



HAL
open science

Quelle première ligne thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- : hormonothérapie versus chimiothérapie ? Analyse de la cohorte ESME

Emmanuelle Jacquet

► **To cite this version:**

Emmanuelle Jacquet. Quelle première ligne thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- : hormonothérapie versus chimiothérapie ? Analyse de la cohorte ESME. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01788861

HAL Id: dumas-01788861

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01788861>

Submitted on 14 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

QUELLE PREMIÈRE LIGNE THÉRAPEUTIQUE POUR LES PATIENTES ATTEINTES
D'UN CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE RH+/HER2- : HORMONOTHÉRAPIE
VERSUS CHIMIOTHÉRAPIE ?
- ANALYSE DE LA COHORTE ESME -

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Emmanuelle JACQUET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 03/05/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme Mireille MOUSSEAU

Membres :

M Jean-Yves BLAY

M Gilles FREYER

M Thomas BACHELOT (directeur de thèse)

M Mathieu LARAMAS

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

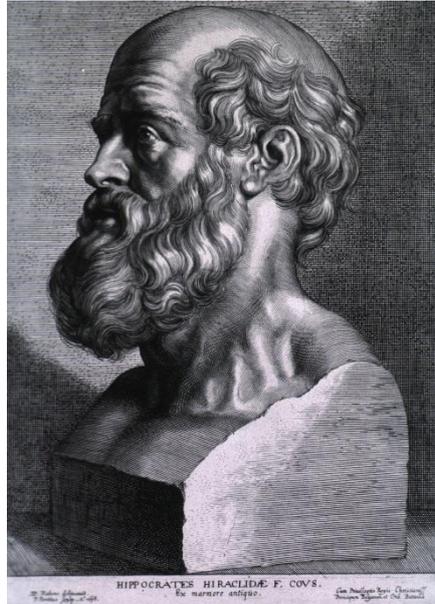
| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APTEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie générale |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Réanimation |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| PU-PH | CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermatologie |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |

| | | |
|--------|-------------------------|---|
| PU-PH | CHIRICA Mircea | Chirurgie générale |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Oncologie |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| MCU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie générale |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| PU-PH | GUEBRE-EGZIABHER Fitsum | Néphrologie |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie, biologie moléculaire |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | JUVIN Robert | Rhumatologie |

| | | |
|----------|--------------------------------------|---|
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRACK Paul | Neurologie |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | LAPORTE François | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie | Bactériologie, virologie |
| MCU - PH | LE PISSART Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie, transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Cytologie et histologie |
| PU-PH | MERLOZ Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hémato - transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |

| | | |
|--------|------------------------|---|
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Virologie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | RAMBEAUD Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | REYT Émile | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET Jean Paul | Ophthalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| MCU-PH | RUBIO Amandine | Pédiatrie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie Cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Réanimation |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« La véritable noblesse n'est pas d'être meilleur que les autres mais d'être meilleur que l'homme que l'on était hier. »

Hemingway

« Tout ce que je sais, c'est que je ne sais rien »

Socrate

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| SOMMAIRE | 9 |
| REMERCIEMENTS | 11 |
| INTRODUCTION | 15 |
| I- Cancer du sein métastatique et survie | 15 |
| II- Sous-types et site métastatique de prédilection | 16 |
| III- Cancer du sein métastatique et facteurs pronostiques | 17 |
| IV- Traitement du cancer du sein métastatique et impact sur la survie . | 19 |
| 1- Traitement des cancers métastatiques HER2+ | 20 |
| 2- Traitement des cancers métastatiques RH+ | 21 |
| 3- Traitement des cancers métastatiques triple négatifs | 28 |
| V- Traitement spécifique des métastases | 31 |
| 1- Cérébrales | 31 |
| 2- Hépatiques et pulmonaires | 34 |
| VI- Immunothérapie et cancer du sein métastatique | 36 |
| VII-Présentation d'ESME | 38 |
| 1- Source des données | 38 |
| 2- Processus de sélection des patients | 39 |
| 3- Gestion des données | 40 |
| 4- Contrôle qualité | 41 |
| ARTICLE | 43 |
| CONCLUSION | 57 |
| BIBLIOGRAPHIE | 59 |

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

En espérant pouvoir suivre votre exemple au quotidien, auprès de nos patients, que ce soit par la disponibilité, l'empathie, la pertinence clinique et l'humilité. Merci.

A Thomas BACHELOT :

Je vous remercie infiniment de m'avoir accueillie au Centre Léon Bérard lors de mon inter-CHU et de m'avoir proposé de participer à de beaux projets de recherche clinique. Vous avez même accepté d'être mon directeur de thèse ! Quelle chance ! Merci ! J'espère vraiment pouvoir continuer à travailler avec vous.

Au Professeur BLAY :

Un immense merci pour votre disponibilité et pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes pendant mon internat (master 2, inter-CHU, FORCE 1...). J'ai bien conscience de l'ouverture professionnelle qu'elles m'apportent et je vous en suis plus que reconnaissante. Merci d'avoir accepté de critiquer mon travail et de faire partie de mon jury de thèse.

Au Professeur FREYER :

Merci beaucoup de me faire l'honneur de juger mon travail et de faire partie de mon jury de thèse. Je n'ai malheureusement pas eu l'opportunité de pouvoir travailler dans votre service mais j'ai eu la chance d'assister à vos cours et je vous remercie pour votre implication dans notre enseignement régional.

Au Professeur MOUSSEAU :

Merci de nous montrer l'exemple d'un médecin très à l'écoute de ses patients, dotée d'une grande ouverture d'esprit. En espérant pouvoir faire preuve d'autant d'empathie et de patience.

A Mathieu LARAMAS :

Merci ! Pour ton soutien depuis le début de mon internat, pour ta formation à la fois théorique et pratique en oncologie médicale, pour ta pédagogie hors pair, pour ta disponibilité... Une référence que l'on veut surtout ne jamais décevoir !

A MES AMIS et COLLEGUES

A ma famille oncologique : A Hélène pour ta justesse d'appréciation, ton esprit critique et ton soutien indéfectible, nous n'avons pas fini de refaire le CHU et c'est génial. A Julien (alias demi-dieu !) pour ton humour caustique, ton accessibilité dans la vie professionnelle et personnelle, ta formation au français soutenu ! (on en parle des corrections des courriers au stylo rouge ou bien ?). A Delphine pour ta « maman attitude », ton efficacité légendaire et ta pertinence. A Laure pour ton calme, ton humour décapant. A Coralie pour ta gentillesse et ton soutien. A mes co-internes que j'adore, Natacha, Andréa, Sarah, Marie, Sophie, Samy. Et à tous

ceux que je connais moins bien, bon courage pour la suite ! Nous avons la chance de faire un métier magnifique, le plus beau du monde ! A Clémence qui nous a fait le plaisir de venir parmi nous pendant 6 mois ; quel semestre !

Et enfin à Mathieu L. (oui encore!) merci pour les Garden party du 14 juillet, les invitations aux anniversaires-nouvel ans! Pour les mails du lundi matin qui donnent le sourire. A ta patience face à mon inquiétude de l'avenir (dans quoi tu t'embarques !), bref à ton amitié !

Quel bonheur de venir travailler avec vous tous chaque matin, on ne s'en lasse pas et c'est une chance incroyable !

Aux médecins d'Annecy: Laure Mermet et Nathalie Deschamps qui m'avez si bien accueillie pour mon premier semestre, Oana Pop et Laetitia Stefani que j'ai eu le plaisir de rencontrer un peu plus tard pendant mon semestre et qui m'ont également aidé ces 6 premiers mois.

Aux médecins du 3^{ème} C: A Annick Bosseray, pour son charisme, sa rigueur et son sens clinique. A Barbara pour son humour, sa présence. A mes deux co-internes Louis Marie et Aude. Une équipe de choc ! Les urgentistes nous ont probablement détesté pendant 6 mois mais qu'est-ce que l'on s'est marré !! (Louis Marie, un petit rasage de dernière minute pour faire plaisir à Annick ?☺)

Aux médecins du 7^{ème} C: A Aurélie Durand pour ta rigueur et ton excellence (promis je n'oublierai plus le Lovenox), A Camille et Laetitia, mes super assistantes, soutien indispensable au 7^{ème} C ! Un magnifique stage, très formateur, fous rires garantis. A Aude et Laurence, mes deux co-internes d'hépatogastroentérologie, pour votre présence pendant ce semestre.

Aux oncologues du CLB: A Isabelle Ray-Coquard, A Armelle Dufresne pour sa gentillesse, sa disponibilité et son humilité, A Olivier Tredan, et mes deux assistants de choc Medhi Brahmi et Olivia Bally pour leur soutien et leur amitié pendant ces 6 mois formidables et on ne peut plus formateurs. A Mélodie, Marianne, Delphine et Olivia, une équipe de choc pour un beau semestre. Vous manquez, ça c'est certain !

Aux médecins d'oncologie thoracique: A M. Moro-Sibilot pour son soutien quotidien, A Matteo pour sa gentillesse, sa disponibilité et son accent ! A Léonie pour ton charisme et ton exemple, A maître Juju pour ton humour et ta bonne humeur qui donnent le sourire au quotidien ! A mon co-interne Geoffroy pour son dynamisme et sa passion.

A notre bande de BG : A mon Juju ! Quelle belle rencontre à Annecy en premier semestre. Et depuis que de bons moments partagés, merci beaucoup pour ta présence, ta bonne humeur, ton humour et j'en passe ! A Pluch, incroyable Pluch, tu n'as pas fini de nous étonner. Virginie et Romain pour votre sourire permanent communicatif, que du bonheur ! Benoît (Benito !!) pour ton humour « décalé », tes moqueries et la façon dont tu fais rire Mathieu et Berengère bien sûr ! Merci pour votre présence et tous ces apéros partagés à refaire le monde !

A ma Claudinex (g... ça reste entre nous !): parce que je ne lasse pas de cet humour, de cette bonne humeur, de cette absence totale de filtre !! (Oui on peut le dire), de ta spontanéité, de ton entrain. Un vrai bonheur dépayasant ! Future co-mamie !

A Caroline (alias croquette !): Une magnifique rencontre, une adoption oncologique plus qu'appréciée, une boule d'énergie positive. Ton panier t'attend quand tu veux !

Aux copains de la fac: Quentin, un ami fidèle et toujours présent sur qui l'on peut compter, et Marion ; Lucile (alias p'ti Lu) pour ton éternel présence et soutien avec Thibault et maintenant Andréa ; Sophie et Stevan pour votre bonne humeur et vos sourires contagieux, Laure-Hélène et Guillaume pour votre gentillesse inégalable et votre générosité, Pierre-Yves, un grand gueule généreux ! Jennifer et Agathe, Cécile pour ton humour décalé (et ton rythme aussi !), et Bruno pour votre présence malgré votre éloignement géographique, Pierre et Alicia, Elodie et Guillaume, Marion et Adrien.

A mon ami d'enfance: Anne Charlotte, depuis le primaire ! et oui le temps passe. Même si la distance n'est pas toujours facile à vaincre, j'ai l'audace de croire que nous serons toujours présentes l'une pour l'autre dans les bons et les mauvais moments.

A mes amies du lycée: Marion (enfin depuis le collège même !) ta générosité et ton emploi du temps surbooké ! Maud ta simplicité et ta générosité et Jean, Bérangère pour ton sourire et Guillaume, Camille pour ton entrain et ta motivation sans faille et Alexis.

A toutes les équipes infirmières, aides-soignantes ainsi que les secrétaires qui m'ont toujours bien accueillie durant toutes ces années et qui participent tous les jours de leur mieux, aux soins des patients sans avoir souvent la reconnaissance qui leur revient : l'équipe d'Annecy (Soraya, Magdalena, Roselyne...), l'équipe du 6^{ème} C (Marjorie et Marjorie !, Mélanie, Roselyne...), l'équipe de l'hôpital de jour (Catherine, Corinne, Amandine, Nathalie, Julie, Sophie, Céline, Virginie, Morgane, Lolita, Murielle, Chrystelle, Sylvie, Magalie, Jean... et j'en oublie forcément), l'équipe formidable du 7^{ème} C, l'équipe du 3^{ème} C ainsi que toute l'équipe du CLB.

A MA FAMILLE

Ma petite Marie: Ma petite chérie, mon petit trésor, ma princesse. Tu es ma plus belle réussite, ma plus grande aspiration chaque matin et mon dénouement le plus merveilleux chaque soir. Le plus précieux cadeau que la vie m'ait offert. J'espère pouvoir te rendre heureuse comme tu le mérites et agrandir la famille pour que tu puisses découvrir la joie de partager entre frères et sœurs.

Mon mari Mathieu: Mon amour, la plus grande décision de ma vie a été de te répondre « oui » le jour où tu m'as demandé de t'épouser. Merci pour ton soutien et ton écoute au quotidien. Ton optimisme permanent transforme chaque difficulté en challenge et chaque choix en opportunité. Chaque jour à tes côtés est une pierre de plus à l'édifice de notre bonheur. Je t'aime.

Maman, Papa: Merci de m'avoir appris les valeurs essentielles telles que la famille, l'altruisme, le travail, le mérite. J'espère pouvoir vous rendre fiers en essayant de les respecter. Votre exigence, encore maintenant, me pousse à donner le meilleur de moi-même. Je ne peux qu'apprécier la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés pour me soutenir et me guider dans mes choix. J'espère devenir un tel exemple pour mes enfants. Je vous aime.

Mon grand frère, Virginie et Adrien: Merci de m'avoir protégé et entouré depuis notre enfance. J'admire ta capacité à te remettre en question dans la recherche de ton bonheur et ta capacité et ta motivation à tout mettre en œuvre pour y accéder. Tu es mon modèle, j'espère pouvoir suivre tes traces. Je suis très heureuse, Virginie, de pouvoir te compter au sein de notre

famille, et de voir à quel point mon frère est heureux à tes côtés. Le petit Adrien n'en est que l'évidence. Je vous aime.

Mes beaux-parents: Merci de m'avoir accueilli dans votre famille avec autant de générosité et de simplicité. Vous êtes un bel exemple de famille unie, soucieuse du bonheur des uns et des autres. Je souhaite que le foyer que je construis avec Mathieu puisse vous ressembler.

Mes beaux-frères et ma belle-sœur Stéphanie: J'ai toujours voulu avoir un petit frère ou une petite sœur et je gagne trois petits frères et une sœur. Incroyable ce que la vie nous réserve ! Merci pour votre présence à nos côtés et votre soutien. Je vous souhaite de partager de nombreux moments en famille, de joie et de rire.

Ma famille: A tous les êtres chers qui m'ont quitté et qui ont tellement comptés (mes grand pères, ma petite mamie, Thérèse). A ma marraine chérie Catherine, ma petite Pascale, Nanou, mon oncle Pierre, mes cousins et cousines, Vincent, Elodie, Caroline, Charlotte, Nicolas, Mayol, Mamata, Marion. A mes petits neveux Florian et Amaury et à mon filleul adoré Tom, MERCI ! Vous m'êtes indispensables ! Je vous aime très très fort. J'espère que nous pourrons continuer à nous réunir même si les contraintes familiales et professionnelles ne rendent pas toujours les choses simples.

Ma belle-famille: Merci à tous pour votre accueil dans cette belle famille Tavan ou Jolivet. Merci pour votre présence et votre soutien.

INTRODUCTION

I- Cancer du sein métastatique et survie

Le cancer du sein est la principale cause de mortalité et le plus fréquent des cancers chez les femmes dans les pays développés (*Besjila S. et al. 2009, Diaby V. et al. 2015*). 6 à 10% des patientes présentant un cancer du sein sont d'emblée métastatiques et jusqu'à 20% des patientes initialement diagnostiquées avec une maladie locorégionale développeront des métastases de leur cancer du sein (*Beslija S. et al. 2009, André F. et al. 2004*). Une fois métastatique, le cancer du sein est généralement considéré comme une maladie incurable, pour laquelle les principaux objectifs sont le contrôle des symptômes et l'amélioration de la survie, et ce avec le minimum de toxicités afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible pour chaque patiente. Avant les années 1970, la médiane de survie globale pour les patientes présentant un cancer du sein métastatique était de 12 mois. Progressivement, celle-ci augmente jusqu'à atteindre 20 mois dans les années 1990 (*Clavel M. et al. 1993*). Dans les années 2000, la médiane de survie de ces patientes, varie de 18 à 24 mois selon les études bien qu'une petite population de patientes présentant une survie prolongée ait été observée dans certaines études rétrospectives (*André F. et al. 2004, Gennari A. et al. 2005*), certaines patientes pouvant vivre avec leur maladie pendant de nombreuses années (*Hayes D.F. et al. 1995*).

II- Sous-types tumoraux et site métastatique de prédilection

Le cancer du sein peut être subdivisé en différents sous-groupes en fonction de caractéristiques moléculaires et phénotypiques, responsables de disparités importantes en termes de survie. Basés sur une analyse transcriptomique approfondie, au moins quatre sous-types tumoraux ont été décrits : Luminal A; Luminal B; HER2-amplifié et basal-like, qui rejoint d'ailleurs logiquement la classification histologique plus simple basée sur les caractéristiques immuno histochimiques comme l'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone) et l'amplification de HER2. Les mutations génétiques, la méthylation de l'ADN, le nombre de copies ou encore l'expression protéique complètent cette classification (*Cancer Genome Atlas Network, 2012*). La réponse aux traitements locaux et systémiques, le risque de développer des métastases et la survie au stade métastatique varient d'un sous-type à un autre. Cette différence peut en partie être expliquée par le site de prédilection métastatique qui varie en fonction du sous-type. Par exemple, le tissu osseux est le principal site métastatique pour les sous-types luminaux, alors que le sous-type HER2 amplifié métastase souvent au niveau du système nerveux central et que le sous-type basal-like, comparé aux autres, présente un tropisme pulmonaire particulier avec également un taux de métastases cérébrales importants mais un taux faible de métastases osseuses. La survenue des rechutes dans le temps varie également en fonction des sous-types: des rechutes tardives sont observées, même après 5 ans, dans les tumeurs lumineuses comparées aux autres tumeurs, pour lesquelles le pic de fréquence des rechutes est précoce, dans les 5 premières années (*Kennecke H. et al. 2010, Kumar P. et al. 2016, Smid M. et al. 2008*).

III- Cancer du sein métastatique et facteurs pronostiques

La survie des patientes présentant un cancer du sein métastatique semble être étroitement liée à des facteurs pronostiques cliniques et biologiques indépendants. Certains de ces facteurs sont maintenant très bien décrits dans la littérature : le Performans status (PS), le grade de Scarff Bloom Richardson, le stade TNM, le site et le nombre de métastases, l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, l'amplification ou non d'HER2, l'index de prolifération ki67, le délai entre la réalisation d'une chimiothérapie en adjuvant et au stade métastatique et la survenue d'une rechute. Certains de ces facteurs sont décrits depuis les années 1990 et ont toujours le même impact sur la survie (*Falkson G. et al. 1990*). Le site des métastases semble être un facteur pronostique indépendant important: la présence de métastases viscérales ou la plurifocalité des sites métastatiques sont associés à un pronostic plus sombre. De la même façon, le statut hormonal est une importante caractéristique puisque la survie des patientes présentant un cancer du sein en rechute, exprimant les récepteurs hormonaux, est meilleure que celle des patientes dont le cancer n'exprime pas ces récepteurs, et ce quel que soit le site métastatique. De plus, la réalisation d'une chimiothérapie en adjuvant ainsi que l'envahissement ganglionnaire axillaire au moment du diagnostic ont également déjà été considérés comme des facteurs pronostiques, mais les résultats des différentes études varient et il est difficile d'évaluer l'impact réel de chaque facteur sur la survie du fait de leur intrication. Enfin, le phénotype moléculaire de la tumeur primitive (grade de Scarff Bloom Richardson, statut de l'amplification de HER-2 et de l'expression des récepteurs hormonaux) est également lié à la survie des patientes métastatiques (*Beslija S. et al. 2009, André F. et al. 2004, Largillier R. et al. 2008, Chang J. et al. 2003, Benson J.R. et al. 2012*). L'âge des patientes au moment du diagnostic est aussi un facteur pronostic. En effet, les femmes âgées ont un taux de rechute plus élevé qui peut être expliqué à la fois par un taux de réponse plus faible à la chimiothérapie

chez les femmes ménopausées et aussi par une augmentation des effets secondaires responsable d'une diminution des doses de chimiothérapie et donc une diminution de son efficacité. Enfin, l'indice de masse corporelle est également un facteur pronostic indépendant de la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein, spécialement pour celles qui ne sont pas ménopausées ou en péri-ménopause et qui ont pour seul traitement systémique la chimiothérapie (*Largillier R. et al. 2008*).

D'autres facteurs ont été décrits comme pouvant être pronostiques mais toutes les études ne convergent pas vers les mêmes résultats, ne permettant pas de conclure de façon définitive, comme par exemple le traitement locorégional. De nombreuses analyses rétrospectives suggèrent un effet positif de la chirurgie de la tumeur primitive sur le pronostic (*Harris E. et al. 2013*). Mais un essai récent, en ouvert et randomisé évaluant l'intérêt de la chirurgie de la tumeur primitive, chez des patientes d'emblée métastatiques, ne montre pas de bénéfice de celle-ci sur la survie globale (*Badwe R. et al., 2015*).

Certaines caractéristiques moléculaires ont été décrites comme facteurs pronostiques dans la littérature, comme l'aneuploïdie, une fraction élevée de la phase S, l'accumulation de p53, l'expression faible de bcl-2 et la surexpression de c-erbB-2. L'analyse univariée de Chang et al. a effectivement montré que les femmes atteintes d'une maladie présentant ces caractéristiques moléculaires ont une survie bien moindre. L'analyse multivariée confirme que deux de ces marqueurs biologiques (la fraction élevée de phase S et l'expression faible de bcl-2) sont bien des facteurs pronostiques péjoratifs indépendants (*Chang J et al., 2003*). D'autres facteurs pronostiques biologiques ont été décrits comme le taux de VE-cadhérine soluble qui est associé à une survie sans progression et une survie globale plus faibles pour les patientes métastatiques hormono-résistantes (*Rochefort P. et al. 2017*). Le taux de cellules tumorales circulantes a également une valeur pronostique péjorative à la fois sur la survie sans progression et la survie globale, et est décrit à plusieurs reprises comme un biomarqueur dynamique

prédictif qui pourrait permettre de détecter rapidement une résistance aux traitements utilisés et donc améliorer la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Ce taux est associé à des facteurs pronostiques cliniques comme le Performans status, le taux élevé de LDH, le nombre de sites métastatiques et le taux élevé de marqueurs tumoraux sanguins (*Cristofanilli et al., 2004 ; Hayes et al., 2006 ; Pierga et al., 2012*). Il a également été démontré que le taux de cellules tumorales circulantes était un meilleur biomarqueur que le CA 15-3 ou l'ACE (*Pierga et al., 2012 ; Bidard et al., 2014*). En ce qui concerne les patientes présentant un cancer du sein métastatique réfractaire à l'hormonothérapie, le taux sérique d'IL-6 a également été décrit comme un autre facteur pronostique. L'IL-6 est une cytokine qui est produite par de nombreux types cellulaires dont les cellules endothéliales et les cellules hématopoïétiques normales et dont l'expression est induite par l'hypoxie. Elle régule la transcription du VEGF et est par conséquent considéré comme un facteur angiogénique indirect. Le taux sérique élevé de cette cytokine est corrélé à une survie plus faible chez les patientes métastatiques réfractaires à l'hormonothérapie (*Bachelot T. et al. 2003*).

IV- Traitement du cancer du sein métastatique et impact sur la survie

Ces dix dernières années, des avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées pour les patientes présentant un cancer du sein métastatique, permettant une amélioration significative de leur survie. De nouveaux médicaments antinéoplasiques ont été développés et approuvés pour la pratique clinique courante et de nouvelles avancées en termes de classification ont été associées au développement de thérapies ciblées. Les différentes options thérapeutiques actuelles contribuent à l'amélioration du pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein

métastatique. Le traitement doit donc être adapté à l'agressivité clinique et biologique du cancer ainsi qu'à l'état général du patient ce qui comprend: la présence ou non d'une crise viscérale (altération fonctionnelle sévère d'un organe, évaluée par la présence de symptômes cliniques, de perturbations biologiques et/ou d'une progression rapide de la maladie) (Cardoso F. et al. 2014), le délai entre le traitement adjuvant et l'apparition de métastases, le type de traitement adjuvant, le statut des récepteurs hormonaux (RH) et HER2, l'hormonosensibilité, le Performans status ainsi que les comorbidités.

1- Traitement des cancers du sein métastatiques HER2+

La plus importante avancée thérapeutique concerne les patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2 amplifiée avec l'arrivée des thérapies ciblées anti-HER2. Les tumeurs HER2 amplifiée représentent 12 à 20% des tumeurs du sein métastatique. Selon l'essai CLEOPATRA, Le Pertuzumab (anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre le domaine permettant l'hétérodimérisation du récepteur HER2) en association avec le Trastuzumab (anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2) et une chimiothérapie par Docetaxel, en première ligne métastatique, permet d'obtenir une médiane de survie globale de 56.5 mois (HR 0.68; 95% CI, 0.56 to 0.84; p<0.001). Le standard thérapeutique de la première ligne métastatique des patientes HER2 amplifié repose donc actuellement sur l'association du Pertuzumab - Trastuzumab - chimiothérapie par Docetaxel. L'utilisation d'autres taxanes comme le Paclitaxel ou le Nab-Paclitaxel en association au double blocage anti-HER2 est en cours d'étude dans l'essai PERUSE (Bachelot et al. 2014). Au-delà de la première ligne métastatique, il n'y a pas de données soutenant l'utilisation d'un double blocage anti-HER2. En deuxième ligne métastatique, c'est le Trastuzumab Emtansine qui est devenu le nouveau standard, selon les données de l'étude EMILIA, permettant l'obtention d'une médiane de survie globale de 30.9 mois (HR 0.68; 95% IC, 0.55-0.85; p<0.001) en comparaison à l'association Capecitabine-Lapatinib (Swain S.M. et al. 2015, Verma S. et al. 2012). L'étude TH3RESA

corrobore ces résultats puisqu'en comparaison au traitement choisi par le médecin, le T-DM1 en troisième ligne métastatique, permet d'obtenir une médiane de survie sans progression de 6.2 mois versus 3.3 mois avec un HR de 0.528 ($p < 0.0001$) (Krop I.E. et al. 2014). Au-delà de la deuxième ligne métastatique, la poursuite du blocage de la voie de signalisation HER2 est importante pour améliorer la survie des patientes métastatiques. L'essai de Geyer et al. évalue l'intérêt de l'association Lapatinib (inhibiteur enzymatique spécifique des récepteurs de tyrosine kinase EGFR et HER2) – Gemcitabine versus Gemcitabine seul pour les patientes qui progressent après traitement par Trastuzumab, Anthracyclines et Taxanes. Le hazard ratio du temps à progression est de 0.49 (IC 95% 0.34-0.71, $p < 0.001$) et donc en faveur de l'association, résultats qui sont confirmés dans l'essai de Cameron D. et al. (Geyer C.E. et al. 2006, Cameron D. et al. 2008). L'analyse de Von Minckwitz et al. nous montre également que les patientes qui reçoivent une thérapie ciblée anti-HER2 en 3^{ème} ligne métastatique ont un meilleur pronostic que celles qui n'en reçoivent pas (von Minckwitz G. et al. 2011). La société américaine d'oncologie recommande donc de poursuivre une thérapie ciblée anti-HER2 après la deuxième ligne métastatique. Il existe plusieurs options: l'association Capecitabine-Lapatinib, l'association Capecitabine-Trastuzumab, l'association Lapatinib-Trastuzumab ou encore une association comportant le Trastuzumab avec une autre chimiothérapie (Giordano S.H. et al. 2014). L'association Lapatinib-Trastuzumab apporte un avantage de 4 à 5 mois de survie globale aux patientes prétraitées par Trastuzumab en comparaison au Lapatinib seul et améliore également la survie sans progression avec un hazard ratio de 0.73 (95% IC, 0.57-0.93; $p = .008$) (Blackwell K.L et al. 2012, Blackwell K.L. et al. 2010). Il n'existe pas suffisamment de données actuellement pour préférer un traitement par rapport à un autre.

2- Traitement des cancers du sein métastatiques RH+

En ce qui concerne le sous-type tumoral RH+, certains médicaments antinéoplasiques ont montré un impact sur la survie. Actuellement, les inhibiteurs de l'aromatase représentent la première ligne thérapeutique préférentielle pour les femmes ménopausées (*Mauri D. et al. 2006*). En première ligne thérapeutique, les anti-aromatases ont démontré leur supériorité par rapport au Tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, pour les patientes ménopausées (*Nabholtz J.M. et al. 2000 et 2003, Mouridsen H. et al. 2003, Paridaens R.J. et al. 2008*). En deuxième ligne métastatique, le Letrozole, l'Anastrozole et l'Exemestane ont clairement démontré un avantage statistiquement et cliniquement significatif en termes de survie en comparaison de l'acétate du megestrol, qui était le standard thérapeutique dans les années 90s (*Dombernowsky P. et al. 1998, Buzdar A.U. et al. 1998, Kaufmann M. et al. 2000*). D'autres thérapies hormonales ont également montré un impact sur la survie en deuxième ligne thérapeutique. En effet, le Fulvestrant (antagoniste « pur » des récepteurs aux œstrogènes), à la dose de 250 mg, a montré son efficacité, au même titre que le Tamoxifène, et que les anti-aromatases, chez les femmes ménopausées. Cependant, il n'a pas démontré de supériorité par rapport aux anti-aromatases et est donc actuellement utilisé en deuxième ligne thérapeutique (*Howell A. et al. 2004, Chia S. et al. 2008, Mauriac L. et al. 2003, Osborne C.K. et al. 2002*). Par la suite, le Fulvestrant, à la dose de 500 mg, a été associé à une médiane de survie globale de 26.4 mois (HR 0.81; 95% CI, 0.69 à 0.96, p=0.02), dans l'essai clinique CONFIRM, comparé au Fulvestrant 250 mg, en deuxième ligne du cancer du sein métastatique; faisant du Fulvestrant 500mg un nouveau standard dans la prise des patientes présentant un cancer du sein métastatique positif aux récepteurs hormonaux en deuxième ligne thérapeutique (*Leo A.D. et al. 2010, Di Leo A. et al. 2014*). L'efficacité du Fulvestrant dans la prise en charge des patientes métastatiques RH+ est corroborée dans l'essai de phase II, FIRST, dans lequel le Fulvestrant 500mg est aussi efficace en comparaison à l'Anastrozole, en première ligne métastatique (*Ellis M.J. Et al. 2015*) ainsi que dans l'essai de phase III, FALCON, où le Fulvestrant apporte un

bénéfice en survie sans progression de 2.8 mois (HR] 0.797, 95% CI 0.637–0.999, p=0.0486) par rapport à l'Anastrozole (*Robertson J. et al. 2017*). Le Fulvestrant pourrait donc devenir le nouveau standard en première ligne métastatique, cependant dans cette étude, les patientes étaient naïves d'hormonothérapie et d'autre part l'arrivée des inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6), qui seront détaillés plus loin, modifie les standards thérapeutiques.

L'émergence d'une résistance primaire ou secondaire à l'hormonothérapie est un problème majeur dans la prise en charge de ces patientes. Cette résistance trouve plusieurs fondements comme par exemple les mutations de la voie PI3K. En effet, la voie PI3K est une voie intracellulaire qui permet l'interaction de différents récepteurs tyrosine kinases oncogéniques avec d'autres molécules elles-mêmes oncogéniques favorisant la prolifération tumorale. Elle représente la voie la plus fréquemment mutée dans le cancer du sein, les mutations ou amplifications pouvant affecter l'ensemble de ces composants. Ainsi, des thérapies ciblant la voie PI3K/ AKT/ mTOR ont été développées. L'une d'elles, l'Everolimus, dans l'étude de phase II TAMRAD, en combinaison avec le Tamoxifène, augmente le temps à progression (HR 0.54 ; 95% CI, 0.36 à 0.81) (*Bachelot T. et al. 2012*). Dans l'essai de phase III BOLERO-2, il apporte une médiane de survie sans progression de 11.0 mois (HR 0.38; 95% CI, 0.31 à 0.48, p<0.0001) en association avec l'Exemestane versus 4 mois avec l'Exemestane seul dans les cancers du sein métastatiques réfractaires aux anti-aromatase non stéroïdiens (*Yardley D.A. et al. 2013*). Suite à ces résultats, l'association Everolimus Exemestane est devenue le standard de traitement en deuxième ligne métastatique des cancers du sein RH+ HER2-, chez des patientes prétraitées par des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens. Devant ces résultats encourageants en deuxième ligne, l'Everolimus a été testé en première ligne métastatique, dans l'essai de phase II BOLERO-4, en association avec le Letrozole, en comparaison avec le Letrozole seul. Les patientes recevaient ensuite l'association Exemestane + Everolimus à la

première progression. La médiane de survie sans progression n'est pas encore atteinte (*Royce M. et al. 2016*).

Une deuxième explication à cette hormonorésistance est la dérégulation du cycle cellulaire. Le cycle mitotique est un processus hautement contrôlé impliquant l'activation séquentielle de différents complexes de cycline-CDK. Ces points de contrôle du cycle cellulaire permettent aux cellules de ne pas entrer de façon inappropriée ou prématurée dans la phase suivante du cycle cellulaire. La phase de transition G1-S est particulièrement critique puisqu'elle initie la synthèse d'ADN. L'un des effecteurs clés de ce point de contrôle en G1 est la protéine suppresseur de tumeur retinoblastoma (pRb) capable d'inhiber l'expression de gènes nécessaires à l'entrée en phase S. La principale fonction des complexes cyclines D-CDK4/6 est de phosphoryler pRb ce qui empêche sa liaison avec les facteurs de transcription de la famille E2F et donc contrôle l'expression des gènes responsables de la synthèse d'ADN et de l'entrée en phase S. Ces complexes s'accumulent en phase G1 en réponse à des signaux mitogéniques. Dans le cancer du sein, de nombreuses aberrations moléculaires concernant les kinases dépendantes des cyclines et leurs cyclines correspondantes, ont été identifiées. Par exemple, l'amplification de CCND1 et donc la surexpression de la cycline D1 a été retrouvée dans près de 50 % des cancers du sein (*Zardavas D. et al. 2013, VanArsdale T. et al. 2015*). Ce contexte biologique a donc amené au développement d'une nouvelle classe médicamenteuse, ciblant le cycle cellulaire: les inhibiteurs de CDK4/6 dépendantes des cyclines. Le Palbociclib, l'un de ces médicaments, a été testé dans l'essai de phase II PALOMA-1 et permet l'augmentation de la survie sans progression de 10 mois en association avec le Letrozole en première ligne thérapeutique (*Finn R.S. et al. 2015*). Une approbation anticipée a été donnée au Palbociclib, début 2015, suite à cette étude. Les résultats de l'essai de phase III PALOMA-2 confirment l'amélioration de la survie sans progression apportée par l'association Letrozole Palbociclib (24.8 mois) en première ligne métastatique en comparaison au Letrozole seul (14.5 mois) avec un HR de 0.58

(95% CI, 0.46 - 0.72; P<0.001) (*Finn R.S. et al. NEJM 2016*). Un autre essai de phase III, PALOMA-3, apporte des résultats similaires avec une médiane de survie sans progression de 9.5 mois dans le bras Fulvestrant associé au Palbociclib comparé au bras Fulvestrant + placebo (HR 0.46; 95% CI, 0.36 to 0.59, p<0.0001) en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie; confirmant ainsi l'impact des inhibiteurs de CDK4/6 (*Cristofanilli M. et al. 2016, Turner N.C. et al. 2015*). Devant ces résultats, la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché du Palbociclib pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH /HER2-) chez la femme, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. L'association d'une hormonothérapie et du Palbociclib devient donc le nouveau standard thérapeutique en première et deuxième ligne métastatique pour les patientes RH+ HER2-.

Un autre inhibiteur de CDK4/6, le Ribociclib a été testé en première ligne thérapeutique. En effet, dans l'essai de phase III MONALEESA-2, la combinaison Ribociclib et Letrozole augmente la survie sans progression de manière significative par rapport au Letrozole seul, avec un HR à 0.56 (95% CI, 0.43 to 0.72; P=3.29×10⁻⁶) pour les patientes présentant un cancer du sein RH+ HER2- métastatique n'ayant pas reçu de traitement en première ligne thérapeutique (*Hortobagyi G.N. Et al. 2016*). Enfin un dernier inhibiteur de CDK4/6 apporte lui aussi des résultats positifs dans l'essai MONARCH III, avec une amélioration de la survie sans progression en association avec un anti-aromatase (Letrozole ou Anastrozole en première ligne métastatique (HR=0.54; 95% CI, 0.41 to 0.72; P = .000021) et dans l'essai MONARCH II, en association avec le Fulvestrant, avec une amélioration de la survie sans progression (16.4 versus 9.3 months; HR=0.55, 95% CI 0.45-0.68) (*Goetz M.P. et al. 2017, Sledge G.W. 2017*). Le développement de ces inhibiteurs du cycle cellulaire apporte une ligne thérapeutique

supplémentaire de taille dans le traitement des cancers du sein métastatiques RH+. L'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6 en première et deuxième ligne thérapeutiques pose la question de la séquence optimale thérapeutique après leur utilisation : Peut-on réutiliser un inhibiteur de CDK4/6 ? Quelle survie peut-on attendre en deuxième ligne et après lorsque l'on utilise ces inhibiteurs de CDK4/6 ?

En cas d'échec de l'hormonothérapie ou en cas de crise viscérale, plusieurs traitements de chimiothérapie ont été proposés et testés depuis plusieurs années. La Doxorubicine a été considérée, dans les années 1970, comme le traitement le plus efficace contre le cancer du sein métastatique et les combinaisons à base d'anthracyclines sont devenues dès lors le standard thérapeutique dans cette indication (*Smalley R.V. et al. 1977*). Puis le développement des Taxanes a représenté un tournant dans le traitement systémique du cancer du sein avec l'arrivée du Docétaxel et du Paclitaxel. Les différents essais thérapeutiques ont démontré une différence statistiquement significative en faveur des combinaisons de chimiothérapie contenant des Taxanes avec un HR en terme de survie globale de 0.93 (95% CI=0.86-1.00, p=0.05) (*Ghersi D. et al. 2005*). D'autres cytotoxiques ont été développés et testés pour les cancers du sein métastatiques : la Vinorelbine (*Gregory R.K. et al. 2000*), la Gemcitabine (*Jones J. et al. 2009*) et la Capecitabine (*Blum et al. 2012*). Aujourd'hui ces drogues sont utilisées dans la pratique clinique courante, dans le traitement du cancer du sein métastatique en première ligne ou plus tard, après un traitement préalable par Anthracyclines et Taxanes. Dans le même temps, la question de l'intérêt d'une combinaison d'agents cytotoxiques versus un traitement séquentiel s'est posée. Dans ce but, l'étude de Sledge a montré que la combinaison de traitements cytotoxiques avec Anthracyclines et Taxanes, n'augmentait pas la survie en comparaison avec un seul produit de chimiothérapie que ce soit les Anthracyclines ou les Taxanes administrées de manière successive (*Sledge et al. 2003*). D'autres essais concordent avec ces résultats (*Cardoso F. et al. 2009*). Ainsi, en situation métastatique, le traitement par monothérapie

séquentielle est le traitement de choix. Plus récemment, un nouvel inhibiteur de la mitose, l'Eribuline a permis l'augmentation de la médiane de survie globale de 2.4 mois, en deuxième ligne, pour les patientes qui ont été prétraitées par anthracyclines et taxanes, d'après les données de l'analyse poolée des études EMBRACE et 301 (*Cortes J. et al. 2011, Twelves C. et al. 2014, Kaufman P.A. et al. 2015*). L'Eribuline a donc toute sa place dans le traitement du cancer du sein métastatique en deuxième et troisième lignes. En France, le remboursement ne concerne, dans certaines régions, plus que la troisième ligne.

En ce qui concerne la population de patientes présentant un cancer du sein métastatique RH+ HER2-, le Bevacizumab (anticorps monoclonal anti-Vascular Epithelial Growth Factor) apporte un bénéfice en termes de survie sans progression : les différents essais cliniques rapportent une médiane de survie sans progression, en première ligne, respectivement de 11 mois (HR 1.36; 95% CI, 1.09 à 1.68], $p=0.0052$), 10 mois (HR, 0.67; $p < 0.001$), 11.8 mois (HR 0.60; $p < 0.001$), 9.2 mois (HR, 0.64; 95% CI, 0.52 à 0.80; $p < 0.001$) et 11.4 mois (HR 0.42; 95% CI, 0.34 à 0.52; $p < 0.0001$). Cependant l'ajout du Bevacizumab n'a pas donné lieu à une augmentation de la survie globale (*Miller K. et al. 2007, Gray R. et al. 2009, Miles D.W. et al. 2010, Lang I. et al. 2013, Robert N.J et al. 2011*). Depuis 2016, le Bevacizumab n'est plus remboursé en France dans cette indication que pour les tumeurs triples négatives, uniquement en première ligne métastatique. Un nouvel essai de phase II, ESMERALDA devrait nous apporter les résultats de l'association de l'Eribuline en combinaison avec le Bevacizumab, en première ligne métastatique pour les patientes présentant un cancer HER2-, en termes de survie sans progression et de survie globale.

Les recommandations internationales actuelles suggèrent que l'hormonothérapie devrait être la première ligne thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2+, même en cas d'atteinte viscérale. Les exceptions étant la présence d'une « crise viscérale », l'engagement du pronostic vital à court terme nécessitant une prise en charge

« agressive » ainsi que les résistances à l'hormonothérapie. Le choix de cette première ligne thérapeutique doit donc prendre en compte les comorbidités du patient, l'exposition et la réponse aux traitements antérieurs ainsi que la préférence du patient. Cependant, peu d'études comparent directement l'hormonothérapie à la chimiothérapie dans le traitement des cancers du sein métastatiques RH+ et aucune n'est récente. Une revue Cochrane a montré que le traitement de première ligne, l'hormonothérapie ou la chimiothérapie donnent une survie globale similaire, avec un léger avantage de la chimiothérapie sur le taux de réponse mais des effets secondaires plus fréquents (*Wilken N. et al. 2003*). Aucun groupe de patients pouvant bénéficier d'un traitement par rapport à l'autre n'a été identifié, bien qu'il y ait eu peu d'informations pour répondre à cette question. Six des sept essais de cette revue ont décrit un surcroît de toxicité associée à la chimiothérapie, dont les nausées, les vomissements et l'alopécie. Cependant dans les études de données réelles, la chimiothérapie en première ligne métastatique garde encore une place importante y compris pour les patientes qui ne présentent pas de crise viscérale (*Lobbezoo D.J. et al. 2016*). Etant donné ces résultats et l'absence de données comparatives, cette question du choix de la première ligne thérapeutique reste entière.

3- Traitement des cancers du sein métastatiques triples négatifs

Les tumeurs triples négatives représentent 10 à 20 % des cancers du sein invasifs. Cette appellation correspond à une définition immunohistochimique (absence d'expression des récepteurs hormonaux et absence d'amplification d' HER2) qui incluent plusieurs sous-type moléculaires: les tumeurs basal-like, normal breast-like et claudin-low (*Perou C.M. et al. 2000*). L'absence de cibles thérapeutiques comme les récepteurs hormonaux ou l'amplification d'HER2 diminue considérablement le nombre d'options thérapeutiques pour cette catégorie de patientes. La prise en charge des patientes présentant un cancer du sein métastatique triple

négatif repose donc essentiellement sur la chimiothérapie. Aucun agent de chimiothérapie n'a à l'heure actuelle montré de supériorité en termes de survie globale par rapport à un autre. Il existe donc plusieurs options, identiques à celles exposées ci-dessus, à savoir les anthracyclines, les taxanes, les anti-métabolites, les stabilisateurs ou inhibiteurs des microtubules. Les sels de platine peuvent également avoir un intérêt pour ce sous-type tumoral. En effet les sels de platines se lient à l'ADN, créent des liaisons entre les deux brins et donc des cassures double brins. En l'absence de mécanismes de réparation de l'ADN, ces cassures entraînent l'apoptose cellulaire ce qui est le cas pour les patientes BRCA 1 ou 2 mutées.

Les tumeurs triples négatives sont des tumeurs très proliférantes ce qui nécessite une angiogenèse aux différents stades de son développement. C'est pourquoi les thérapies ciblant l'angiogenèse, comme le Bevacizumab, sont utilisés en association avec la chimiothérapie dans cette indication comme décrit ci-dessus.

Certaines mutations génétiques semblent associées au développement de tumeurs triples négatives comme les mutations BRCA1 et 2 (*Atchley D.P. et al. 2008*). En effet, les tumeurs triple négatives représentent 70 % des tumeurs BRCA1 mutées et 20% des tumeurs BRCA2 mutées (*Lakhani S.R. et al. 2002, Livraghi L. et al. 2015*). Les cancers qui présentent une mutation BRCA ont un déficit dans l'une des voies majeures de la réparation de l'ADN : la recombinaison homologue.

La découverte des mutations BRCA1-2 et de leurs conséquences ainsi que l'identification d'une famille d'enzymes nucléaires, les poly ADP ribose polymérase (PARPs) a conduit au développement des inhibiteurs de PARP. En effet, les inhibiteurs de PARP agissent en ciblant une deuxième voie de réparation de l'ADN : la réparation par excision de base. Dans les cellules tumorales, le dysfonctionnement de deux voies de réparation de l'ADN conduit à la mort cellulaire. Le développement clinique des inhibiteurs de PARP a commencé en 2003 et ils sont

maintenant testés en monothérapie ou en combinaison avec d'autres drogues antinéoplasiques. L'Olaparib en monothérapie, a montré, dans différents essais de phase II, des taux de réponse de 41 et 12.9% chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique muté BRCA1 ou BRCA2 respectivement, tandis que le Rucaparib en monothérapie permet d'obtenir un taux de réponse de 15 % (*Tutt A. et al. 2010, Kaufmann B. et al. 2015, Drew Y. et al. 2016*). La différence observée entre les différents taux de réponse peut être expliquée en partie par le nombre de lignes de traitements antérieurs reçus par les patientes avant de débiter les inhibiteurs. D'autres inhibiteurs de PARP ont été testés en monothérapie dans des essais de phase I et apportent également des résultats positifs: Veliparib, Talazoparib (*Pahuja S. et al. 2015, Bono J.S.D. et al. 2013*). Ces inhibiteurs ont également été testés en combinaison avec de la chimiothérapie dans cette indication et certaines associations notamment avec les sels de platine et le Topotecan ont montré une efficacité importante chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique muté avec une réponse allant jusqu'à 71%. (*Balmana J. et al. 2014, Rodler E.T. et al. 2016, Livraghi L. et al 2015*). Aux vues des toxicités décrites et qui semblent être acceptables, des essais de phase III randomisés évaluent leur efficacité dans le cancer du sein métastatique BRCA muté : OlympiAD (Olaparib), EMBRACA (Talazoparib) and BRAVO (Niraparib). Les résultats d'OlympiAD rapportent effectivement une supériorité de l'Olaparib en monothérapie en comparaison au traitement de choix du médecin après une ou deux lignes de chimiothérapie, en terme de PFS (HR 0.58; 95% CI 0.43, 0.80; p=0.0009), pour les patientes métastatiques HER2-, avec une mutation germinale BRCA1/2 (*Robson M. et al. 2017*). L'essai EMBRACA, présenté au SABCS 2017, retrouve également des résultats positifs en terme de PFS pour le Talazoparib (HR = 0.542, p<0.0001), dans la même indication (*Litton G. et al. 2017, abstract GS6-07*). Les inhibiteurs de PARP peuvent donc être des traitements utiles notamment dans la population des patientes triple négative, pour lesquelles nous n'avons que

peu d'options thérapeutiques, et qui représentent la majorité des patientes BRCA1 et BRCA2 mutées (*Livraghi L. et al 2015*).

En association aux traitements antinéoplasiques, d'autres avancées ont également été faites en termes de soins de support, comme avec les biphosphonates qui sont maintenant largement utilisés en cas de métastases osseuses ou encore la chirurgie et la radiothérapie qui sont également utilisées en situation palliative (compression médullaire, métastases osseuses...). Une autre explication à l'augmentation significative de la survie des patientes, est l'amélioration de la prise en charge des toxicités : par exemple le contrôle de la neutropénie secondaire aux différents traitements est dorénavant plus aisé grâce aux facteurs de croissance des granulocytes et aux antibiotiques, en cas d'infection (*Beslija S. et al.2009, Andre F. et al. 2004, Raphael J. et al. 2015*). De plus, l'établissement et le développement d'équipes pluridisciplinaires spécialisées ainsi que la généralisation du dépistage de masse sont aussi responsables d'une réduction de la mortalité (*Falkson G. et al. 1990*).

V- Traitement spécifique de certaines localisations métastatiques

1- Métastases cérébrales

Le cancer du sein est la deuxième cause la plus fréquemment responsable de métastases cérébrales. Les patientes présentant un cancer du sein métastatique ont un risque de développer des métastases cérébrales de 14% et ce risque varie en fonction des sous-types tumoraux : 35 à 50 % pour les patientes présentant un cancer HER2+ et 46% pour les patientes présentant un cancer triple négatif (*Olson E.M. et al. 2013, Linn N.U. Et al. 2008*). Elles sont rarement incluses dans les essais thérapeutiques du fait, la plupart du temps, d'un état général précaire et de la présomption d'inefficacité des nouvelles drogues à traverser la barrière hémato-

encéphalique, du fait de l'expression au niveau des cellules endothéliales de transporteurs protéiques responsables d'un efflux des drogues antinéoplasiques. (*Sun H. et al. 2013*). La place des traitements systémiques, et notamment des chimiothérapies cytotoxiques, a donc longtemps été considérée comme modeste. Cette théorie est cependant largement controversée à l'heure actuelle (*Lockmann et al. 2010*). Les essais thérapeutiques ayant recours à des chimiothérapies sont difficiles d'interprétation du fait d'une grande variabilité de la population incluse ainsi que des traitements antérieurs reçus par les patientes (*Lim E. et al. 2014*). Généralement, les taux de réponse observés au niveau cérébral sont du même ordre de grandeur que ceux observés au niveau systémique (*Bachelot et al. 2013*). Parmi les drogues décrites, on notera particulièrement les associations CMF ou CAF pour les études les plus anciennes (*Rosner et al. 1986; Boogerd et al. 1992*), et des schémas à base de cisplatine-etoposide qui ont donné des taux de réponse variant entre 38 et 55% (*Franciosi et al. 1999*). Autre drogue particulièrement intéressante, la capecitabine, avec des résultats très intéressants dans plusieurs séries rétrospectives (*Fabi et al. 2006*). Par contre, le temozolomide, qui diffuse bien à travers la BHE mais n'est que faiblement actif dans le cancer du sein, et, utilisé en monothérapie n'a pas permis d'objectiver de réponse significative (*Abrey et al. 2001*). Dans l'ensemble, ces données, biens que peu nombreuses quantitativement, sont donc en faveur d'un rôle protecteur très relatif de la barrière hémato-encéphalique dans les métastases cérébrales et de l'efficacité quasiment équivalente des drogues classiques sur les métastases cérébrales et extra-cérébrales.

Dans le cas de métastases isolées, la chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique sont les approches thérapeutiques de choix. Le traitement localisé est une option pour les patientes présentant de une à trois métastases cérébrales (*Linskey M.E. et al. 2010*). En cas d'atteinte diffuse ou si l'état général de la patiente est précaire, l'irradiation pan encéphalique est le traitement de référence.

Les différentes thérapies ciblées ont un intérêt variable dans cette indication. L'efficacité du ciblage des récepteurs hormonaux est gênée par le fait que la plupart du temps l'apparition des métastases cérébrales est un évènement tardif chez ces patientes RH+ qui ont déjà acquis une résistance à l'hormonothérapie. Il n'y a donc pas de preuve de leur efficacité à l'heure actuelle dans cette indication. Il en va de même pour les médicaments qui pallient à l'hormonorésistance, l'Everolimus ainsi que les inhibiteurs de CDK4/6 pour lesquels nous n'avons pas d'informations quant à leur efficacité dans cette indication.

La survie médiane de ces patientes est très variable en fonction du sous type histologique, mais peut-être particulièrement bonne, souvent supérieure à 2 ans, pour les patientes présentant une tumeur HER2-positives traitées par trastuzumab. Les thérapies ciblées anti-HER2 ont montré un intérêt dans le traitement des patientes métastatiques cérébrales HER2+. L'association lapatinib plus capecitabine a été étudiée spécifiquement sur les métastases cérébrales non préalablement irradiées dans l'étude Landscape. Dans cette étude de phase II, 66% des patientes ont eu une réponse cérébrale objective (définie comme une réduction volumétrique des métastases cérébrales $\geq 50\%$ sans majoration de la corticothérapie). Le temps médian à progression cérébrale était de 6 mois, et le temps médian jusqu'à l'irradiation encéphalique totale était de 8 mois (*Bachelot T. et al. 2013*). L'étude CEREBEL comparant l'incidence des métastases cérébrales pour des patientes présentant un cancer du sein HER2+, traitées par Trastuzumab Capecitabine versus Lapatinib Capecitabine, rapporte un impact en survie globale et en survie sans progression en faveur du Trastuzumab (HR = 1.34; 95% CI, 0.95 - 1.64 et 1.30; 95% CI, 1.04 - 1.64 respectivement) (*Pivot X. et al. 2015*). Cependant la méta-analyse d'Olson a montré que les patientes traitées en adjuvant par Trastuzumab avaient plus de risque de développer des métastases cérébrales lors de leur première rechute métastatique en comparaison aux patientes qui n'en avaient pas reçu. Ceci s'explique probablement par le fait que le Trastuzumab contrôle efficacement la maladie extra crânienne

permettant aux patientes de vivre plus longtemps et donc développer des métastases cérébrales qui n'auraient pas eu le temps d'apparaître si l'atteinte viscérale n'avait pas été contrôlée (*Olson E.M. et al. 2013*). L'analyse spécifique dans l'étude CLEOPATRA des patientes présentant un cancer du sein HER2+ métastatiques au niveau cérébral nous montre que l'ajout du Pertuzumab au Trastuzumab et au Docetaxel permet de retarder l'apparition des métastases cérébrales de 15 mois versus 11.9 mois dans le bras placebo (HR = 0.58, CI= 0.39-0.85, p = 0.0049) et qu'il existe également une tendance en faveur du double blocage en terme de survie globale (*Swain S.M. Et al. 2014*). Le T-DM1 a également montré une efficacité dans cette indication, dans une étude rétrospective, permettant d'obtenir une médiane de survie sans progression de 6.1 mois (95% CI 5.2-18.3) (*Jacot W. et al. 2016*). Ces résultats intéressants nécessitent d'être validés en prospectif.

Les cancers du sein triples négatifs ont une particulière propension à métastaser au niveau cérébral. L'intervalle libre entre la maladie localisée et la survenue de métastases cérébrales est souvent court (*Niwińska A. et al. 2010*). Nous avons vu précédemment que les inhibiteurs de PARP avaient un intérêt pour les patientes triple négatives. Ainsi le Veliparib a été testé en phase I pour des patientes présentant un cancer du sein métastatique dont une atteinte cérébrale. Différentes doses ont été utilisées (10-300mg) en combinaison avec une irradiation cérébrale panencéphalique. Cet inhibiteur a permis d'obtenir un taux de réponse objective de 41 % et une médiane de survie globale de 7.7 mois pour ces patientes et était très bien toléré (*Mehta M.P. Et al. 2015*). Bien évidemment ces résultats prometteurs nécessitent de plus amples explorations notamment en phase II et III dans cette indication spécifique.

2- Métastases hépatiques et pulmonaires

50% des patientes avec un cancer du sein métastatique vont développer des métastases hépatiques. L'atteinte métastatique hépatique aggrave le pronostic puisque la médiane de survie

décrite est de 3 à 15 mois selon les études (*L. Wyld et al. 2003*). Le traitement de cette atteinte métastatique repose sur le traitement systémique standard défini selon le sous-type histologique. Cependant, en cas d'atteinte isolée, l'exérèse chirurgicale est parfois pratiquée. Aucune donnée prospective n'est actuellement disponible pour évaluer l'impact d'une résection chirurgicale sur la survie de ces patientes. Dans les études rétrospectives, l'exérèse chirurgicale est décrite pour des patientes présentant de 1 à 4 métastases hépatiques (la médiane étant de 2 métastases). La taille médiane de ces métastases est de 30 mm. Le taux de complications post-opératoires rapporté est de 21% et aucune patiente n'est décédée suite à cette intervention. Le taux de survie à 5 ans des patientes qui ont pu bénéficier de cette intervention est de 40 % mais nous n'avons pour la plupart de ces patientes pas d'informations quant aux caractéristiques de la tumeur et de l'atteinte métastatique extra-hépatique. Or nous avons vu que la survie des patientes varie en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur primitive et des métastases ainsi que l'étendue de la maladie métastatique. Cependant ces données de survie sont encourageantes et méritent d'être plus amplement explorées en prospectif, pour des patientes bien sélectionnées avec une atteinte métastatique isolée et limitée, étant donné la tolérance du traitement chirurgical. Cette stratégie pourrait par ailleurs servir d'épargne thérapeutique (*Chua T.C et al. 2011*). D'autres traitements locaux sont actuellement en développement comme la radiofréquence ou la thermo-ablation.

De même que pour l'atteinte hépatique, il existe très peu de données en particulier prospectives évaluant l'efficacité d'une résection chirurgicale en association avec le traitement systémique standard en cas de métastases pulmonaires isolées.

VI- Immunothérapie et cancer du sein métastatique

Le rationnel qui justifie l'utilisation d'immunothérapies dans le cancer du sein réside dans le fait que le cancer du sein est capable d'entraîner une réponse immunitaire du fait de différentes caractéristiques. Premièrement, il existe des cellules immunitaires, dont des lymphocytes, qui infiltrent le microenvironnement tumoral du cancer du sein. Deuxièmement, l'instabilité génétique tumorale conduit à une augmentation du nombre de mutations et à la formation de néo-antigènes. Et enfin, la signature génomique des gènes liés à l'immunité est décrite comme ayant une valeur pronostique. Ces caractéristiques sont d'autant plus présentes que la tumeur est triple négative ou HER2+, ces deux sous-types seraient donc les plus immunogéniques (*Cimino-Mathews A. et al. 2015*). Les récepteurs à la surface des lymphocytes T sont des points de contrôle immunitaires qui jouent un rôle majeur en donnant des signaux activateurs ou inhibiteurs aux lymphocytes T. L'antigène 4 associé aux lymphocytes cytotoxiques (CTLA-4), le récepteur de mort programmé 1 et son ligand (PD1/PDL1), sont entre autres, des signaux négatifs qui inhibent la réponse immunitaire des lymphocytes T (*Shin D.S. et al. 2015*). Les inhibiteurs de ces points de contrôle ont donc pour objectif de lever cette inhibition (*Linch S.N. et al. 2015*). Les anti-CTLA4 que sont l'Ipilimumab et le Tremelimumab sont actuellement en cours d'essai à la phase métastatique (essais *ClinicalTrials.gov* : *NCT02467361* et *NCT02453620*). Les anti-PD1 et PDL1 ont également été testés. Par exemple, le Pembrolizumab (anti-PD1) a été testé dans l'essai de phase Ib KEYNOTE 012 incluant des patientes présentant un cancer du sein métastatique triple négatif, exprimant à plus de 1% le PDL1. Le taux de réponse objective était de 18.6% et la durée médiane de réponse n'est pas encore atteinte (*Nanda R. et al. 2016*). Basé sur ces résultats, l'essai de phase III, KEYNOTE-119, permettra de comparer l'efficacité du Pembrolizumab à une chimiothérapie standard pour les cancers du sein métastatiques triples négatifs. Le Pembrolizumab est également testé dans

un essai de phase I/II, l'essai PANACEA, dans la population HER2 positive, résistante au Trastuzumab. Selon les résultats présentés au SABCS 2017, le Pembrolizumab, en association avec le Trastuzumab, permet d'obtenir un taux de réponse de 15.2%, pour les patientes PDL1 positives (*Loi S. et al. 2017 abstract GS2-06*). Un autre exemple est l'Atezoliumab (anti-PDL1), qui a également été testé dans un essai de phase I, chez des patientes présentant un cancer du sein triple négative, et qui permet d'obtenir un taux de réponse de 19% avec une survie sans progression à 6 mois de 27% (*Emens L. et al. 2015*). De même que le Pembrolizumab, l'Atezoliumab est actuellement testé en phase III dans l'essai IMpassion 130, qui permet d'évaluer l'efficacité de l'association d'une chimiothérapie à l'Atezoliumab dans la population de patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique triple négatif. D'autres inhibiteurs sont actuellement en cours d'investigation dans le cancer du sein: Nivolumab (anti-PD1) et Durvalumab (anti-PDL1). L'association de ces inhibiteurs en combinaison avec les thérapies ciblées comme les inhibiteurs de la voie PI3K, les chimiothérapies « classiques » et la radiothérapie pourrait également avoir un intérêt du fait de leur effet immunomodulateur qui potentialiserait l'efficacité des différentes immunothérapies. Plusieurs vaccins (anti-HER, anti-MUC1 et anti-ACE) sont également en cours de développement dans des études de phase I/II. Toutes ces nouvelles thérapies sont actuellement en cours de développement à la phase métastatique. Cependant la maladie métastatique est peut-être la moins encline à répondre aux immunothérapies du fait d'une forte immunosuppression associée au développement de mécanismes d'échappement au système immunitaire. Les immunothérapies notamment les vaccins, pour cette raison, sont également en cours de développement à la phase adjuvante.

VII- Présentation d'ESME

Le programme ESME (Epidemiological Strategy and Medical Economics) est une initiative académique menée par Unicancer, le réseau de centres de lutte contre le cancer (CLCC), pour centraliser les données réelles sur les cancers du sein métastatiques. Le programme inclue 18 centres spécialisés dans la lutte contre le cancer impliqués conjointement dans le soin de plus d'un tiers de tous les cas de cancer du sein à l'échelle nationale. Les organisations privées ou académiques peuvent interroger la base de données ESME pour répondre à des questions prédéfinies, sans accès direct aux données ni participation au programme de travail. Cette base de données rassemble des données individuelles de tous les patients, hommes ou femmes, de plus de 18 ans, ayant commencé un traitement anticancéreux pour un cancer du sein métastatique dans l'un des 18 CLCC participant au programme ESME, du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2014.

1- Source des données

Les données anonymisées des patientes sélectionnées de la base de données ESME ont été centralisées dans chaque CLCC avant d'être envoyées à Unicancer. Trois sources principales ont été utilisées : le dossier électronique du patient contenant des données non structurées comme les comptes rendus médicaux ; la base de données pharmaceutique, avec les données de tous les traitements anti-cancéreux délivrés dans chaque centre ; et une base de données systématique (programme français pour la médicalisation des systèmes d'informations) contenant des données sur les hospitalisations. Les données obtenues rétrospectivement de chaque dossier patient sont collectées dans un formulaire électronique spécifique. Suivant un plan de gestion des données, toutes les données sont contrôlées et homogénéisées avant d'être importées dans la base de données finale. Les paramètres clés comprennent les données démographiques des patients, celles de la pathologie et de la survie ainsi que les traitements. Le

contrôle qualité sur site du processus de sélection des patients et de la collection de données a été effectué au hasard. La collection des données et les processus de gestion du projet ont fait l'objet d'un audit interne. Toutes les analyses de données ont été réalisées sous la seule et entière responsabilité du département R&D d'Unicancer, selon un plan d'analyse statistique validé par le comité scientifique et éthique d'ESME.

2- Processus de sélection des patients

Un processus rigoureux de sélection des patients incluant des phases de pré-sélection et de sélection, a été basé sur des informations extraites de plusieurs sources de données dans chaque centre de lutte contre le cancer (CLCC). L'objectif de la phase de présélection était d'identifier tous les patients répondant potentiellement aux critères de sélection de la base de données, y compris les patients traités sans hospitalisation ou chirurgie (patients non listés dans des bases de données structurées au sein des CLCC). L'objectif global était donc de créer une liste de patients présélectionnés aussi complète que possible tout en minimisant le nombre de faux positifs. Dans chaque CLCC, les patients ont été identifiés à partir des dossiers d'hospitalisation au moyen des codes de Classification internationale des maladies spécifiques au cancer du sein métastatique associés aux séjours en hospitalisation. Selon le logiciel utilisé dans le système d'information de la pharmacie du centre, les patients pouvaient également être identifiés à partir des dossiers de pharmacie. D'autres sources de données, telles que les bases de données spécifiques au cancer du sein métastatique et les enregistrements de réunions d'équipes multidisciplinaires, ont été utilisées pour la présélection des patients, de même que les moteurs de recherche dans le dossier électronique du patient utilisant des mots clés pertinents. Une fois que la liste de présélection finalisée dans chaque centre, chaque patient a reçu un numéro ESME anonyme. La liste de présélection finale pour cette phase initiale était composée d'environ

34500 patients. Il convient de noter que la méthode utilisée pour la présélection des patients n'a pas permis d'identifier les patients dont la première métastase a été prise en charge dans une CLCC. Par conséquent, les critères de tous les patients présélectionnés ont été vérifiés par la suite et validés dans la phase de sélection en utilisant les données du fichier électronique du patient. Cela a conduit à une liste définitive des patients sélectionnés pour chaque centre. Les patients qui n'ont pas rempli tous les critères de sélection n'ont pas été retenus dans la base de données.

3- Gestion des données

Toutes les données intégrées dans le programme de recherche ESME suivent des processus contrôlés par la qualité.

Les données relatives aux patients sont collectées dans chaque centre par des attachés/techniciens de recherche clinique spécialement formés pour le projet. Pour la constitution de la base de données des patients, les données du fichier électronique patient sont saisies via un formulaire électronique de rapport de cas (eCRF). Un soutien médical est fourni pour la formation et l'assistance au personnel de collecte de données, et un groupe d'experts est disponible pour répondre à toutes les questions concernant les dossiers des patients. Conformément à un plan de gestion des données, les données importées dans la base de données finale sont contrôlées, recodées et harmonisées avant d'être importées. Toutes les procédures de codage sont prédéfinies par le gestionnaire de données de la base de données des cancers du sein métastatiques ESME (ESME MBC). Il n'y a pas de transmission de données individuelles; toutes les données sont centralisées dans chaque centre en utilisant un format anonyme partagé. Toutes les données sont exclusivement obtenues rétrospectivement; aucune tentative n'est faite pour récupérer les données manquantes du dossier médical du patient via les médecins, les paramédicaux ou les patients. Les données ne sont pas interprétées, mais collectées comme

décrites dans le dossier patient. Par exemple, les causes de décès ont été transcrites comme étant liées au cancer du sein métastatique uniquement lorsque cela apparaissait clairement comme tel dans le fichier source.

Le système de gestion des données de la base de données ESME MBC est géré à l'aide du logiciel SAS (Statistical Analysis System). Pour chaque mise à jour annuelle, la base de données ESME MBC est verrouillée, avec des verrous de base de données pour les projets de recherche, selon les besoins et les données supplémentaires sont examinées. La base de données ESME MBC et l'outil eCRF (utilisés pour constituer la base de données Patient) hébergent une base de données certifiée en santé. L'accès sécurisé à la base de données globale est coordonné par R&D Unicancer.

4- Contrôle qualité

Deux types principaux de contrôle-qualité (CQ) ont été réalisés. Tout d'abord, le QC du processus de sélection des patients a été réalisé sur site entre décembre 2014 et juillet 2015. Il consistait à vérifier la validation des critères de sélection des patients sélectionnés et non sélectionnés dans chaque CLCC. Pour chaque patient sélectionné, les données des variables clés ont également été vérifiées par rapport aux données de base. Pour toutes les procédures de CQ, les limites d'erreur acceptées étaient de 10% pour les patients non sélectionnés et de 5% pour les patients sélectionnés. Deuxièmement, les audits menés comprennent un audit central du département d'assurance qualité d'Unicancer et un audit au niveau local, sur la saisie des données dans la base Patient et sur la liste des patients présélectionnés, ainsi qu'un audit d'un prestataire de services en statistiques.

Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2 negative metastatic breast cancer patients

E. Jacquet¹, A. Lardy-Cléaud², B. Pistilli³, S. Franck⁴, P. Cottu⁴, S. Delalogue³, M. Debled⁵, L. Vanlemmens⁶, M. Leheurteur⁷, A.V. Guizard⁸, L. Laborde⁹, L. Uwer¹⁰, W. Jacot¹¹, D. Berchery¹², I.Desmoulins¹³, J.M. Ferrero¹⁴, G. Perrocheau¹⁵, C. Courtinard¹⁶, E. Brain⁴, S. Chabaud², M. Robain¹⁶, T. Bachelot¹

¹ Medical Oncology Department, CHU, Grenoble, France

² Biostatistics unit, Centre Léon Bérard, DRCI, Lyon, France

³ Medical Oncology Department, Gustave Roussy Institute, Paris, France

⁴ Medical Oncology Department, Curie Institute, Paris, France

⁵ Medical Oncology Department, Bergonié Institute, Bordeaux, France

⁶ Medical Oncology Department, Oscar Lambret Center, Lille, France

⁷ Medical Oncology Department, Henri Becquerel Center, Rouen, France

⁸ Registry Department, François Baclesse Center, Caen, France

⁹ Medical Oncology Department, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France

¹⁰ Medical Oncology Department, Lorraine Oncology Institute, Nancy, France

¹¹ Medical Oncology Department, Montpellier Cancer Institute, Montpellier, France

¹² Medical Oncology Department, Claudius Regaud Institute, Toulouse, France

¹³ Medical Oncology Department, Georges-François Leclerc Center, Dijon, France

¹⁴ Medical Oncology Department, Antoine Lacassagne Center, Nice, France

¹⁵ Pharmacy Department, Institute of Cancer Research in Western France, Angers-Nantes, France

¹⁶ R&D, Unicancer, Paris, France

Abstract

Background: For hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer, international guidelines recommend endocrine therapy as first-line treatment, except in case of “visceral crisis”. In the latter case, chemotherapy is preferred. Few studies have compared these two strategies. We used the ESME program, Unicancer large national observational database (NCT03275311), to address this question.

Methods: All patients who initiated treatment for a newly diagnosed hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer between January 2008 and December 2014 in any of the 18 French Comprehensive Cancer Centers participating to ESME, were selected. Patients should be aromatase inhibitor (AI)-sensitive (no previous AI or relapse occurring more than one year after last adjuvant AI). Objectives of the study were evaluation of progression free and overall survival according to type of first-line treatment adjusted on main prognostic factors using a propensity score.

Results: 6265 patients were selected: 2733 (43.6%) received endocrine-therapy alone while 3532 (56.4%) received chemotherapy as first-line therapy. Among the latter, 2073 (58.7%) received maintenance endocrine therapy. Median overall survival was 60.78 months (95% CI, 57.16-64.09) and 49.64 months (95% CI, 47.31-51.64) ($p < 0.0001$) for patients receiving endocrine therapy alone and chemotherapy \pm maintenance endocrine therapy respectively.

However, this difference was not significant after adjusting on the propensity score (HR: 0.943, IC 95% 0.863-1.030, $p= 0.19$).

Conclusion: In this large retrospective cohort of patients with AI-sensitive metastatic luminal breast cancer, overall survival was similar, whether first line treatment was chemotherapy or endocrine therapy. In agreement with international guidelines, endocrine therapy should be the first choice for first-line systemic treatment for metastatic breast cancer in the absence of visceral crisis.

Key words

Hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer, aromatase inhibitor-sensitive, first-line treatment

Key message

These large real-life data from aromatase inhibitors sensitive, hormone receptor positive, HER-2 negative metastatic breast cancer patients, show that frontline endocrine therapy leads to high PFS and OS rates, and that induction chemotherapy is probably of no benefit in most instances. These results support current recommendations to use first line endocrine therapy in this setting, except for patient with visceral crisis.

Introduction

Breast cancer (BC) is the second leading cause of death and the most common malignancy among women in developed countries (1,2,3). Once metastases are detected, the disease is considered as non-curable and treatment gives priority to quality of life. During the last decade, significant improvement has been achieved in the treatment of metastatic breast cancer (MBC) (3, 4). For the hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) subtype, the choice for first-line treatment depends on the type and duration of adjuvant endocrine therapy, and whether relapse occurs while under adjuvant treatment or at distance. Patients are defined as “aromatase inhibitor (AI)” sensitive if they were not exposed to AI in the adjuvant setting, or relapsed more than one year after completion of adjuvant AI. With first-line hormonal treatment as AI or fulvestrant alone, they may derive one year of median disease control benefit (5). Moreover, three recent studies have shown that AI and CDK4/6 inhibitors combinations greatly improve time outcome compared with AI alone, with a median time to progression exceeding two years (6, 7, 8), challenging results obtained with chemotherapy. (9). Few studies have made direct comparisons between endocrine therapy and chemotherapy for MBC. None is recent nor has reported on endocrine therapy combinations. A Cochrane review has shown that either therapy, endocrine therapy or chemotherapy give similar overall survival (OS) when used as first-line strategy, with a small advantage of chemotherapy on response rate but more frequent side effects. As a result, guidelines recommend that first-line systemic treatment for patients with HR+/HER2- MBC should rely on endocrine therapy, except for the few ones experiencing a visceral crisis. (4, 10).

Real-life data are important assets since they provide data complementary to randomized clinical trials. The Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) program is an academic initiative launched in 2014 by Unicancer, the French network of cancer centers, in order to report exhaustive, high quality and centralized real-life data on different solid tumours including metastatic breast. It allowed building a database of more than 16000 MBC cases with complete characteristics from pathology to outcome. ESME involves 18 academic cancer centers managing together over one-third of all BC cases nationwide. (NCT03275311). (11).

The main aim of the present work was to describe OS in patients diagnosed with luminal MBC considered as AI sensitive according to the type of first-line systemic treatment, chemotherapy or endocrine therapy.

Methods

Study design

We carried out a retrospective, comparative study to assess survival of predefined MBC patients selected from the ESME MBC database, according to physician's choice for first-line systemic treatment. Individual data from all consecutive patients, male or female, ≥ 18 years, having started an anti-cancer treatment for a MBC at any of the 18 participating cancer centers between 1 January 2008 and 31 December 2014 with latest follow up by 2016, are recorded.

Patient's selection focused on those with HR+/HER2- and AI sensitive disease, defined as those who had never received AI, or who relapsed more than one year after end of adjuvant AI (4,12). Data were compiled until the cut-off date (15 January 2016), death, or date of latest news.

The database was built in compliance with French and European regulations, (authorization no. 1704113, NCT03275311). The program was managed by R&D Unicancer (13, 14). The study was approved by an independent ethics committee which waived the requirement for informed consent.

Evaluation criteria

The primary end point of this study was OS defined as the time between the diagnosis of metastases and the date of death (from any cause), or censored to date of latest news. The main secondary end point was progression-free survival (PFS) under first line therapy defined as time between the starting date of first-line treatment and date of first disease progression or death, or censored to date of latest news or data cut-off (15-Jan-2016). Disease progression was defined as detection of a new metastatic site, progression of existing metastases, local or locoregional recurrence of the primary tumor, or death from any cause. The other secondary end points were description of prognostic and predictive factors for OS and PFS. The group "endocrine therapy" includes patients who received endocrine therapy as first-line treatment, with or without targeted therapies in combination, but without any chemotherapy. The group "chemotherapy" includes patients who received frontline chemotherapy (\pm targeted therapy), with or without maintenance endocrine therapy.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize patients' initial characteristics at diagnosis of MBC. Comparisons between-group were performed using a Chi-2's or Fisher's exact test for categorical data and T test or nonparametric Wilcoxon's test for continuous data; a p-value <0.05 was considered statistically significant. Survival curves for OS and PFS with associated log-rank tests were generated using the Kaplan Meier method. Median follow-up was calculated using reverse Kaplan-Meier estimation.

The propensity score was performed to adjust for confounding factor and to account for subjective treatment physician's choice.

Propensity score

A propensity score was built to adjust for differences between groups. This method reduces biases in the estimation of treatment effects associated with non-random observational data. It is useful for observational studies in which baseline characteristics differ and when the number of characteristics or potential confounders is relatively large (**15**, **16**). We used the IPTW method with stabilized weights on OS (**17**). The selected variables in relation to survival and allocation of first-line treatment were pre-specified factors predicting for OS: age at metastatic diagnosis (over 45 years or 45 years and under), histological grade of primary tumor, number of metastatic sites (<3, 3, and more), time interval between primary diagnosis and metastatic relapse (de novo metastatic versus <2 years versus >2 years), the modality of diagnosis (systematic examination, symptoms), type of metastatic sites (liver, visceral except liver and extra-visceral), receipt of adjuvant chemotherapy (yes/no), receipt of adjuvant endocrine therapy (yes/no), progesterone receptor (PgR) status, and level of activity of the treating center (number of MBC patients per year (<700, 700 - 1100, >1100)). For histological grade and PgR status, we built a group with missing data to keep these cases in the propensity score. The log-rank test is unusable when we take into account propensity score weight. Indeed, the log-rank test assumes that observations are independent whereas when one weights by the propensity score, observations are linked by their propensity score, which reflects the outcome. To solve this problem, we used a robust variance estimator in the Cox model.

SAS version 9.4 was used for all statistical analyses.

Results

Patients and follow-up

Of 16702 patients' cases compiled in the ESME MBC database, 6265 patients matched the selection criteria of being AI -sensitive HR+/HER2- at the time of first-line treatment. All patients who met the inclusion criteria were included in the analysis. Among them, 2733 (43.6%) received endocrine therapy (+ targeted therapy, $N=59$), while 3532 (56.4%) received chemotherapy (+ targeted therapy, $N=1119$), with endocrine therapy as maintenance treatment after induction chemotherapy in 2073 (58.7%) (Figure1).

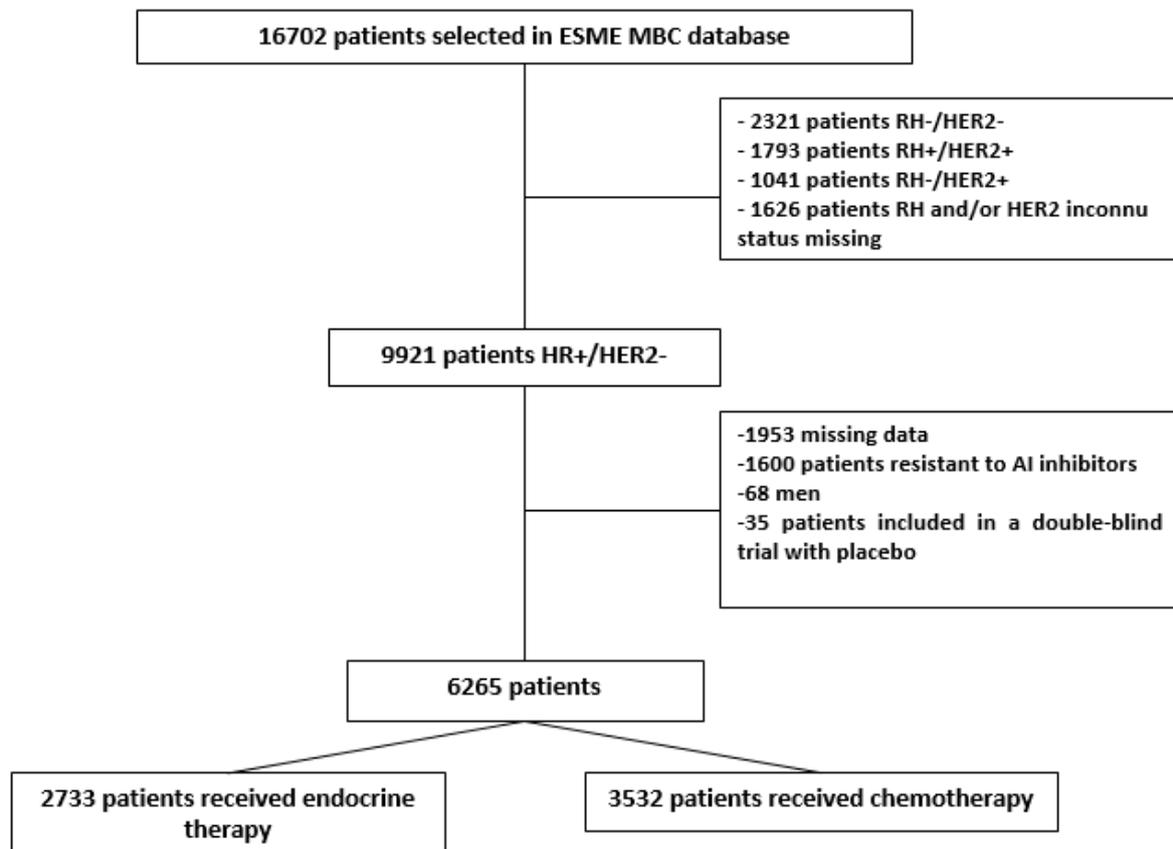


Figure 1. Study flow chart

Patients' baseline characteristics are shown in Table 1. Compared with the endocrine therapy group, patients in the chemotherapy group were younger (56.0 versus 66.0 years old; $p < 0.001$) and had more visceral or brain metastases ($p < 0.001$).

The median follow-up for the total population was 48.03 months (95% CI 46.48-49.11).

Four deaths were reported as treatment-related during first line therapy in the chemotherapy group (3 with chemotherapy only and 1 with chemotherapy and hormonotherapy. 3 deaths (0.2%) in each group were linked to another solid tumor and two deaths (0.1%) related to leukemias were reported in the chemotherapy group.

Table 1. Patients' characteristics

| | All | | L1 Treatment | | p-value |
|--|---------------|---------------|------------------------------------|-------------------|-----------|
| | | | Chemotherapy +/- Endocrine therapy | Endocrine therapy | |
| | N=6265 | N=3532 | N=2733 | | |
| Age at initial diagnosis (year) | | | | | |
| Median (min; max) | 53.0 (23; 93) | 50.0 (23; 91) | 58.0 (23; 93) | | p <0.001 |
| Age at metastasis diagnosis (year) | | | | | |
| Median (min; max) | 60.0 (23; 95) | 56.0 (23; 92) | 66.0 (26; 95) | | p <0.001 |
| Delay between initial diagnosis and metastases onset (year) only for M0 | | | | | |
| N | 3622 | 1903 | 1719 | | p <0.001 |
| Visceral disease | | | | | |
| Yes | 3272 (52.2%) | 2176 (61.6%) | 1096 (40.1%) | | |
| No | 2993 (47.8%) | 1356 (38.4%) | 1637 (59.9%) | | p <0.001 |
| Metastasis sites | | | | | |
| Bone | 4120 (65.8%) | 2212 (62.6%) | 1908 (69.8%) | | p <0.001 |
| Brain | 236 (3.8%) | 166 (4.7%) | 70 (2.6%) | | p <0.001 |
| Lung | 1377 (22.0%) | 915 (25.9%) | 462 (16.9%) | | p <0.001 |
| Lymph node | 1537 (24.5%) | 1078 (30.5%) | 459 (16.8%) | | p <0.001 |
| Pleura | 737 (11.8%) | 433 (12.3%) | 304 (11.1%) | | p = 0.168 |
| Skin | 634 (10.1%) | 323 (9.1%) | 311 (11.4%) | | p = 0.004 |
| Liver | 1476 (23.6%) | 1158 (32.8%) | 318 (11.6%) | | p <0.001 |
| Number of metastatic sites | | | | | |
| Median (min; max) | 1.0 (0;8) | 2.0 (0; 8) | 1.0 (0; 6) | | p <0.001 |
| Diagnosis of metastatic relapse | | | | | |
| Systematic examination | 3461 (57.5%) | 2127 (62.6%) | 1334 (50.9%) | | p <0.001 |
| Symptom | 2558 (42.5%) | 1269 (37.4%) | 1289 (49.1%) | | |
| Missing data | 246 | 136 | 110 | | |
| Menopausal status | | | | | |
| Yes | 4488 (71.6%) | 2225 (63.0%) | 2263 (82.8%) | | p <0.001 |

First-line treatment

Endocrine therapy received as first line treatment in the endocrine therapy group or as maintenance therapy in the chemotherapy group is reported in Table 2. In the endocrine therapy group, the use of AI was predominant (84.2%). Among patients treated with first-line chemotherapy (N=3532), taxanes, anthracyclines, capecitabine and other cytotoxics were used at least in 2353 (66.6%), 1403 (39.7%), 560 (15.9%), 1644 (46.5%) cases, respectively; 1119 patients (31.7%) received also a targeted therapy, mostly bevacizumab (1029 patients). Following induction chemotherapy, 2073 (58.7%) received endocrine therapy as maintenance. In the endocrine therapy group, median treatment duration was 12 months (min: 0, max: 88) while in the chemotherapy group, median treatment duration was 3.7 months (min: 0, max: 54) for patients who received chemotherapy only and 4.6 months (min: 0, max: 83) + 10.8 months (min: 0, max: 88) for chemotherapy followed by endocrine therapy as maintenance.

| | As first line treatment N=2733 | As maintenance treatment after chemotherapy N=2073 |
|----------------------|-----------------------------------|---|
| Aromatase inhibitors | 2302 (84,2%) | 1571 (75,8%) |
| Antiestrogens | 448 (16,4%) | 587 (28,3%) |
| Fulvestrant | 249 (9,1%) | 139 (6,7%) |
| LHRH Analogues | 252 (9,2%) | 219 (10,6%) |
| others | 18 (0,7%) | 7 (0,3%) |

Table 2. Type of endocrine therapy (at least one treatment)

Overall survival

At the time of the analysis (November 2016), 2754 patients (44%) have died. Median OS was 53.98 months, 95% CI (52.04-56.24), 60.78 months (95% CI 57.16-64.09) and 49.64 months (95% CI 47.31-51.64), in the whole population, the endocrine therapy group and the chemotherapy group, respectively.

In the chemotherapy group, median OS was 30.52 months (95% CI 28.22-33.94) for patients having been treated with chemotherapy alone and 62.68 months (95% CI 59.59-66.26) for those treated also with maintenance endocrine therapy (Figure2).

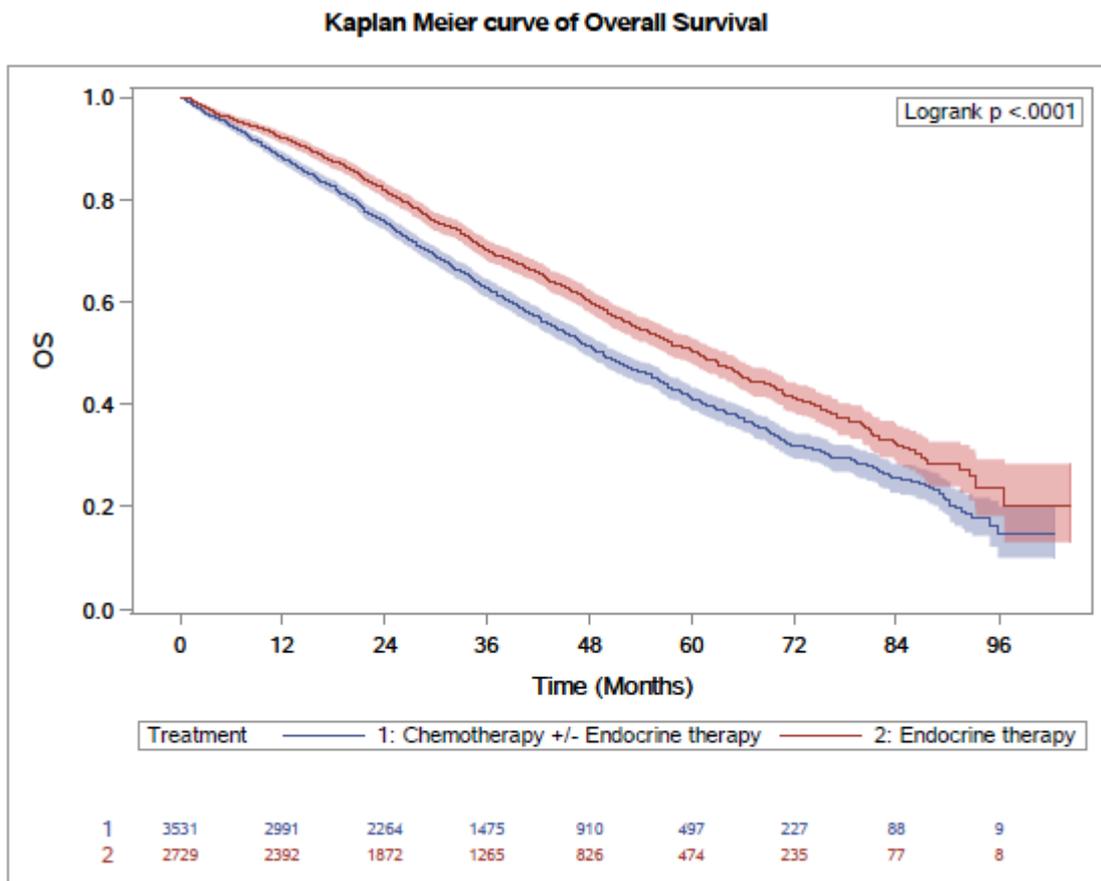


Figure 2. Kaplan Meier curve of overall survival

We studied the efficacy of these two strategies in different clinically relevant subgroup of patients. This subgroup analysis is reported in Figure 3. It showed that in most these subgroups, patients who received first line endocrine therapy had a lower risk of death than patient who received first line chemotherapy.

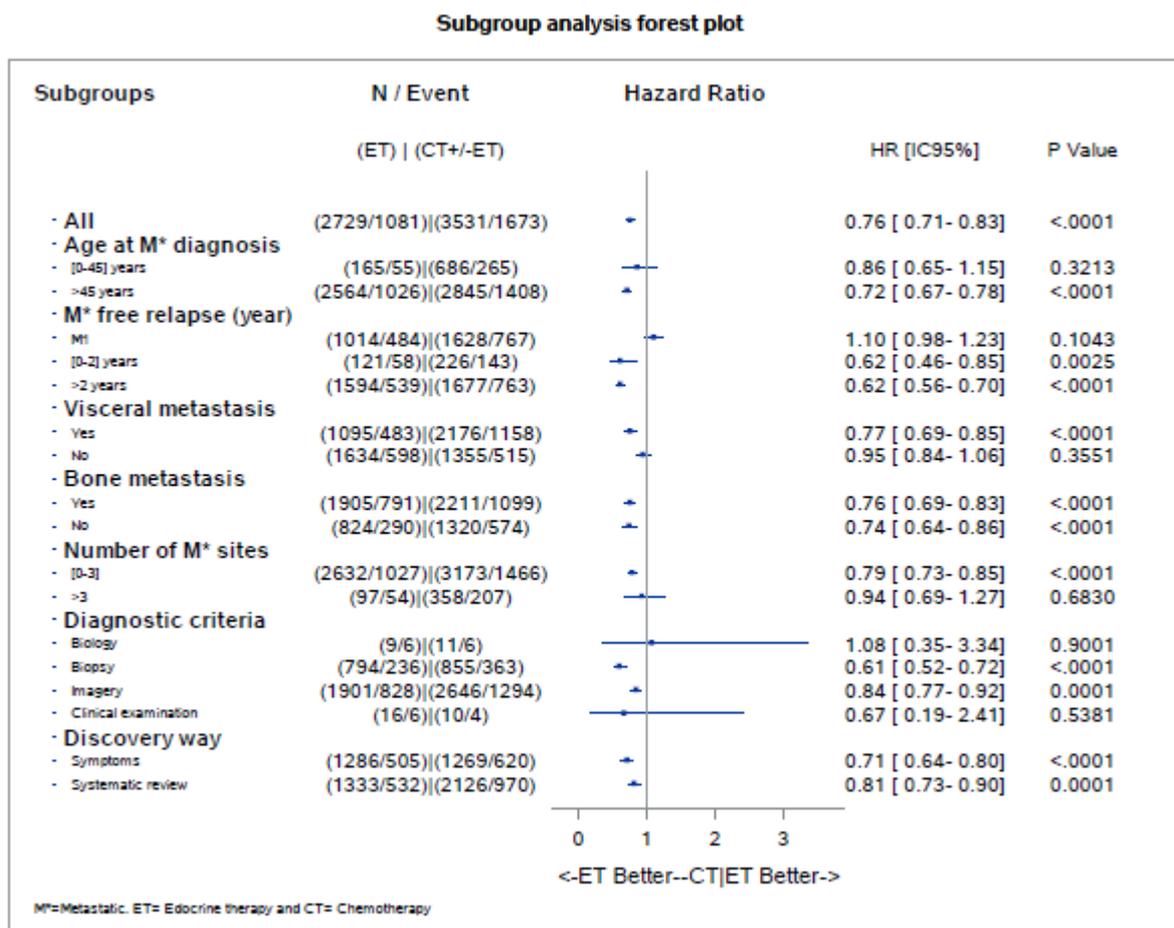


Figure 3. Subgroup analysis forest plot.

Adjustment on the propensity score

We built a propensity score to account for the differential prescription of endocrine versus chemotherapy as initial therapy. When we used this stabilized weights to adjust there was no differential effect on OS between endocrine therapy and chemotherapy (HR: 0.943, IC 95% 0.863-1.030, $p= 0.19$).

Progression free survival

During the follow-up period, 5116 patients progressed or died: 2923 in the chemotherapy group and 2193 in the endocrine therapy group). The median PFS was 13.63 months (95%CI 13.07-14.19), 15.18 months (95%CI 14.45-16.20) and 12.58 months (95%CI 11.89-13.14), in the whole population, the endocrine therapy group and the chemotherapy group, respectively ($p < 0.0001$).

In the chemotherapy group, median PFS was 4.63 months 95%CI (4.43-4.96) for patients having been treated with chemotherapy alone and 20.86 months 95%CI (19.94-21.68) for those treated with chemotherapy followed by maintenance endocrine therapy (Figure 4).

In multivariate cox model, effect of endocrine therapy treatment on PFS was no significant.

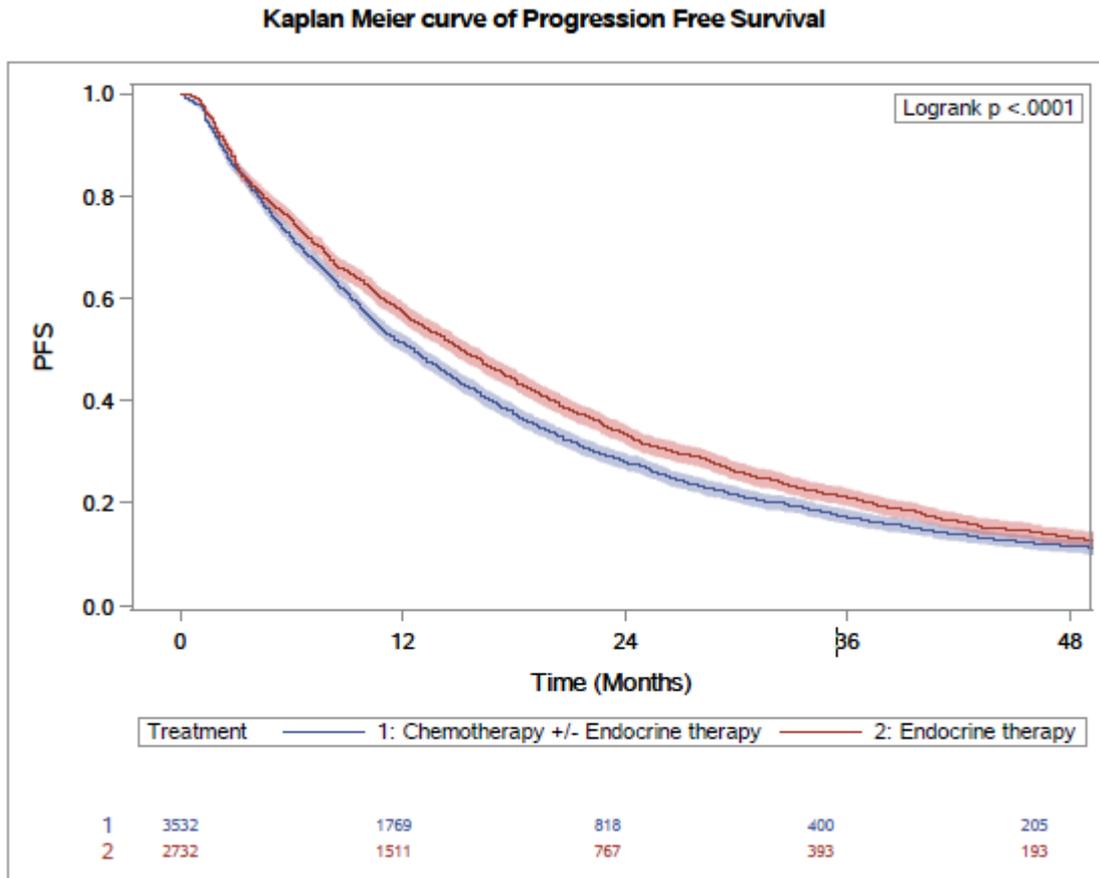


Figure 4. Kaplan Meier curve of progression-free survival

Discussion

The ESME program provides high quality real-life data for a large cohort of MBC. Our aim was to compare overall survival among HR+/HER2- AI-sensitive MBC patients who received either endocrine therapy or chemotherapy as first line treatment. Most of these patients (56.4%) received chemotherapy as an induction treatment, which is currently not in-line with large expert consensus and international recommendations. However, the ESME cohort gathers patients who initiated treatment between 2008 and 2014, and such guidelines have been initially released in the late 2000s (18).

OS of our whole population appeared high, with a median of 53.98 months, [95%CI 52.04-56.24]. This impressive result compares favorably to those previously described for such patients' populations (3, 19) and is in-line with the most recent population-based results (3, 18, 20, 21). First-line PFSs obtained are also consistent with those obtained among identical populations in recently released clinical trials. Indeed they totally mimic PFS results obtained in the control arm of the three pivotal phase III clinical trials testing the addition of CDK4/6 inhibitors to AI in this setting (7, 10, 22). These PFS results appear better than those obtained in older trials (8, 23), most likely due to better patient selection, following widespread diffusion of high quality IHC technics and exclusion of HER2+ patients (4).

Patients who received endocrine therapy as first line therapy had a higher median OS (60.78 months 95%CI 57.16-64.09) and PFS (15.18 months, 95%CI 14.45-16.20) compared with those who received chemotherapy ± endocrine therapy maintenance (49.64 months 95%CI 47.31-51.64 and 12.58 months, 95%CI 11.89-13.14 for OS and PFS, respectively). However, this

seems to be partly driven by treatment selection biases, since this effect disappeared after careful adjustment including a propensity score. Indeed, patients who received chemotherapy \pm endocrine therapy as maintenance treatment were younger, had more central nervous system, lung and liver metastases. On the other hand, physicians' choice for endocrine therapy alone may in some instances reflect a lower performance status and higher level of co-morbidity. Of interest is the poor PFS and OS (4.63 months, 95%CI 4.43-4.96 and 30.5 months, 95%CI 28.22-33.94 respectively) of the patients' subgroup receiving chemotherapy only. By contrast, the one receiving induction chemotherapy followed by maintenance hormone therapy had much better median survival (20.9 95%CI 19.94-21.68 and 62.7 95%CI 59.59-66.26 months for PFS and OS, respectively). This is most likely due to the fact that only patients experiencing a clinical benefit from first line chemotherapy were proposed endocrine therapy maintenance before disease progression, therefore selecting patients with less aggressive disease.

To correct analyses of the main end point for these biases, we used a propensity score allowing taking account of clinical and biological co-variable that could explain overall survival differences between these two populations. Using this propensity score, we didn't demonstrate a difference in OS between patient with first line endocrine therapy versus chemotherapy \pm endocrine therapy maintenance (HR: 0.943, 95%CI 0.863-1.030, $p=0.19$).

Nevertheless, these results may not apply to new therapeutic strategies. Three recent studies have shown that AI and CDK4/6 inhibitors combinations greatly improve outcome compared with AI alone, with a median PFS exceeding two years (**4, 7, 12**). Furthermore, a network meta-analysis conducted to indirectly compare palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of luminal MBC was recently published. Its results suggest that first-line palbociclib + letrozole is associated with improved PFS relative to chemotherapy (**24**). Definitive survival data are not mature yet, but one can speculate that such combination may change natural history of metastatic luminal breast cancer.

The retrospective and observational natures of this study are two of its limitations, although our results' alignment on recent randomized studies is in favor of the reliability of these real-life data. Another limitation is the absence of data regarding the performance status of the patients, one of the main prognostic factors in this situation.

Finally, the retrospective setting of the ESME database does not allow high quality safety data, nor can provide quality of life assessments. However, it is worth noting that 4 toxic deaths were reported in relation to chemotherapy during first-line treatment.

Conclusion

These large real-life data from AI sensitive, HR+/HER2- MBC patients, show that frontline endocrine therapy leads to high PFS and OS rates, and that induction chemotherapy is probably of no benefit in most instances. These results support current recommendations to use first line endocrine therapy in this setting, except for patient with visceral crisis. In the near future, addition of anti-CDK4/6 inhibitors to AI will likely increase the proportion of patients with ER+/HER2- MBC actually treated with endocrine therapy in the first line setting, and will hopefully contribute to an increased in long term OS.

Acknowledgements

We thank the 18 French Comprehensive Cancer Centers for providing the data and each ESME contact for coordinating the project at the local level. We pay tribute to the late Professor Josy Reiffers, former president of UNICANCER who was the first to support the launch of the ESME program. We acknowledge Dr Sarah Hopwood (Scinopsis, France) for medical writing

assistance with this publication, paid by R&D UNICANCER. Finally, we thank the ESME Scientific and Ethical Committee members for their ongoing support.

ESME central coordinating staff:

Head of Research and Development: Christian Cailliot.

Program director: Mathieu Robain.

Data Managers: Irwin Piot, Olivier Payen and Olivier Villacroux.

Operational team: Coralie Courtinard, Michaël Chevrot, Tahar Guesmia, Clémence Marciano and Gaëtane Simon.

Project Associate: Nathalie Bouyer.

Management assistant: Esméralda Pereira.

Software designers: Alexandre Vanni and Baltazar Torres.

ESME local coordinating Staff:

Patrick Arveux, Thomas Bachelot, Jean-Pierre Bleuse, Delphine Berchery, Etienne Brain, Mathias Breton, Loïc Champion, Emmanuel Chamorey, Margot Cucchi, Valérie Dejean, Anne-Valérie Guizard, Anne Jaffré, Lilian Laborde, Carine Laurent, Agnès Loeb, Muriel Mons, Damien Parent, Geneviève Perrocheau, Marie-Ange Mouret-Reynier, Michel Velten.

Funding

This work was supported by R&D UNICANCER. The ESME MBC database is supported by an industrial consortium (Roche, Pierre Fabre, and Pfizer). No grant numbers apply. Data collection, analyses and publications are totally independent of the industrial funding partners of R&D UNICANCER-ESME.

Conflict of interest

SD also reports personal fees and nonfinancial support from Roche/Genentech, grants, personal fees, and non-financial support from Pfizer, personal fees and nonfinancial support from Puma, grants, personal fees, and nonfinancial support from Astra Zeneca, grants, personal fees, and non-financial support from Novartis, personal fees and nonfinancial support from Amgen. TB reports grants, personal fees, and non-financial support from Roche, grants, personal fees, and non-financial support from Novartis, grants and personal fees from AstraZeneca, outside the submitted work. WJ reports personal fees and non-financial support from Roche, outside the submitted work. All other authors declare no competing interests.

Bibliography

1. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009 Nov 1; 20(11):1771–85.
2. Diaby V, Tawk R, Sanogo V et al. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015 Apr 19; 151(1):27–40.
3. Andre F. Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period. *J Clin Oncol* 2004 Aug 15; 22(16):3302–8.

4. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Ann Oncol* 2016 28: 16–33, 2017.
5. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016 Dec 17; 388(10063):2997-3005.
6. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP et al. Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006 Sep 20; 98(18):1285–91.
7. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16, 25–35.
8. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin Oncol* 2003; 21, 2101–2109.
9. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-2676.
10. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016; 27: 256–262.
11. Delaloge S, Pérol D, Courtinard C et al. Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(9):1725-32.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *NEJM* 2016; 375:1738-1748.
13. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 200–208.
14. Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF). *Déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie, recommandations révisées*, 2007.
15. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17: 2265-2281.
16. Rosenbaum P, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effect. *Biometrika* 1983; 70: 41-55.

17. Xu S, Ross C, Raebel MA et al. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. 2010 Mar-Apr; 13(2):273-7.
18. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v15-9.
19. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J et al. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008; 19, 2012–2019.
20. Dawood S, Broglio K, Ensor J et al. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. Ann Oncol 2010 Nov; 21(11):2169-74.
21. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL et al. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004; 100(1):44–52.
22. Royce M, Villanueva C, Ozguroglu M et al. BOLERO-4: Phase 2 trial of first-line everolimus (EVE) plus letrozole (LET) in estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC). Paper presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress; October 7-11, 2016; Copenhagen, Denmark.
23. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J. Clin Oncol 2000; 18, 3758–3767.
24. Wilson F.R., Varu A., Mitra D. et al. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer.

Supplementary material

Subgroup analyses confirmed that PFS was longer for patients receiving first-line endocrine therapy in certain subgroups: patients over 45 years of age (HR 0.86, 95% CI 0.81-0.91, $p < 0.0001$), those with bone metastases (HR 0.86, 95% CI 0.80-0.91, $p < 0.0001$) or visceral metastases (HR 0.86, 95% CI 0.79-0.93, $p = 0.0002$), those with three metastatic sites or less (HR 0.90, 95% CI 0.85-0.95, $p = 0.0003$). This benefit was irrespective of the presence of symptoms at diagnosis metastatic disease.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Jacquet Emmanuelle

TITRE :

QUELLE PREMIÈRE LIGNE THÉRAPEUTIQUE POUR LES PATIENTES ATTEINTES D'UN
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE RH+/HER2- : HORMONOTHÉRAPIE VERSUS
CHIMIOTHÉRAPIE ? ANALYSE DE LA COHORTE ESME

CONCLUSION :

Background: For hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer, international guidelines recommend endocrine therapy as first-line treatment, except in case of “visceral crisis”. In the latter case, chemotherapy is preferred. Few studies have compared these two strategies. We used the ESME program, Unicancer large national observational database (NCT03275311), to address this question.

Methods: All patients who initiated treatment for a newly diagnosed hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer between January 2008 and December 2014 in any of the 18 French Comprehensive Cancer Centers participating to ESME, were selected. Patients should be aromatase inhibitor (AI)-sensitive (no previous AI or relapse occurring more than one year after last adjuvant AI). Objectives of the study were evaluation of progression free and overall survival according to type of first-line treatment adjusted on main prognostic factors using a propensity score.

Results: 6265 patients were selected: 2733 (43.6%) received endocrine-therapy alone while 3532 (56.4%) received chemotherapy as first-line therapy. Among the latter, 2073 (58.7%) received maintenance endocrine therapy. Median overall survival was 60.78 months (95% CI, 57.16-64.09) and 49.64 months (95% CI, 47.31-51.64) ($p < 0.0001$) for patients receiving endocrine therapy alone and chemotherapy \pm maintenance endocrine therapy respectively. However, this difference was not significant after adjusting on the propensity score (HR: 0.943, IC 95% 0.863-1.030, $p = 0.19$).

Conclusion: In this large retrospective cohort of patients with AI-sensitive metastatic luminal breast cancer, overall survival was similar, whether first line treatment was chemotherapy or endocrine therapy. In agreement with international guidelines, endocrine therapy should be the first choice for first-line systemic treatment for metastatic breast cancer in the absence of visceral crisis.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

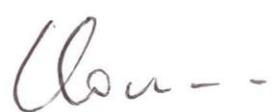
Grenoble, le : 05/04/2018

LE DOYEN

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patricia MORAND
Pr. Patricia MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Mireille Mousseau

BIBLIOGRAPHIE

Andre, F., Slimane, K., Bachelot, T., Dunant, A., Namer, M., Barrelier, A., Kabbaj, O., Spano, J.P., Marsiglia, H., Rouzier, R., et al. (2004). Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period. *JCO* 22, 3302–3308.

Abrey L.E., Olson J.D., Raizer J.J. et al. (2001). A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol*; 53: 259-265.

Bachelot, T., Romieu, G., Campone, M., Diéras, V., Cropet, C., Dalenc, F., Jimenez, M., Le Rhun, E., Pierga, J.-Y., Gonçalves, A., et al. (2013). Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14, 64–71.

Bachelot, T., McCool, R., Duffy, S., Glanville, J., Varley, D., Fleetwood, K., Zhang, J., and Jerusalem, G. (2014). Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 143, 125–133.

Badwe, R., Hawaldar, R., Nair, N., Kaushik, R., Parmar, V., Siddique, S., Budrukkar, A., Mitra, I., and Gupta, S. (2015). Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 16, 1380–1388.

Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., and D’Amico, R. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006242.

Balmaña, J., Tung, N.M., Isakoff, S.J., Graña, B., Ryan, P.D., Saura, C., Lowe, E.S., Frewer, P., Winer, E., Baselga, J., et al. (2014). Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann. Oncol.* 25, 1656–1663.

Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H.A., Rugo, H.S., Sahmoud, T., Noguchi, S., Gnant, M., Pritchard, K.I., Lebrun, F., et al. (2012). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 520–529.

Bayraktar, S., Garcia-Buitrago, M.T., Hurley, E., and Gluck, S. (2011). Surviving metastatic breast cancer for 18 years: a case report and review of the literature. *Breast J* 17, 521–524.

Benson, J.R., and Jatoi, I. (2012). The global breast cancer burden. *Future Oncology* 8, 697–702.

Beslija, S., Bonnetterre, J., Burstein, H.J., Cocquyt, V., Gnant, M., Heinemann, V., Jassem, J., Köstler, W.J., Krainer, M., Menard, S., et al. (2009). Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 20, 1771–1785.

Bono, J.S.D., Mina, L.A., Gonzalez, M., Curtin, N.J., Wang, E., Henshaw, J.W., Chadha, M., Sachdev, J.C., Matei, D., Jameson, G.S., et al. (2013). First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 31.

Boogerd W., Dalesio O., Bais E.M., van der Sande J.J. (1992) Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer*; 69: 972-980.

Buzdar, A.U., Jonat, W., Howell, A., Jones, S.E., Blomqvist, C.P., Vogel, C.L., Eiermann, W., Wolter, J.M., Steinberg, M., Webster, A., et al. (1998). Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 83, 1142–1152.

Cancer Genome Atlas Network (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490, 61–70.

Cardoso, F., Bedard, P.L., Winer, E.P., Pagani, O., Senkus-Konefka, E., Fallowfield, L.J., Kyriakides, S., Costa, A., Cufer, T., Albain, K.S., et al. (2009). International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 1174–1181.

Cardoso, F., Costa, A., Norton, L., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., Barrios, C.H., Bergh, J., Biganzoli, L., Blackwell, K.L., et al. (2014). ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology* 25, 1871–1888.

Chang, J., Clark, G.M., Allred, D.C., Mohsin, S., Chamness, G., and Elledge, R.M. (2003). Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 97, 545–553.

Chia, S., Gradishar, W., Mauriac, L., Bines, J., Amant, F., Federico, M., Fein, L., Romieu, G., Buzdar, A., Robertson, J.F.R., et al. (2008). Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J. Clin. Oncol.* 26, 1664–1670.

Clavel, M., and Catimel, G. (1993). Breast cancer: chemotherapy in the treatment of advanced disease. *Eur. J. Cancer* 29A, 598–604.

Cortes, J., O’Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J.L., Vahdat, L.T., Petrakova, K., Chollet, P., Manikas, A., Diéras, V., Delozier, T., et al. (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 377, 914–923.

Cossetti, R.J.D., Tyldesley, S.K., Speers, C.H., Zheng, Y., and Gelmon, K.A. (2015). Comparison of Breast Cancer Recurrence and Outcome Patterns Between Patients Treated From 1986 to 1992 and From 2004 to 2008. *JCO* 33, 65–73.

Cox, D.G., Heudel, P.-E., Trédan, O., and Bachelot, T. (2015). Therogenetics: transferring GWAS technology to the clinic. *Mutagenesis* 30, 213–215.

Cristofanilli, M., Turner, N.C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S.-A., Masuda, N., Colleoni, M., DeMichele, A., Loi, S., Verma, S., et al. (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 17, 425–439.

Di Leo, A., Jerusalem, G., Petruzella, L., Torres, R., Bondarenko, I.N., Khasanov, R., Verhoeven, D., Pedrini, J.L., Smirnova, I., Lichinitser, M.R., et al. (2014). Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 106, djt337.

Diaby, V., Tawk, R., Sanogo, V., Xiao, H., and Montero, A.J. (2015). A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 151, 27–40.

Dombernowsky, P., Smith, I., Falkson, G., Leonard, R., Panasci, L., Bellmunt, J., Bezwoda, W., Gardin, G., Gudgeon, A., Morgan, M., et al. (1998). Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.* 16, 453–461.

Drew, Y., Ledermann, J., Hall, G., Rea, D., Glasspool, R., Highley, M., Jayson, G., Sludden, J., Murray, J., Jamieson, D., et al. (2016). Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br. J. Cancer* 114, 723–730.

Ellis, M.J., Llombart-Cussac, A., Feltl, D., Dewar, J.A., Jasiówka, M., Hewson, N., Rukazenzov, Y., and Robertson, J.F.R. (2015). Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *JCO* 33, 3781–3787.

Fabi, A., Vidiri, A., Ferretti, G. et al. (2006). Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with Capecitabine: another arrow at the bow? *Cancer Invest*; 24: 466-468.

Falato, C., Lorent, J., Tani, E., Karlsson, E., Wright, P.K., Bergh, J., and Foukakis, T. (2014). Ki67 measured in metastatic tissue and prognosis in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 147, 407–414.

Falkson, G., Gelman, R.S., Leone, L., and Falkson, C.I. (1990). Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. Long-term follow-up of Eastern Cooperative Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Cancer* 66, 1621–1629.

Fernández, A.G., Chabrera, C., Font, M.G., Fraile, M., González, S., Barco, I., González, C., Cirera, L., Veloso, E., Lain, J.M., et al. (2013). Differential survival and recurrence patterns of patients operated for breast cancer according to the new immunohistochemical classification: analytical survey from 1997 to 2012. *Tumor Biol.* 34, 2349–2355.

Finn, R.S., Crown, J.P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I.M., Kulyk, S.O., Ettl, J., Patel, R., Pinter, T., Schmidt, M., et al. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology* 16, 25–35.

Fokstuen, T., Wilking, N., Rutqvist, L.E., Wolke, J., Liedberg, A., Signomklao, T., and Fernberg, J.O. (2000). Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 62, 211–216.

Franciosi, V., Cocconi, G., Michiara, M. et al. (1999). Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, non small cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999; 85: 1599-1605.

Gelmon, K.A., Boyle, F.M., Kaufman, B., Huntsman, D.G., Manikhas, A., Di Leo, A., Martin, M., Schwartzberg, L.S., Lemieux, J., Aparicio, S., et al. (2015). Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J. Clin. Oncol.* 33, 1574–1583.

- Gennari, A., Conte, P., Rosso, R., Orlandini, C., and Bruzzi, P. (2005). Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. *Cancer* 104, 1742–1750.
- Gerratana, L., Fanotto, V., Bonotto, M., Bolzonello, S., Minisini, A.M., Fasola, G., and Puglisi, F. (2015). Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin. Exp. Metastasis* 32, 125–133.
- Gerstner, E.R., and Fine, R.L. (2007). Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J. Clin. Oncol.* 25, 2306–2312.
- Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trédan O., Chen S.C., Manso L., Freedman O.C., Garnica Jaliffe G., Forrester T., Frenzel M., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Di Leo A. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 35(32):3638-3646.
- Gray, R., Bhattacharya, S., Bowden, C., Miller, K., and Comis, R.L. (2009). Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *JCO* 27, 4966–4972.
- Gregory, R.K., and Smith, I.E. (2000). Vinorelbine--a clinical review. *Br. J. Cancer* 82, 1907–1913.
- Harris, E., Barry, M., and Kell, M.R. (2013). Meta-Analysis to Determine if Surgical Resection of the Primary Tumour in the Setting of Stage IV Breast Cancer Impacts on Survival. *Ann Surg Oncol* 20, 2828–2834.
- Hayes, D.F., Henderson, I.C., and Shapiro, C.L. (1995). Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin. Oncol.* 22, 5-19-21.
- Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap, Y.-S., Sonke, G.S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K.L., André, F., Winer, E.P., et al. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*.
- Howell, A., Robertson, J.F.R., Abram, P., Lichinitser, M.R., Elledge, R., Bajetta, E., Watanabe, T., Morris, C., Webster, A., Dimery, I., et al. (2004). Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 22, 1605–1613.
- Jacot, W., Pons, E., Frenel, J.-S., Guiu, S., Levy, C., Heudel, P.E., Bachelot, T., D'Hondt, V., Darlix, A., Firmin, N., et al. (2016). Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res. Treat.* 157, 307–318.
- Jones, J., Takeda, A., Tan, S.C., Cooper, K., Loveman, E., and Clegg, A. (2009). Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 13 Suppl 2, 1–7.
- Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Schmutzler, R.K., Audeh, M.W., Friedlander, M., Balmaña, J., Mitchell, G., Fried, G., Stemmer, S.M., Hubert, A., et al. (2015a). Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J. Clin. Oncol.* 33, 244–250.
- Kaufman, P.A., Awada, A., Twelves, C., Yelle, L., Perez, E.A., Velikova, G., Olivo, M.S., He, Y., Dutcus, C.E., and Cortes, J. (2015b). Phase III open-label randomized study of eribulin

mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol.* 33, 594–601.

Kaufmann, M., Bajetta, E., Dirix, L.Y., Fein, L.E., Jones, S.E., Zilembo, N., Dugardyn, J.L., Nasurdi, C., Mennel, R.G., Cervek, J., et al. (2000). Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J. Clin. Oncol.* 18, 1399–1411.

Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M.C.U., Voduc, D., Speers, C.H., Nielsen, T.O., and Gelmon, K. (2010). Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 28, 3271–3277.

Kumar, P., and Aggarwal, R. (2015). An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 293, 247–269.

Lang, I., Brodowicz, T., Ryvo, L., Kahan, Z., Greil, R., Beslija, S., Stemmer, S.M., Kaufman, B., Zvirbule, Z., Steger, G.G., et al. (2013). Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol.* 14, 125–133.

Largillier, R., Ferrero, J.-M., Doyen, J., Barriere, J., Namer, M., Mari, V., Courdi, A., Hannoun-Levi, J.M., Ettore, F., Birtwisle-Peyrottes, I., et al. (2008). Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 19, 2012–2019.

Lee, Y.H., Kim, J.-H., and Song, G.G. (2014). Genome-wide pathway analysis of breast cancer. *Tumour Biol.* 35, 7699–7705.

Leo, A.D., Jerusalem, G., Petruzelka, L., Torres, R., Bondarenko, I.N., Khasanov, R., Verhoeven, D., Pedrini, J.L., Smirnova, I., Lichinitser, M.R., et al. (2010). Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *JCO* 28, 4594–4600.

Lim, E., and Lin, N.U. (2014). Updates on the management of breast cancer brain metastases. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 28, 572–578.

Lin, N.U., Claus, E., Sohl, J., Razzak, A.R., Arnaout, A., and Winer, E.P. (2008a). Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 113, 2638–2645.

Linskey, M.E., Andrews, D.W., Asher, A.L., Burri, S.H., Kondziolka, D., Robinson, P.D., Ammirati, M., Cobbs, C.S., Gaspar, L.E., Loeffler, J.S., et al. (2010). The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neurooncol.* 96, 45–68.

Livraghi, L., and Garber, J.E. (2015). PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. *BMC Med* 13, 188.

Lobbezoo D.J., van Kampen R.J., Voogd A.C. Dercksen M.W., van den Berkmortel F., Smilde T.J., van de Wouw A.J., Peters F.P., van Riel J.M., Peters N.A., de Boer M., Peer P.G., Tjan-Heijnen V.C. (2016). In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 27: 256–262.

- Lockman, P.R., Mittapalli, R.K., Taskar, K.S. et al. (2010). Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res*; 16: 5664-5678.
- Mauri, D., Pavlidis, N., Polyzos, N.P., and Ioannidis, J.P.A. (2006). Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 98, 1285–1291.
- Mauriac, L., Phippen, J.E., Quaresma Albano, J., Gertler, S.Z., and Osborne, C.K. (2003). Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur. J. Cancer* 39, 1228–1233.
- Mehta, M.P., Wang, D., Wang, F., Kleinberg, L., Brade, A., Robins, H.I., Turaka, A., Leahy, T., Medina, D., Xiong, H., et al. (2015). Veliparib in combination with whole brain radiation therapy in patients with brain metastases: results of a phase 1 study. *J. Neurooncol.* 122, 409–417.
- Mehta, R.S., Barlow, W.E., Albain, K.S., Vandenberg, T.A., Dakhil, S.R., Tirumali, N.R., Lew, D.L., Hayes, D.F., Gralow, J.R., Livingston, R.B., et al. (2012). Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367, 435–444.
- Miles, D.W., Chan, A., Dirix, L.Y., Cortés, J., Pivot, X., Tomczak, P., Delozier, T., Sohn, J.H., Provencher, L., Puglisi, F., et al. (2010). Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO* 28, 3239–3247.
- Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E.A., Shenkier, T., Cella, D., and Davidson, N.E. (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 357, 2666–2676.
- Mouridsen, H., Gershonovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., Apffelstaedt, J., Smith, R., Sleeboom, H.P., Jaenicke, F., et al. (2003). Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 21, 2101–2109.
- Nabholtz, J.M., Buzdar, A., Pollak, M., Harwin, W., Burton, G., Mangalik, A., Steinberg, M., Webster, A., and von Euler, M. (2000). Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J. Clin. Oncol.* 18, 3758–3767.
- Nabholtz, J.M., Bonnetterre, J., Buzdar, A., Robertson, J.F.R., and Thürlimann, B. (2003). Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur. J. Cancer* 39, 1684–1689.
- Niwińska, A., Murawska, M., and Pogoda, K. (2010). Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer* 116, 4238–4247.
- Olson, E.M., Abdel-Rasoul, M., Maly, J., Wu, C.S., Lin, N.U., and Shapiro, C.L. (2013a). Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann. Oncol.* 24, 1526–1533.

Olson, E.M., Najita, J.S., Sohl, J., Arnaout, A., Burstein, H.J., Winer, E.P., and Lin, N.U. (2013b). Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *Breast* 22, 525–531.

Osborne, C.K., Pippen, J., Jones, S.E., Parker, L.M., Ellis, M., Come, S., Gertler, S.Z., May, J.T., Burton, G., Dimery, I., et al. (2002). Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J. Clin. Oncol.* 20, 3386–3395.

O’Shaughnessy, J.A., Kaufmann, M., Siedentopf, F., Dalivoust, P., Debled, M., Robert, N.J., and Harbeck, N. (2012). Capecitabine monotherapy: review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. *Oncologist* 17, 476–484.

Pahuja, S., Beumer, J.H., Appleman, L.J., Tawbi, H.A.-H., Stoller, R.G., Lee, J.J., Lin, Y., Ding, F., Yu, J., Belani, C.P., et al. (2015). A phase I study of veliparib (ABT-888) in combination with weekly carboplatin and paclitaxel in advanced solid malignancies and enriched for triple-negative breast cancer (TNBC). *J. Clin. Oncol.* 33.

Paridaens, R.J., Dirix, L.Y., Beex, L.V., Nooij, M., Cameron, D.A., Cufer, T., Piccart, M.J., Bogaerts, J., and Therasse, P. (2008). Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 4883–4890.

Pivot, X., Manikhas, A., Żurawski, B., Chmielowska, E., Karaszewska, B., Allerton, R., Chan, S., Fabi, A., Bidoli, P., Gori, S., et al. (2015). CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO* 33, 1564–1573.

Raphael, J., and Verma, S. (2015). Overall survival (OS) endpoint: an incomplete evaluation of metastatic breast cancer (MBC) treatment outcome. *Breast Cancer Res. Treat.* 150, 473–478.

Robert, N.J., Diéras, V., Glaspy, J., Brufsky, A.M., Bondarenko, I., Lipatov, O.N., Perez, E.A., Yardley, D.A., Chan, S.Y.T., Zhou, X., et al. (2011). RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *JCO* 29, 1252–1260.

Robertson, J.F.R., Bondarenko, I.M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., Manikhas, A., Shparyk, Y., Cardona-Huerta, S., Cheung, K.-L., Philco-Salas, M.J., et al. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 388, 2997–3005.

Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N, Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10; 377(6):523-533.

Rodler, E.T., Kurland, B.F., Griffin, M., Gralow, J.R., Porter, P., Yeh, R.F., Gadi, V.K., Guenthoer, J., Beumer, J.H., Korde, L., et al. (2016). Phase I Study of Veliparib (ABT-888)

Combined with Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Triple-Negative Breast Cancer and/or BRCA Mutation-Associated Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 22, 2855–2864.

Rosner, D., Nemoto, T., Lane, W.W. (1986). Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer*; 58: 832-839.

Rugo, H.S., Rumble, R.B., Macrae, E., Barton, D.L., Connolly, H.K., Dickler, M.N., Fallowfield, L., Fowble, B., Ingle, J.N., Jahanzeb, M., et al. (2016). Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *JCO* 34, 3069–3103.

Schouten, P.C., Dackus, G.M.H.E., Marchetti, S., van Tinteren, H., Sonke, G.S., Schellens, J.H.M., and Linn, S.C. (2016). A phase I followed by a randomized phase II trial of two cycles carboplatin-olaparib followed by olaparib monotherapy versus capecitabine in BRCA1- or BRCA2-mutated HER2-negative advanced breast cancer as first line treatment (REVIVAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 17, 293.

Sledge, G.W., Neuberg, D., Bernardo, P., Ingle, J.N., Martino, S., Rowinsky, E.K., and Wood, W.C. (2003). Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J. Clin. Oncol.* 21, 588–592.

Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A. (2017) MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J. Clin. Oncol.* 35(25), 2875.

Smalley, R.V., Carpenter, J., Bartolucci, A., Vogel, C., and Krauss, S. (1977). A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group project. *Cancer* 40, 625–632.

Smid, M., Wang, Y., Zhang, Y., Sieuwerts, A.M., Yu, J., Klijn, J.G.M., Foekens, J.A., and Martens, J.W.M. (2008). Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res.* 68, 3108–3114.

Smith, I., Pierga, J.-Y., Biganzoli, L., Cortes-Funes, H., Thomssen, C., Saracchini, S., Nisenbaum, B., Pelaez, I., Duenne, A.-A., and Pritchard, K.I. (2011). Final overall survival results and effect of prolonged (≥ 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 130, 133–143.

Sun, H., Dai, H., Shaik, N., and Elmquist, W.F. (2003). Drug efflux transporters in the CNS. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55, 83–105.

Swain, S.M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J.-M., Schneeweiss, A., Heeson, S., et al. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 372, 724–734.

Thomas, D.C., Haile, R.W., and Duggan, D. (2005). Recent Developments in Genomewide Association Scans: A Workshop Summary and Review. *The American Journal of Human Genetics* 77, 337–345.

Turner, N.C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Loibl, S., Huang Bartlett, C., Zhang, K., et al. (2015). Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 373, 209–219.

Tutt, A., Robson, M., Garber, J.E., Domchek, S.M., Audeh, M.W., Weitzel, J.N., Friedlander, M., Arun, B., Loman, N., Schmutzler, R.K., et al. (2010). Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376, 235–244.

Twelves, C., Cortes, J., Vahdat, L., Olivo, M., He, Y., Kaufman, P.A., and Awada, A. (2014). Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 148, 553–561.

Vergote, I., and Robertson, J.F.R. (2004). Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br J Cancer* 90, S11–S14.

Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I.E., Welslau, M., Baselga, J., Pegram, M., Oh, D.-Y., Diéras, V., Guardino, E., et al. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367, 1783–1791.

Vilquin, P., Cohen, P., Maudelonde, T., Tredan, O., Treilleux, I., Bachelot, T., and Heudel, P.-E. (2015). Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bulletin Du Cancer* 102, 367–380.

Weigelt, B., Glas, A.M., Wessels, L.F.A., Witteveen, A.T., Peterse, J.L., and Veer, L.J. van't (2003). Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *PNAS* 100, 15901–15905.

Wilken N., Hornbuckle J., Ghersi D. (2003). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD002747.

Yardley, D.A., Noguchi, S., Pritchard, K.I., Burris, H.A., Baselga, J., Gnant, M., Hortobagyi, G.N., Campone, M., Pistilli, B., Piccart, M., et al. (2013). Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 30, 870–884.

Yin, W., Pei, G., Liu, G., Huang, L., Gao, S., and Feng, X. (2015). Efficacy and safety of capecitabine-based first-line chemotherapy in advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Onco Target* 6, 39365–39372.

Résumé

Introduction: Selon les recommandations internationales, l'hormonothérapie est le traitement de choix en première ligne thérapeutique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- ; excepté en cas de « crise viscérale » auquel cas la chimiothérapie est préférée. Peu d'études comparent directement ces deux stratégies. Nous avons donc utilisé le programme ESME, base de données nationale d'observation Unicancer (NCT03275311), pour répondre à cette question.

Méthodes: Toutes les patientes qui ont initié un traitement pour un cancer du sein métastatique RH+/HER2- nouvellement diagnostiqué entre janvier 2008 et décembre 2014, dans l'un des 18 centres français de lutte contre le cancer participant à l'ESME, ont été incluses. Les patientes devaient être sensibles aux inhibiteurs de l'aromatase (AI) (aucun antécédent de traitement par AI ou rechute survenant plus d'un an après le dernier traitement adjuvant par AI). Les objectifs de l'étude étaient l'évaluation de la survie sans progression et de la survie globale en fonction du type de traitement de première ligne. Un score de propension permettait d'ajuster ces résultats en fonction des principaux facteurs pronostiques.

Résultats : 6265 patientes ont été ainsi sélectionnées: 2733 (43,6%) ont reçu un traitement de première ligne métastatique par hormonothérapie seule tandis que 3532 (56,4%) ont reçu une chimiothérapie. Parmi ces dernières, 2073 (58,7%) ont reçu une hormonothérapie en maintenance après la chimiothérapie. La médiane de survie globale était de 60,78 mois (IC à 95%, 57,16-64,09) pour les patientes recevant une hormonothérapie seule et de 49,64 mois pour les patientes recevant une chimiothérapie ± une hormonothérapie de maintenance (IC à 95%, 47,31-51,64) ($p < 0,0001$). Cependant, cette différence n'était pas significative après ajustement selon le score de propension (HR: 0,943, IC 95% 0,863-1,030, $p=0,19$).

Conclusion : Dans cette grande cohorte rétrospective de patientes atteintes d'un cancer du sein luminal, métastatique, sensible aux inhibiteurs d'aromatase, la survie globale était similaire, que le traitement de première intention soit une chimiothérapie ou une hormonothérapie. En accord avec les recommandations internationales, l'hormonothérapie devrait être le traitement systémique de première intention pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- en l'absence de crise viscérale.