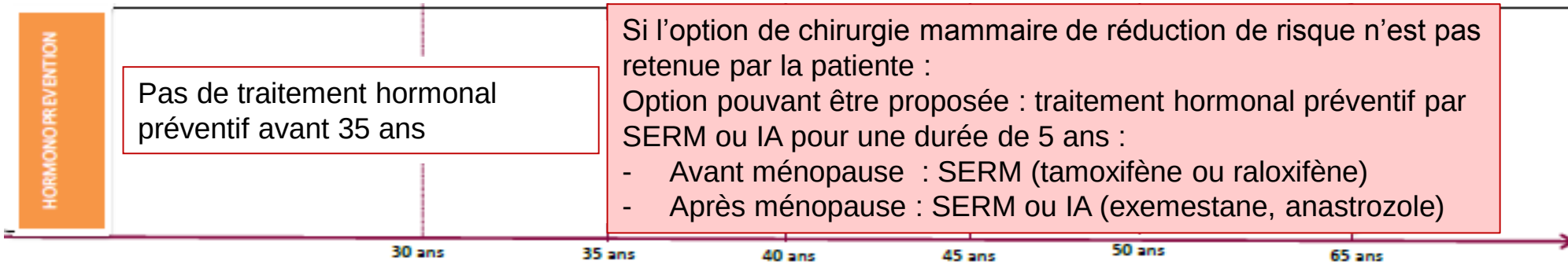
Population générale :

- SERM : C
- inhibiteurs de l'aromatase : B2

Femmes BRCA1/2 : D

Réduction du risque : hormonoprévention
Avis des experts (avril 2016)

Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et indemnes



Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

HORMONOPREVENTION

Hormonoprévention : option pouvant être proposée aux femmes n'ayant pas reçu d'hormonothérapie en situation adjuvante, quel que soit l'état des récepteurs hormonaux du KS et quel que soit le délai par rapport au traitement du KS initial.
- Avant ménopause : SERM
- Après ménopause : SERM ou IA

Relecture nationale du chapitre « Approches hormonales »

Relecture du chapitre « Approches hormonales » dans lequel figurait la proposition du groupe de travail sur l'hormonoprévention par

63 personnes (sur 120 relecteurs pour l'ensemble des chapitres).

- **71 % des relecteurs ont exprimé un degré d'accord fort** avec cette proposition, avec une cotation supérieure à 7, sur une échelle allant de 0 à 9 ;
- **17,5 % des relecteurs ont exprimé un degré d'accord moyen ou faible** (cotation inférieure à 7)
- 11 des relecteurs n'ont pas répondu.

Réduction du risque : hormonoprévention
Avis des experts (avril 2016)

Les SERM et les IA n'ont pas l'AMM en France dans la prévention du cancer du sein.

Possibilités de prescription ? selon les conditions précisées dans :

Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; art. L. 5121-12-1.

« Art. L. 5121-12-1. - I. — Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

« 1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

« 2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. »

Demande d'avis de l'INCa sur le plan réglementaire à l'ANSM sur les propositions formulées par le groupe de travail

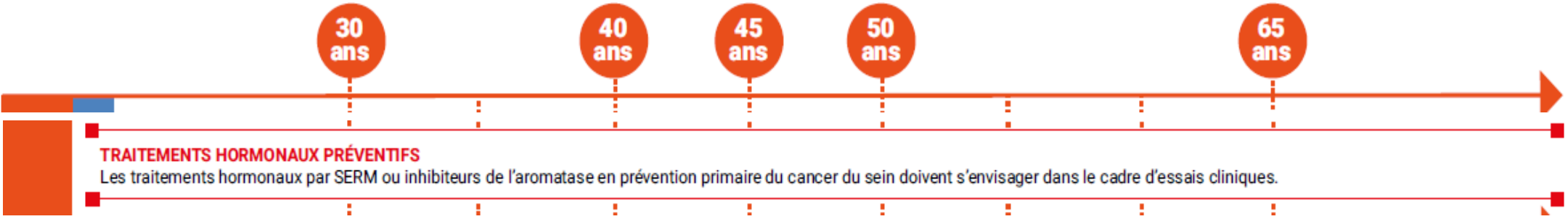
Avis ANSM

L'ANSM a émis un avis défavorable à cette proposition en rappelant notamment que :

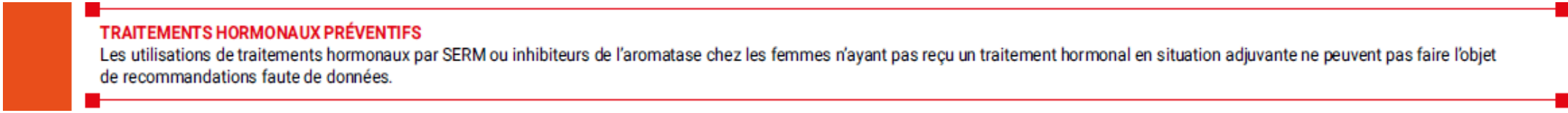
- dès lors qu'une recommandation porte sur des spécialités pharmaceutiques, elle doit être établie dans le respect des conditions de l'AMM ;
- il n'y a pas de données directes sur le bénéfice de ces traitements dans la population spécifique des femmes indemnes de cancer et porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, la présomption d'efficacité étant basée uniquement sur des données indirectes ;
- le profil de sécurité des SERM et des inhibiteurs de l'aromatase inclut des effets indésirables potentiellement graves : augmentation du risque thromboembolique, augmentation du risque de survenue d'autres cancers (cancer de l'endomètre, cancer du poumon, cancers cutanés), effets indésirables fonctionnels (symptômes vasomoteurs, douleurs articulaires), altération de la qualité de vie, diminution de la densité minérale osseuse avec les inhibiteurs de l'aromatase.

Réduction du risque : hormono-prévention

Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et indemnes de cancer



Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

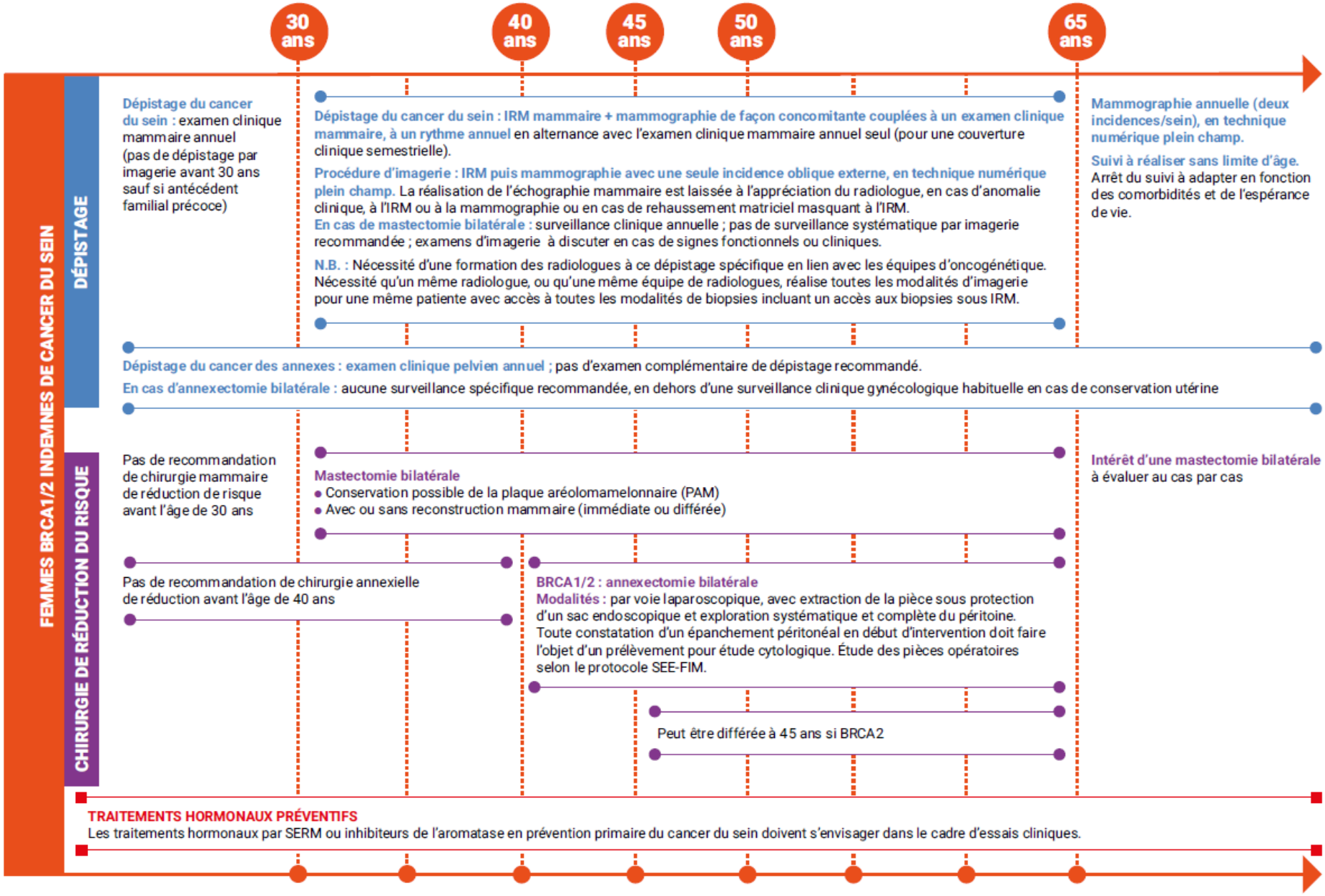


RECOMMANDATIONS

Hormonoprévention

- Bien qu'il y ait des données avec un niveau de preuve élevé pour les femmes à haut risque de cancer du sein, il n'y a pas de données sur le bénéfice des SERM et des inhibiteurs de l'aromatase sur la réduction du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer. Par conséquent, ces traitements hormonaux en prévention primaire du cancer du sein chez ces femmes doivent s'envisager que dans le cadre d'essais cliniques.
- Pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein (avec ou sans récepteurs hormonaux) : les données disponibles ne concernent que les SERM et les inhibiteurs de l'aromatase administrés en situation adjuvante. Les utilisations de ces traitements hormonaux chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent donc pas faire l'objet de recommandations faute de données.
- Les experts recommandent la mise en place et la poursuite d'études cliniques pour évaluer l'efficacité et préciser la balance bénéfice-risque à long terme de ces traitements hormonaux à visée préventive chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

SCHÉMA 1 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



Recommandations internationales : hormonoprévention / haut risque cancer du sein

	ASCO 2013	NICE 2013	NICE 2017	ESMO 2016
Population	➢ 35ans, ➢ R >1,66% à 5 ans ➢ ATCD CLIS ➢ *ATCD hyperplasie atypique	BRCA1/2,TP53, Bodicea > 30%	BRCA1/2,TP53, Bodicea > 30%	BRCA1/2
Avant ménopause	Tamoxifène	Tamoxifène	Tamoxifène	Tamoxifène
Après ménopause	Tamoxifène Raloxifène Exemestane*	Tamoxifène Raloxifène	Anastrozole Tamoxifène Raloxifène	Tamoxifène
Recommandation	Oui (option)	Oui (option)	Oui (option)	Non (discussion possible Tam)
Autorisation type AMM	Oui	Non	Non	

Viewpoint

Cultural basis for differences between US and French clinical recommendations for women at increased risk of breast and ovarian cancer

F Eisinger, G Geller, W Burke, N A Holtzman

Lancet 1999; **353**: 919–20

BRCA1/2

The groups formulating these statements had the difficult task of making recommendations despite inadequate or equivocal evidence on risk reduction strategies. The two sets of recommendations are similar for the most part, but they diverge in some areas of clinical uncertainty (panel). We believe that the divergence in three areas—breast self-examination, lifestyle, and prophylactic surgery—partly reflects the cultural context in which physicians and patients make decisions and health policies are formulated.