



HAL
open science

Étude rétrospective, monocentrique, menée sur des patientes, suivies au centre François Baclesse, atteintes d'un cancer du sein métastatique : impact de la séquence de traitement par éribuline et/ou capécitabine sur la survie globale

Quiterie De La Poix de Freminville

► **To cite this version:**

Quiterie De La Poix de Freminville. Étude rétrospective, monocentrique, menée sur des patientes, suivies au centre François Baclesse, atteintes d'un cancer du sein métastatique : impact de la séquence de traitement par éribuline et/ou capécitabine sur la survie globale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02466447

HAL Id: dumas-02466447

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02466447>

Submitted on 4 Feb 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 10 septembre 2019

par

Mme Quiterie de LA POIX de FREMINVILLE

Née le 17/05/1988 à PARIS (75015)

TITRE DE LA THÈSE :

Étude rétrospective, monocentrique, menée sur des patientes, suivies au centre François Baclesse, atteintes d'un cancer du sein métastatique : Impact de la séquence de traitement par ÉRIBULINE et/ou CAPÉCITABINE sur la survie globale.

Président : Madame le Professeur Florence JOLY

**Membres : Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND
Madame le Professeur Juliette THARIAT**

Directeur de thèse : Dr Christelle LEVY

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|--|---|
| M. AGOSTINI Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. AIDE Nicolas | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. ALLOUCHE Stéphane | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. ALVES Arnaud | Chirurgie digestive |
| M. AOUBA Achille | Médecine interne |
| M. BABIN Emmanuel | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. BÉNATEAU Hervé | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. BENOIST Guillaume | Gynécologie - Obstétrique |
| M. BERGER Ludovic | Chirurgie vasculaire |
| M. BERGOT Emmanuel | Pneumologie |
| M. BIBEAU Frédéric | Anatomie et cytologie pathologique |
| Mme BRAZO Perrine | Psychiatrie d'adultes |
| M. BROUARD Jacques | Pédiatrie |
| M. BUSTANY Pierre | Pharmacologie |
| Mme CHAPON Françoise | Histologie, Embryologie |
| Mme CLIN-GODARD Bénédicte | Médecine et santé au travail |
| M. COQUEREL Antoine | Pharmacologie |
| M. DAO Manh Thông | Hépatologie-Gastro-Entérologie |
| M. DAMAJ Ghandi Laurent | Hématologie |
| M. DEFER Gilles | Neurologie |
| M. DELAMILLIEURE Pascal | Psychiatrie d'adultes |
| M. DENISE Pierre | Physiologie |
| M. DERLON Jean-Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020 | Neurochirurgie |
| Mme DOLLFUS Sonia | Psychiatrie d'adultes |
| M. DREYFUS Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| M. DU CHEYRON Damien | Réanimation médicale |
| Mme ÉMERY Evelyne | Neurochirurgie |
| M. ESMAIL-BEYGUI Farzin | Cardiologie |
| Mme FAUVET Raffaèle | Gynécologie – Obstétrique |
| M. FISCHER Marc-Olivier | Anesthésiologie Réanimation et |
| médecine Péri-opératoire | |
| M. GÉRARD Jean-Louis | Anesthésiologie Réanimation et |
| médecine Péri-opératoire | |
| M. GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| Mme GUITTET-BAUD Lydia | Epidémiologie, économie de la santé et |
| prévention | |
| M. HABRAND Jean-Louis | Cancérologie option Radiothérapie |
| M. HAMON Martial | Cardiologie |

| | |
|---|--|
| Mme HAMON Michèle | Radiologie et imagerie médicale |
| M. HANOUS Jean-Luc médecine Péri-opératoire | Anesthésiologie Réanimation et |
| M. HULET Christophe traumatologique | Chirurgie orthopédique et |
| M. HURALT de LIGNY Bruno Éméritat jusqu'au 31/01/2020 | Néphrologie |
| M. ICARD Philippe vasculaire | Chirurgie thoracique et cardio |
| M. JOIN-LAMBERT Olivier | Bactériologie - Virologie |
| Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie |
| M. JOUBERT Michael | Endocrinologie |
| Mme KOTTLER Marie-Laure | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LAUNOY Guy prévention | Epidémiologie, économie de la santé et |
| M. LE COUTOUR Xavier prévention | Epidémiologie, économie de la santé et |
| M. LE HELLO Simon | Bactériologie-Virologie |
| Mme LE MAUFF Brigitte | Immunologie |
| M. LEPORRIER Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020 | Hématologie |
| M. LEROY François | Rééducation fonctionnelle |
| M. LOBBEDEZ Thierry | Néphrologie |
| M. MANRIQUE Alain | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MARCÉLLI Christian | Rhumatologie |
| M. MARTINAUD Olivier | Neurologie |
| M. MAUREL Jean | Chirurgie générale |
| M. MILLIEZ Paul | Cardiologie |
| M. MOREAU Sylvain | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. MOUTEL Grégoire | Médecine légale et droit de la santé |
| M. NORMAND Hervé | Physiologie |
| M. PARIENTI Jean-Jacques de communication | Biostatistiques, info. médicale et tech. |
| M. PELAGE Jean-Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme PIQUET Marie-Astrid | Nutrition |
| M. QUINTYN Jean-Claude | Ophthalmologie |
| M. RAVASSE Philippe | Chirurgie infantile |
| M. REZNIK Yves | Endocrinologie |
| M. ROD Julien | Chirurgie infantile |
| M. ROUPIE Eric | Médecine d'urgence |
| Mme THARIAT Juliette | Radiothérapie |
| M. TILLOU Xavier | Urologie |
| M. TOUZÉ Emmanuel | Neurologie |
| M. TROUSSARD Xavier | Hématologie |
| Mme VABRET Astrid | Bactériologie - Virologie |
| M. VERDON Renaud | Maladies infectieuses |
| Mme VERNEUIL Laurence | Dermatologie |
| M. VIADER Fausto | Neurologie |
| M. VIVIEN Denis | Biologie cellulaire |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|------------------------------|---|
| M. de la SAYETTE Vincent | Neurologie |
| MmeDOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne | Dermatologie |
| MmeLESCURE Pascale | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. SABATIER Rémi | Cardiologie |

PRCE

Mme LELEU Solveig Anglais

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS**HOSPITALIERS**

| | |
|---|---|
| M. ALEXANDRE Joachim | Pharmacologie clinique |
| Mme BENHAÏM Annie | Biologie cellulaire |
| M. BESNARD Stéphane | Physiologie |
| Mme BONHOMME Julie | Parasitologie et mycologie |
| M. BOUVIER Nicolas | Néphrologie |
| M. COULBAULT Laurent | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. CREVEUIL Christian de communication | Biostatistiques, info. médicale et tech. |
| M. DE BOYSSON Hubert | Médecine interne |
| Mme DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019 | Pharmacologie fondamentale |
| Mme DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020 | Hématologie |
| Mme DINA Julia | Bactériologie - Virologie |
| Mme DUPONT Claire | Pédiatrie |
| M. ÉTARD Olivier | Physiologie |
| M. GABEREL Thomas | Neurochirurgie |
| M. GRUCHY Nicolas | Génétique |
| M. GUÉNOLÉ Fabian | Pédopsychiatrie |
| M. HITIER Martin faciale | Anatomie - ORL Chirurgie Cervico- |
| M. ISNARD Christophe | Bactériologie Virologie |
| M. LEGALLOIS Damien | Cardiologie |
| Mme LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale |
| Mme LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020 | Génétique |
| Mme LEVALLET Guénaëlle | Cytologie et Histologie |
| M. LUBRANO Jean | Chirurgie générale |
| M. MITTRE Hervé | Biologie cellulaire |
| M. REPESSÉ Yohann | Hématologie |
| M. SESBOÛÉ Bruno | Physiologie |
| M. TOUTIRAIS Olivier | Immunologie |
| M. VEYSSIERE Alexis | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|--|-------------------|
| Mme ABBATE-LERAY Pascale | Médecine générale |
| M. COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19) | Médecine générale |
| M. LE BAS François (fin 31/08/19) | Médecine générale |
| M. SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19) | Médecine générale |
| Mme NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021) | Médecine générale |

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Christelle LEVY

Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir conseillée et accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Recevez ma sincère gratitude.

A ma Présidente de Jury, Madame le Professeur Florence JOLY

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci d'avoir encadré ma formation pendant ces 5 ans d'internat et de m'avoir aidée à trouver un poste internat qui me permette de concilier travail et famille.

A Madame le Professeur Juliette THARIAT et Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur Céline DESFORGES et Monsieur le Docteur Guy THOMAS

Vous m'avez donné de votre temps pour que je puisse effectuer le recueil de données nécessaire à la réalisation de ce travail.

A Alexandra LECONTE et l'équipe de recherche clinique du centre François Baclesse

Pour avoir effectué l'ensemble des démarches éthiques nécessaires pour faire accepter ce protocole.

A Madame Justine LEQUESNE

Un grand merci pour avoir réalisé l'ensemble des analyses statistiques nécessaires à la réalisation de ce travail.

A mes parents et mes frères

Pour votre soutien sans faille de Créteil jusqu'à Caen. Merci à mon père pour les nombreuses relectures et tous tes conseils. Merci à ma mère pour tout. Merci à Matthieu, Maëva, Héloïse et Adrien d'avoir gardé Anne. Un grand merci à Quentin pour la mise en page et les tennis du dimanche soir.

A mes cointernes

Maud, Angélique, Etienne et Mathieu ça a été un plaisir de faire de l'oncologie avec vous je ne pouvais pas espérer meilleure promotion. Merci à Maud pour avoir partagé mes premiers pas d'interne à Cherbourg, à Angélique pour le soutien en hématologie et à vous 4 pour toutes nos soirées à essayer de parler d'autre chose que de Baclesse. A tous mes co-internes de radiothérapie pour ce super été 2018.

A Marie Lacroze

Pour cette amitié qui dure et sur laquelle on peut toujours compter.

A Marie Beaufrère

Merci d'avoir été une oreille attentive, nos soirées en tête à tête vont me manquer.

A tous les internes de Caen

Pour toutes ces soirées à la Garsouille et après-midis plage.

Aux Cristoliens

Arielle, Damien, Emie, Etienne, Fatemeh, Gaëlle, Hélène, Justine, Louis, Marion, Tiphaine et Virgile et tous ceux que je ne peux pas citer, pour cet externat de folie, les soirées parisiennes et tous ces bons week-ends passés en votre compagnie. Sans oublier les vacances au ski et au bout du monde.

A Pierre et Anne

Vous êtes tous les deux mes trésors les plus précieux.

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
CDK : Kinase dépendante des cyclines
CLCC : Centre de lutte contre le cancer
EGFR : Endothelial Growth Factor receptor
EPO : Erythropoïétine
ESME : Epidémio-Stratégie-Médico-Economique
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Gy : Grey
Hb : Hémoglobine
HER2 : human epidermal growth factor receptor 2
HTA : Hypertension artérielle
IA : Inhibiteur de l'aromatase
IHC : immunohistochimie
IV : Intra veineuse
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique :
LH : Luteinizing hormone
LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone
mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
M + : Métastatique
M - : Non métastatique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH : Récepteurs hormonaux
RO : Réponse objective
SC : Sous cutané
SG : survie globale
SSP : Survie sans progression
TDM : Tomodensitométrie
TAP : Thoraco-abdomino-pelvien
TNBC : Triple négatif breast cancer
TN : Triple négatif
TSH : Traitements hormonaux substitutifs
TTT : Traitements

Liste des Figures :

- Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine. (Taux standardisé monde estimé).
- Figure 2 : Données de vie réelle cohorte ESME (Tous les cancers du sein métastatiques dont le traitement est initié dans un des 18 CLCC entre janvier 2008 et décembre 2013). N=12,560 avec sous type complet connu.
- Figure 3 : Temps médian jusqu'au diagnostic de métastases (mois) : hors métastatiques d'emblée.
- Figure 4 : Patients TN courbes de SG.
- Figure 5 : Survie globale cancer du sein RH= HER2- ménopausées et métastatiques d'emblée et ménopausées (gauche) Non ménopausées (droite).
- Figure 6 : Survie globale cancer du sein RH= HER2- ménopausées rechute tardive IA sensible (gauche), rechute IA résistante (droite).
- Figure 7 : survie globale cancer du sein HER2+. Etude CLEOPATRA
 - bras docétaxel + trastuzumab + Pertuzumab 56,5 mois
 - bras docétaxel + trastuzumab (contrôle) 40,8 mois.
- Figure 8 : Arbre thérapeutique traitement par chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+.
- Figure 9 : Arbre thérapeutique traitement par chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-/RH+.
- Figure 10 : Arbre proposé pour les tumeurs RE + HER2- ayant reçu une IA en adjuvant, patientes ménopausées.
- Figure 11 : Arbre thérapeutique traitement par chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique TN.
- Figure 12 : Survie globale sur l'ensemble de la population étudiée.
- Figure 13 : Survie sans progression sur l'ensemble de la population étudiée.
- Figure 14 : Survie sans progression sous Capécitabine sur l'ensemble de la population étudiée.
- Figure 15 : Survie sans progression sous Éribuline sur l'ensemble de la population étudiée.
- Figure 16 : Survie globale dans les différents groupes.
- Figure 17 : Survie sans progression dans les différents groupes
- Figure 18 : Survie sans progression sous Capécitabine dans les différents groupes.
- Figure 19 : Survie sans progression sous Éribuline dans les différents groupes.

Liste des Tableaux :

- Tableau 1 : Survie nette en France métropolitaine par âge.
- Tableau 2 : Facteurs pronostiques cancer du sein métastatique
- Tableau 3 : Caractéristiques de la population
- Tableau 4 : Survie globale et sans progression étude de sous-groupes.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| GENERALITES | 1 |
| I - Épidémiologie du cancer du sein | 1 |
| II - Cancer du sein métastatique : Base de données ESME et étude de phase III CLEOPATRA | 2 |
| 1 - Cancer du sein triple négatif : Base de données ESME | 3 |
| 2 - Cancer du RH positifs / HER2 négatif : Base de données ESME | 4 |
| 3 - Cancer du sein HER2 positif : Étude CLEOPATRA | 5 |
| III - Cancer du sein métastatique : Pathologie hétérogène, facteurs pronostiques. | 6 |
| IV - Cancer du sein métastatique : Principes généraux de prise en charge. | 7 |
| 1 - Diagnostic de la maladie métastatique | 7 |
| 2 - Traitements actuellement disponibles | 8 |
| - Les Chimiothérapies | 8 |
| - Les hormonothérapies | 9 |
| - Les thérapies ciblées | 10 |
| V - Cancer du sein métastatique : Les choix thérapeutiques | 11 |
| 1 - Traitements des patientes métastatiques HER2 positives | 12 |
| 2 - Traitements des patientes métastatiques RH positifs et HER2 négatif | 13 |
| - Hormonothérapie | 13 |
| - Thérapie ciblée | 14 |
| - Chimiothérapie | 14 |
| - Traitements de maintenance | 14 |
| 3 - Traitements des patientes métastatiques TN | 15 |
| VI – Les soins de support | 16 |
| 1 - Les Biphosphonates et le dénosumab | 16 |
| 2 - Les facteurs de croissance hématopoïétique et l'érythropoïétine (EPO) | 16 |
| 3 - Prise en charge spécifique des métastases osseuses | 17 |
| INTRODUCTION | 18 |
| - Objectif de l'étude | 20 |
| MATERIEL ET METHODE | 21 |
| - Objectifs et variables étudiées | 21 |
| - Analyses Statistiques | 22 |
| RESULTATS | 23 |
| DISCUSSION | 32 |
| CONCLUSION | 35 |
| BIBLIOGRAPHIE | 36 |
| ANNEXES | 41 |

GENERALITES

I - Épidémiologie du cancer du sein

Plus de 48 700 nouveaux patients ont eu un diagnostic de cancer du sein (31,5% des cancers) en France en 2012. Plus de 11 800 patients sont décédés d'un cancer du sein (18,8% des décès par cancer) (1).

L'incidence du cancer du sein en France a augmenté entre 1980 et 2005 (taux d'incidence standardisé à la population mondiale : 56,3 pour 100 000 femmes en 1980 et 97,8 pour 100 000 femmes en 2005), elle tend à diminuer depuis (88,0 cas pour 100 000 femmes en 2012) (Figure 1). Cet infléchissement de la courbe pourrait être dû à la diminution de la prescription de traitements hormonaux substitutifs (THS) chez les femmes ménopausées et une stabilisation des facteurs de risque.

La mortalité liée au cancer du sein diminue depuis la fin des années 1990 (taux de mortalité standardisé monde en 2012 : 15,7 pour 100 000 femmes versus 19,4 pour 100 000 femmes en 1980). Cette diminution est expliquée par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique du fait d'un diagnostic souvent plus précoce lié au dépistage standardisé de la population générale en France et à l'apparition de nouvelles thérapeutiques ayant prouvé leur efficacité. Entre 2005 et 2012, l'incidence et la mortalité du cancer du sein ont diminué de 1,5% par an en moyenne.

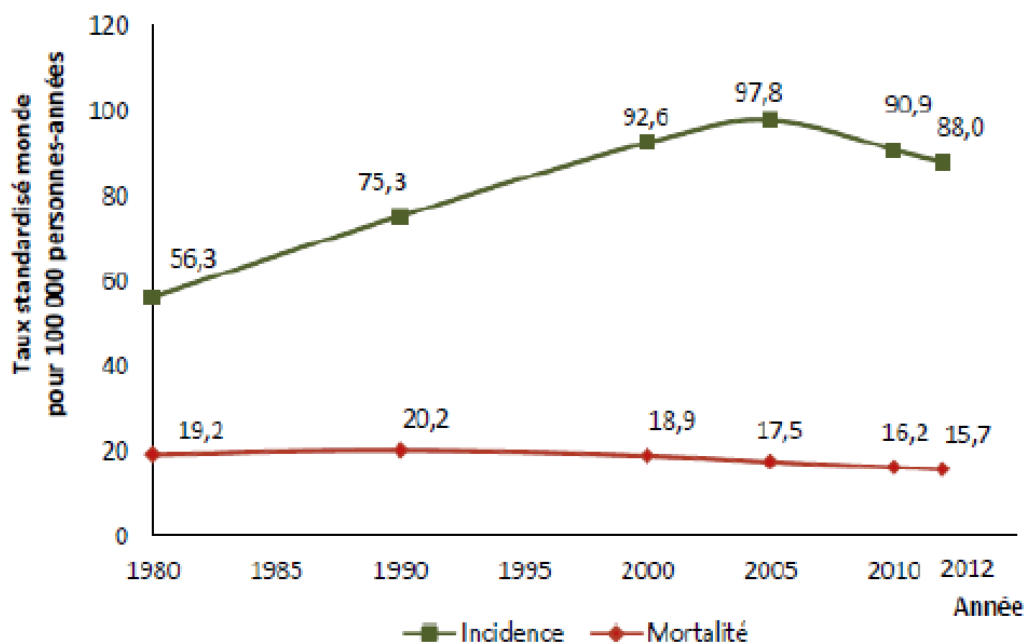


Figure 1 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine. (Taux standardisé monde estimé)

La survie nette à 5 ans des patientes prises en charge pour un cancer du sein en situation adjuvante est bonne. Elle est de plus de 90% chez les patientes de moins de 75 ans traitées entre 2005 et 2010, elle est inférieure, aux alentours de 85%, chez les patientes prises en charge entre 1989 et 1998.

| | Survie nette pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010* (%) | Survie nette pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 2010** (%) | | Survie nette pour les femmes de moins de 75 ans diagnostiquées entre 1989 et 1998** (%) | | |
|----------------------------------|---|--|----------|---|----------|----------|
| | À 5 ans | À 5 ans | À 10 ans | À 5 ans | À 10 ans | À 15 ans |
| Tous (survie nette standardisée) | 87 | 85 | 76 | | | |
| 15-44 ans | 90 | 87 | 77 | 84 | 73 | 66 |
| 45-54 ans | 93 | 91 | 84 | 88 | 81 | 76 |
| 55-64 ans | 92 | 89 | 82 | 85 | 77 | 72 |
| 65-74 ans | 92 | 87 | 79 | 82 | 73 | 65 |
| 75 et plus | 76 | 75 | 63 | | | |

*Tous registres. **Registres couvrant l'ensemble de la période 1989-2010.

Tableau 1 : Survie nette en France métropolitaine par âge

II - Cancer du sein métastatique : Base de données ESME et étude de phase III CLEOPATRA

Le programme ESME (Epidémiologie-Stratégie-Médico-Economique) pour le cancer du sein métastatique est une base de données nationale. Elle inclut tous les patients atteints d'un cancer du sein métastatique dont le traitement est initié dans un des 18 centres de lutte contre le cancer (CLCC) entre janvier 2008 et décembre 2013. Ce registre de patients n'est pas représentatif de la population française car il s'agit de patients suivis en CLCC uniquement. Cette base reste à ce jour la meilleure source de données en vie réelle disponible en France pour cette population de patients, elle représente 35% de la population en France traitée pour un cancer du sein métastatique soit environ 20000 patients.

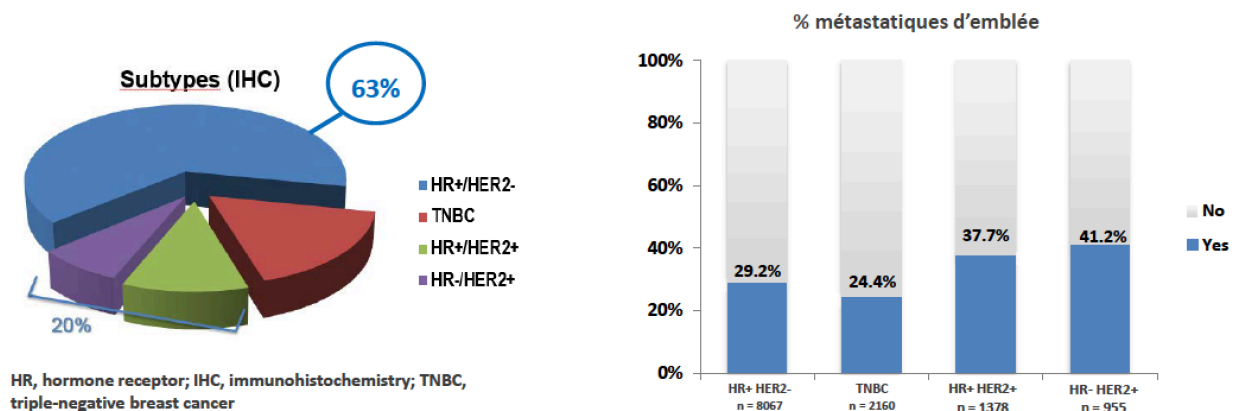


Figure 2 : Données de vie réelle cohorte ESME (Tous les cancers du sein métastatiques dont le traitement est initié dans un des 18 CLCC entre janvier 2008 et décembre 2013). N=12,560 avec sous type complet connu.

Soixante-trois pour cent des patients sont récepteurs hormonaux (RH) positif HER2 négatif, 20% des patients sont HER2+ avec moins de 15% de cette population qui possède également des RH positifs. Dix-sept pour cent de la population présente un cancer du sein HER2 négatif et récepteurs hormonaux négatifs, patients qui présentent un cancer du sein triple négatif (TNBC). Approximativement 40% des patients HER2 + sont diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée, c'est le cas pour 25% des TNBC et 30% des patients HER2- RH positifs (Figure2).

Chez les patients non métastatique d'emblée, le temps médian avant récurrence métastatique varie entre les différents groupes. Il est de 64,9 mois chez les patients HER2- RH positifs, 51,9 mois chez les patients HER2 + RH positifs, 32,3 mois chez les patients HER2+ RH négatifs et 25,7 mois chez les patients TN (Figure 3).

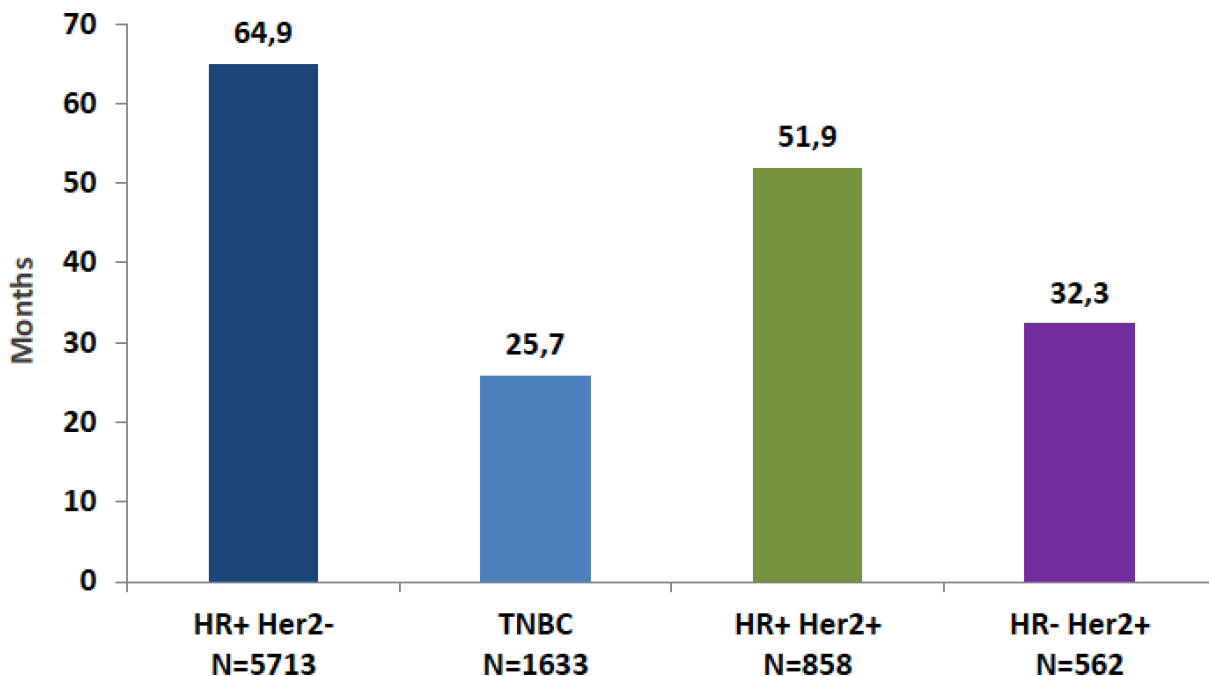
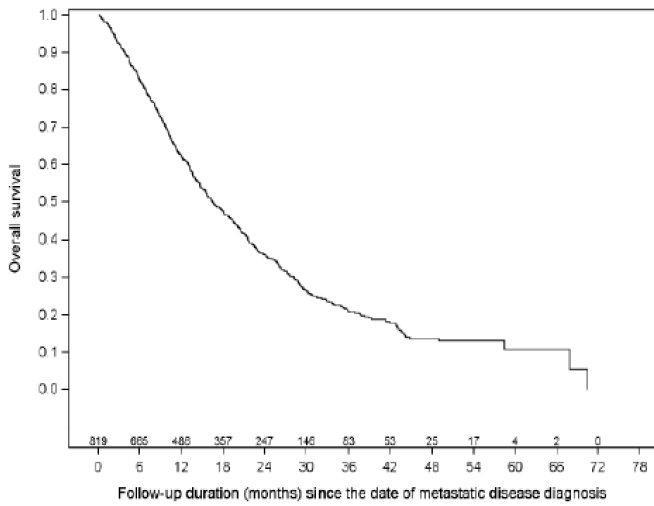


Figure 3 : Temps médian jusqu'au diagnostic de métastases (mois) : hors métastatiques d'emblée.

1. Cancer du sein triple négatif : Base de données ESME

Dans la cohorte ESME, 17% des patients étaient TN, 25% étaient diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée et 62% de ces patients étaient en post ménopause. La survie globale (SG) de ces patients était de 15,7 mois, elle était de 21,6 mois en cas de diagnostic à un stade métastatique d'emblée et de 13,3 mois en cas de rechute après prise en charge adjuvante (Figure 4).



OS = 15,7 mois

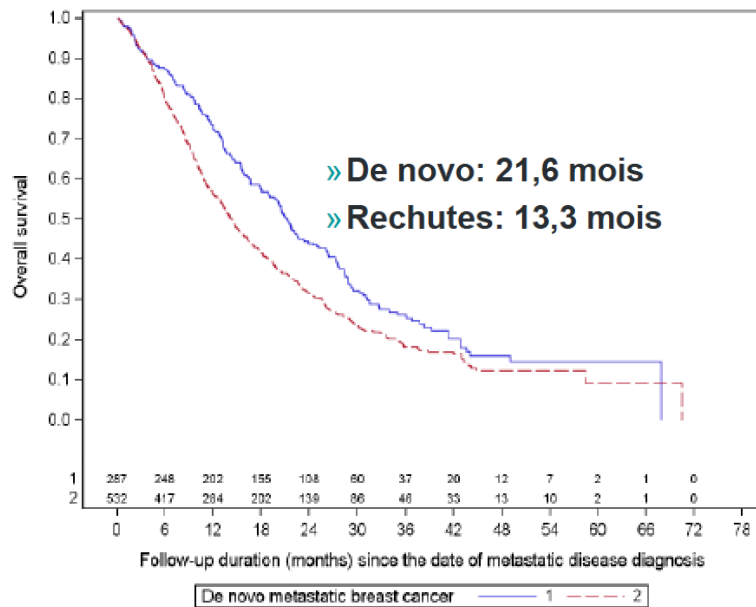


Figure 4 : Patients TN courbes de SG

2. Cancer du sein RH positifs / HER2 négatif : Base de données ESME

Dans la cohorte ESME, 63% des patientes étaient RH positifs / HER2 négatif, 29,2% étaient diagnostiquées à un stade métastatique d'emblée. Chez les patientes métastatiques d'emblée, 72% étaient ménopausées, leur SG était de 45,7 mois, 84% de ces patientes avaient été traitées par hormonothérapie en 1^{ère} ligne métastatique et 49% d'entre elles avaient reçu un traitement par chimiothérapie. Les 28% de patientes métastatiques d'emblée non ménopausées avaient une survie globale inférieure de 32 mois, 74% avaient été traitées par hormonothérapie en première ligne et 80% ont reçu une chimiothérapie (Figure 5).

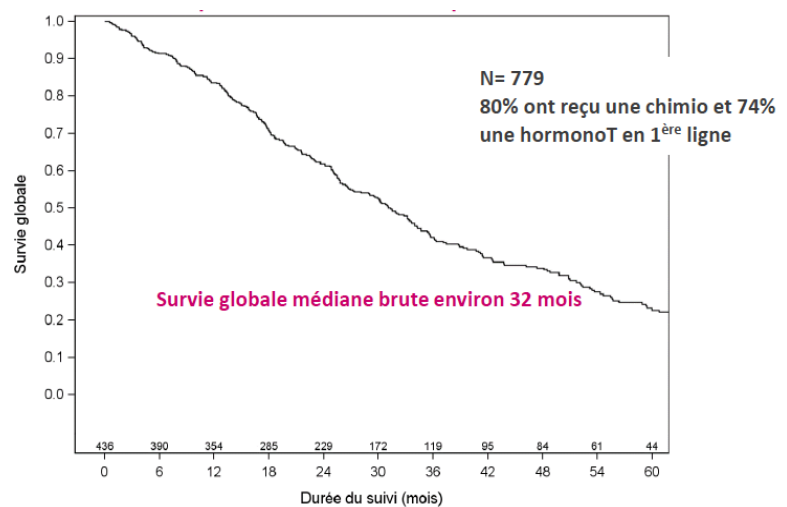
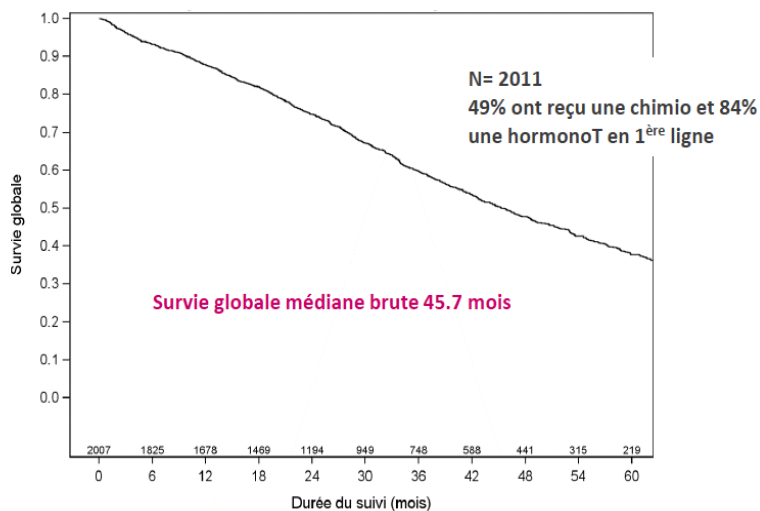


Figure 5 : Survie globale cancer du sein RH+ HER2- métastatiques d'emblée et ménopausées (gauche) ou non ménopausées (droite)

Cinquante-cinq pour cent des patientes RH positifs / HER2 négatif étaient ménopausées au moment du diagnostic de cancer du sein métastatique, 44% d'entre elles présentaient une rechute tardive sensible aux inhibiteurs de l'aromatases (IA), 56% étaient résistantes. Les patientes qui présentaient une rechute tardive IA sensible avaient une SG de 47,7 mois, 74% d'entre elles avaient reçu un traitement de 1^{ère} ligne par hormonothérapie et 41% avaient été traitées par chimiothérapie. Les patientes avec une rechute IA résistante avaient une SG de 31,7 mois, 83% avaient reçu un traitement de 1^{ère} ligne par hormonothérapie et 39% avaient été traitées par chimiothérapie (Figure 6).

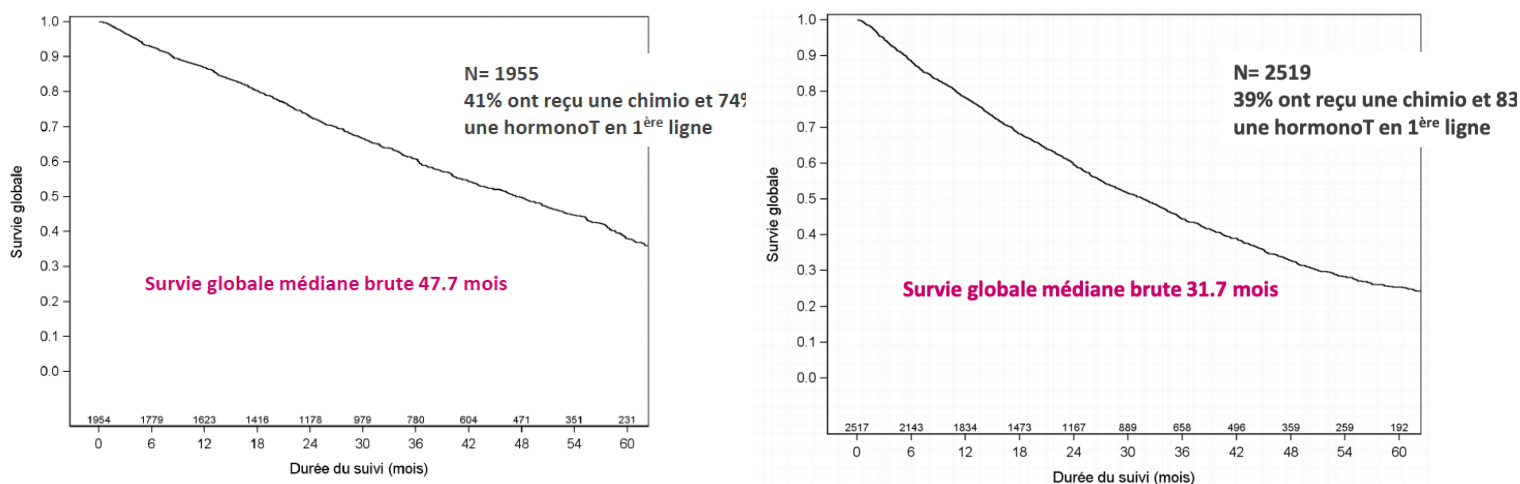


Figure 6 : Survie globale cancer du sein RH+ HER2- ménopausées rechute tardive IA sensible (gauche), rechute IA résistante (droite)

3. Cancer du sein HER2 positif : Etude CLEOPATRA

Il s'agit d'une étude de phase III qui a inclus 808 patientes atteintes d'un cancer HER2+ métastatique, avec récurrence locale ou non-résécable, sans récurrence depuis au moins 12 mois depuis les traitements néoadjuvants ou adjuvants (2). Cet essai consistait à ajouter en double aveugle le pertuzumab à la bithérapie de référence trastuzumab, docétaxel. Cet essai retrouvait une SG de 56,5 mois dans bras docétaxel, trastuzumab, Pertuzumab et une SG de 40,8 mois dans le bras contrôle docétaxel, trastuzumab (Figure 7). Ces résultats ne sont pas représentatifs de la population générale car il s'agit d'un essai contrôlé randomisé avec sélection d'une sous population de patientes HER2 + métastatiques.

A Overall Survival

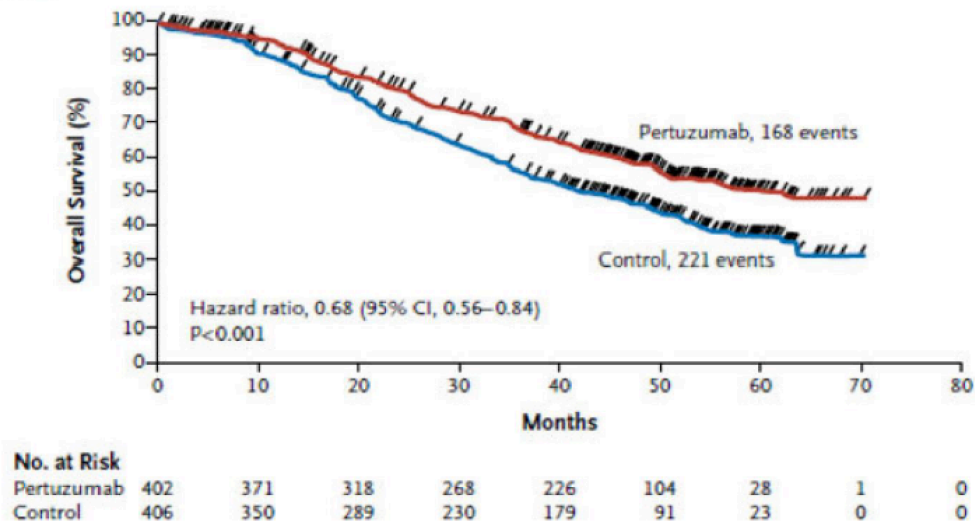


Figure 7 : survie globale cancer du sein HER2+. Etude CLEOPATRA

- bras docétaxel + trastuzumab + Pertuzumab 56,5 mois
- bras docétaxel + trastuzumab (contrôle) 40,8 mois

III - Cancer du sein métastatique : Pathologie hétérogène, facteurs pronostiques

L'ensemble de ces données montre que le cancer du sein est une pathologie hétérogène avec des facteurs pronostiques et thérapeutiques différents qui influencent fortement la prise en charge des patients. En effet les survies globales rapportées ci-dessus varient de 13,3 mois à 56,5 mois en fonction des caractéristiques histologiques tumorales, du caractère métastatique d'emblée ou non, et du statut pré ou post ménopause. De nombreux autres facteurs pronostiques influencent la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Une partie de ces facteurs pronostiques sont répertoriés dans le tableau 2.

| Facteur pronostique | Favorable | Défavorable |
|-------------------------------------|-----------------|---|
| État général | Bon | Mauvais |
| Sites métastatiques | Os, tissus mous | Atteinte viscérale |
| Nombre de sites métastatiques | Peu | Multiples |
| Statut des Récepteurs hormonaux | Positifs | Négatifs |
| Statut HER2 | Négatif | Positif (mais sa signification est moins claire depuis le trastuzumab) |
| Intervalle libre | > 2 ans | < 2 ans |
| Antécédent de traitement adjuvant | Non | Oui |
| Traitement antérieur pour métastase | Non | Oui |

Tableau 2 : Facteurs pronostiques cancer du sein métastatique

IV - Cancer du sein métastatique : Principes généraux de prise en charge

Le cancer du sein métastatique est une maladie chronique nécessitant la mise en place rapide de moyens au long cours permettant de contrôler la maladie (réponse ou stabilisation) afin de permettre une espérance de vie la plus longue possible, de contrôler les symptômes, prévenir les complications et assurer la meilleure qualité de vie possible.

1. Diagnostic de la maladie métastatique

Une preuve histologique de la métastase n'est pas indispensable en cas d'histoire clinique concordante. Les indications à ne pas faire de biopsie de la maladie métastatique à la rechute sont une rechute certaine associant, des images et une symptomatologie typiques, un antécédent de cancer du sein, un marqueur CA15.3 élevé, l'absence d'autre primitif dans les antécédents ou suspecté et l'absence de bénéfice attendu d'une rebiopsie (parfois associée à un geste thérapeutique local de Radiologie interventionnelle).

En effet, dans la cohorte ESME, 21,1% des patients seulement n'ont pas changé de statut immunohistochimique (IHC), entre les stades pré et post métastatiques. Cette observation montre l'importance d'effectuer de nouvelles biopsies au moment de la rechute métastatique. La biopsie est donc vivement recommandée, notamment en cas d'intervalle libre important. Elle permet essentiellement de réévaluer le statut RH et HER2 qui conditionne la suite de la prise en charge et permet d'être certain qu'il s'agit du diagnostic de rechute métastatique. La biopsie est indispensable s'il s'agit d'une rechute tardive ou avec lésion unique.

Pour réaliser la biopsie, les biopsies de maladie superficielle et faisables par abord percutané simple sans risque sont privilégiées. Il est préférable de privilégier un site viscéral par rapport à l'os étant donné le matériel tumoral de qualité médiocre et les difficultés d'interprétation de l'IHC dans la maladie osseuse.

Une fois le diagnostic posé, il est important de faire le bilan complet de référence qui comprend un TDM TAP et une scintigraphie osseuse. Des radiographies des os longs seront réalisées si atteints ainsi qu'une IRM du rachis ou bassin en cas de lésion. Un TDM et IRM cérébraux seront réalisés uniquement en cas de signes cliniques évocateurs. Tous les dossiers devront être présentés en RCP avant de débiter un traitement. Il est également important de présenter le dossier en RCP Os en cas d'atteinte osseuse.

Le TEP-TDM représente une alternative au TDM-TAP et à la scintigraphie osseuse dans le bilan diagnostique du cancer du sein, notamment en cas de prise en charge initiale d'un cancer du sein localement avancé ou inflammatoire, il permet la détection des métastases et le bilan de l'invasion ganglionnaire régionale.

2. Traitements actuellement disponibles

Les Chimiothérapies

- Les anthracyclines, avec notamment la doxorubicine et l'épirubicine qui est un antibiotique anthracyclinique qui possède une activité cytotoxique. Les troubles cardiaques sont les principaux effets indésirables de ces médicaments. Ils peuvent également être responsables d'une toxicité cutanéomuqueuse tel qu'une stomatite, de nausées, vomissements et quelques fois des diarrhées. Ils peuvent également entraîner une alopecie, une brûlure au niveau des yeux et une pigmentation cutanée et unguéale.

- Les alkilants, avec notamment le cyclophosphamide, qui peuvent être administrés par voie orale ou par voie intraveineuse. Sa principale action est de former des ponts en agissant au niveau de l'ADN, et ainsi, d'inhiber sa réplication et sa transcription. Ces principaux effets secondaires sont l'apparition fréquente de nausées et vomissements. Plus rarement, on peut observer la survenue d'une cystite hémorragique, d'une stomatite, d'une alopecie ou d'une atteinte hépatique.

- Les taxanes, avec notamment le docétaxel et le paclitaxel sont des molécules qui vont inhiber la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, vomissements, diarrhées, des réactions cutanées et une toxicité hématologique notamment neutropénie. L'une des complications invalidantes empêchant fréquemment la poursuite du traitement ou des diminutions de dose est l'apparition d'une toxicité neurologique à type de paresthésies prédominant aux extrémités.

- La capécitabine est une antipirimidique qui inhibe la transformation de l'uracile en thymine qui participe à la synthèse de l'ADN. La capécitabine est administrée par voie orale, ses principaux effets secondaires sont une toxicité digestive et cutanée avec présence de syndrome main/pied.

- l'éribuline est une cétone macrocyclique synthétique analogue du macrolide halichondrine B qui possède des propriétés anti-mitotique en rapport avec une action sur les tubules. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une toxicité hématologique notamment neutropénie, une toxicité neurologique à type de paresthésies prédominant aux extrémités et une toxicité hépatique.

- La vironelbine est un analogue des vinca-alcaloïdes dont l'activité anti-mitotique est due à l'inhibition de la polymérisation des microtubules au moment de la division cellulaire. La toxicité hématologique limitante est la neutropénie.

- Les Platines, avec notamment le carboplatine administré par voie IV. Sa principale action est d'établir des liaisons avec l'ADN en formant des ponts qui provoquent une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc des protéines. Les principaux effets secondaires sont des troubles gastro intestinaux (nausées et vomissements) une myélotoxicité (Thrombopénie, Anémie, Neutropénie) et une neurotoxicité avec atteinte sensitive prédominant aux extrémités.

- La gemcitabine est un antimétabolite pyrimidique, elle entraîne une mort cellulaire en phase S de manière dose- et temps-dépendant. On retrouve une toxicité hématologique (leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie). Des éruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit mais aussi des œdèmes sont rapportés.

- Le méthothréxate est un anti-folique qui permet d'inhiber la synthèse de l'ADN. En effet, l'acide folique est indispensable pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Il est utilisé dans le cancer du sein par voie intrathécale.

- L'étoposide est une molécule qui inhibe la topoisomérase II humaine qui agit comme un poison du fuseau mitotique qui entraîne des cassures simples brins de l'ADN. La myélosuppression est la toxicité majeure, elle associe leucopénie, thrombopénie. Une toxicité sur les muqueuses ainsi que des diarrhées peuvent apparaître à forte dose.

Les hormonothérapies

- Le tamoxifène est un anti œstrogène, son mode d'action consiste à se fixer au niveau du récepteur à œstrogène de la tumeur mammaire empêchant la fixation de cette hormone. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les bouffées de chaleur, la fatigue, des douleurs osseuses ou musculaires, l'apparition de fibromes utérins, une rétention hydro-sodée, des vertiges. Ces effets indésirables sont généralement légers et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Lorsque le tamoxifène est donné en adjuvant, une augmentation du risque du cancer de l'endomètre, de la cataracte, d'embolies pulmonaires ont été rapportés.

- Les agonistes de la LHRH (goséréline et leuproréline) induisent une ménopause chimique en hyper-stimulant la sécrétion de LH par l'hypophyse. Cette hyperstimulation va être responsable d'un rétrocontrôle négatif par l'hypophyse et donc d'une diminution de la sécrétion de LH qui stimule les ovaires et donc la sécrétion d'œstrogène. La phase initiale de ce traitement doit être associée à un IA afin d'inhiber la surproduction d'œstrogène initiale. Les effets indésirables sont ceux de la ménopause, troubles de l'humeur, dépression, bouffées de chaleur, diminution de la libido...

- Les inhibiteurs de l'aromatase (l'anastrozole, le létrozole, l'exémestane) qui sont utilisés chez la femme ménopausée. Il existe deux types d'inhibiteurs, les inhibiteurs stéroïdiens irréversibles (l'exémestane) qui forment un lien désactivant permanent avec l'aromatase. Les inhibiteurs non-stéroïdiens (l'anastrozole, létrozole), qui inhibent la synthèse d'œstrogènes via une compétition réversible avec les autres substrats qu'utilise l'aromatase pour produire les œstrogènes. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux observés sous tamoxifène.

- Le fulvestran est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes avec une affinité comparable à l'œstradiol. Les effets indésirables sont une thrombopénie, un risque d'hypersensibilité, des céphalées, des bouffées de chaleur et un risque de thrombose veineuse.

Les thérapies ciblées

- les anti HER2 :

- Le trastuzumab prévient l'activation d'HER2 en masquant le domaine extracellulaire. La protéine HER2 permet l'amplification oncogénique. La principale toxicité du trastuzumab est cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).
- Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le sous-domaine II de la protéine HER2 ce qui permet de bloquer l'hétérodimérisation HER2-HER3 qui permet de stimuler l'ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity). La toxicité du pertuzumab est cardiaque également.
- Le lapatinib est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErB1) et ErB2 (HER2). Les effets indésirables observés sont des rashes cutanés, une hépato-toxicité et une toxicité cardiaque avec diminution de la FEVG.

- Le T-DM1 est un anticorps conjugué associant trastuzumab et emtansine ce qui permet de faire pénétrer dans la cellule cancéreuse l'emtansine qui est une chimiothérapie cytotoxique inhibitrice de la polymérisation des microtubules.

- l'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR qui est une sérine thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cancers. Il est utilisé en combinaison avec un IA ou le tamoxifène. Les principaux effets secondaires sont la neutropénie, les troubles métaboliques, l'hypertension artérielle (HTA) et les risques infectieux.

- Les inhibiteurs CDK4-6 qui sont des protéines nécessaires au cycle cellulaire :

Ils sont administrés en combinaison avec les IA en première ligne si pas de résistance au IA et en combinaison avec le fulvestrant en 2^{ème} ligne ou si résistant aux anti aromatasés chez les patientes RH positifs, HER2 négatif en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique ou menaçant le pronostic vital.

- Le palbociclib a pour principal effet secondaire la survenue de neutropénies grade 4 qui sont rarement fébriles.
- Le ribociclib présente un risque de myélosuppression, de toxicité hépatobiliaire, d'allongement de l'espace QT.
- L'abemaciclib présente une toxicité digestive et hématologique principalement.

Le choix de l'inhibiteur CDK4-6 dépend du profil de tolérance des patientes.

V - Cancer du sein métastatique : Les choix thérapeutiques

Il n'y a pas de standard pour le choix du traitement dans le cancer du sein métastatique. Le choix du traitement doit tenir compte de nombreux éléments et faire l'objet d'une discussion en RCP. Le choix thérapeutique tient compte de l'intervalle libre sans traitement par chimiothérapie et/ou hormonothérapie, la biologie (au moins RH et HER2), l'agressivité de la maladie (lésions viscérales, menaçante ou non, progression rapide ou non), les traitements antérieurs reçus, ainsi que leur efficacité et leur tolérance, du terrain et des priorités du patient (qualité de vie versus espérance de vie). Cependant, les 4 versions successives des recommandations ABC (ESO-ESMO) sont utilisées comme référentiels dans les décisions de traitement des patientes suivies pour un cancer du sein métastatique (3).

Généralement dans la prise en charge du cancer du sein métastatique le recours à la chimiothérapie s'effectue essentiellement en monothérapie. Le recours à une poly-chimiothérapie, 1^{ère} ligne essentiellement, est exceptionnel et réservé aux cancers

nécessitant une réponse rapide. L'association de plusieurs chimiothérapies augmente les taux de réponse mais au prix d'une toxicité non négligeable.

Il faut informer les patientes du caractère « chronique », en principe incurable de la maladie nécessitant des traitements à vie.

1. Traitements des patientes métastatiques HER2 positives

Une méta-analyse a montré le bénéfice du maintien d'un anti HER2 en situation métastatique. Le bénéfice en SG est de 22%, il est de 37% pour la SSP (4).

Une étude de phase 3 réalisée chez des patientes HER2 + en 1^{ère} ligne métastatique a comparé d'une part l'association d'anthracyclines au trastuzumab ou placebo et d'autre part l'association du paclitaxel au trastuzumab ou placebo. Cette étude a montré un gain en SG et SSP dans les 2 groupes en faveur de l'association chimiothérapie et trastuzumab avec une réduction de risque de décès précoce de 20%. Il faut cependant noter que l'association anthracycline avec trastuzumab était responsable de la survenue de 27% de dysfonction cardiaque contre indiquant cette association (5).

L'étude Cleopatra a étudié l'ajout en double aveugle du pertuzumab à la bithérapie de référence trastuzumab/docétaxel. Cet essai a montré le bénéfice en SG et SSP de la trithérapie par rapport à la bithérapie et est à ce jour le traitement de référence en première ligne métastatique pour les patientes HER2 positives. Il n'a pas été constaté dans cette étude d'augmentation du taux de toxicité cardiaque sous trithérapie (2).

L'essai Emilia a été réalisé chez des patientes HER2 positives en 2^{ème} ligne métastatique prétraitée par l'association taxane/trastuzumab. Cet essai a comparé un traitement par TDM-1 à l'association capécitabine/lapatinib et a montré un bénéfice en SG et SSP en faveur du TDM-1 avec une diminution du taux de toxicité grade 3 (6).

Une étude de phase III a comparé l'association lapatinib/xéloda à un traitement par capécitabine seule chez des patientes en 2^{ème} ligne métastatique. Cette étude a montré un bénéfice en TTP en faveur de l'association sans bénéfice en SG (7).

Deux essais ont comparé l'association du trastuzumab à une hormonothérapie avec un traitement par hormonothérapie seule. Ces 2 essais ont montré un bénéfice en terme SSP en faveur de l'association trastuzumab/hormonothérapie sans gain en SG (8,9). L'absence de bénéfice en SG de l'association hormonothérapie et anti HER2 fait privilégier plutôt le choix d'une association chimiothérapie à un anti HER2 chez les patientes ayant des RH positifs.

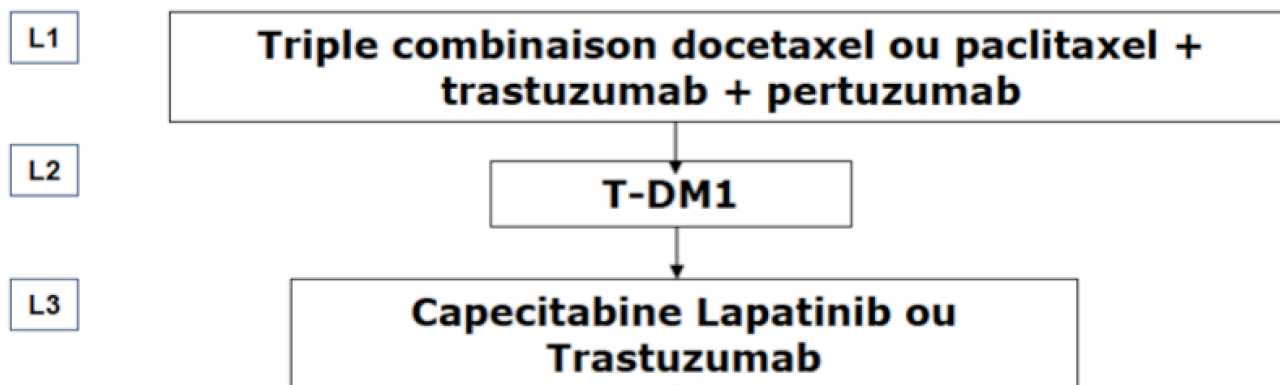


Figure 8 : Arbre thérapeutique traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+.

Au total, Il est important de toujours rebiopsier les patientes pour s'assurer que le statut HER2 est resté positif. Le maintien d'un anti HER2 tout au long de la maladie en situation métastatique est primordial sauf si indication à une reprise des anthracyclines. Malgré la supériorité de l'association chimiothérapie/ anti HER2, il faut toujours se poser la question de la possibilité d'une association d'anti HER2 et hormonothérapie chez les patientes HER2+ RH positif notamment chez les personnes âgées, en rechute tardive indolentes et ou avec contre-indication majeure de la chimiothérapie.

2. Traitements des patientes métastatiques RH positifs et HER2 négatif

L'hormonothérapie est l'option préférentielle pour les tumeurs RH positifs, même en présence de métastases viscérales. L'hormonothérapie n'est pas indiquée uniquement si crise viscérale ou preuve d'une hormono-résistance (9). La crise viscérale est définie par une dysfonction sévère d'organe symptomatique cliniquement ou biologiquement. Elle est en faveur d'une évolution rapide de la maladie nécessitant un traitement d'action rapide.

Hormonothérapie :

Chez les patientes ménopausées :

Plusieurs études de phase III ont montré le bénéfice des IA par rapport au Tamoxifène en terme de survie globale et survie sans progression (10–12).

Chez les patientes non ménopausées :

Chez ces patientes 2 options thérapeutiques sont possibles : le tamoxifène ou l'association agoniste de la LHRH avec un IA. Il n'a pas été montré de différence significative en termes de réponse objective (RO) aux traitements entre ces 2 options thérapeutiques dans une méta-analyse (13). Une autre méta-analyse a également comparé le tamoxifène au tamoxifène associé à un agoniste de LHRH, cette étude a montré l'absence de différence

significative entre les 2 traitements concernant la SG et le taux de RO, mais elle a montré une différence significative en faveur de l'association sur la SSP (14).

L'étude FIRST a comparé l'association agoniste de la LHRH au fulvestran ou à l'anastrozole et a montré un bénéfice sur le SG et la SSP chez les patientes ayant bénéficié de l'association agoniste de la LHRH/ fulvestran (15). Le fulvestran est donc aussi une option thérapeutique valable mais il exige également une suppression ovarienne.

Thérapie ciblée :

Chez les patientes ménopausées et non ménopausées :

Un essai de phase 3 a montré que l'ajout de l'évérolimus à une IA chez les patientes qui présentent une progression sous IA non stéroïdien permettait un gain en SSP et SG (16).

L'addition du Palbociclib, inhibiteur CDK 4/6, à un IA en 1^{ère} ligne chez les patientes ménopausées apporte un bénéfice important en PFS dans une étude randomisée de phase III (PALOMA 3). Il en est de même chez les patientes préménopausées avec agoniste de la LHRH gain de près de 10 mois en PFS.

Chimiothérapie :

Chez les patientes ménopausées et non ménopausées :

Le standard est une mono-chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes (9). Le recours à une poly-chimiothérapie ne se justifie qu'en cas de nécessité de réponse objective rapide et importante. L'association de plusieurs chimiothérapies augmente le taux de réponse mais augmente également de manière non négligeable la toxicité. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles après la première ligne métastatique (capécitabine, éribuline, vironelbine gemzar...). Un essai clinique a étudié l'impact de la chimiothérapie de la 2^{ème} ligne à la 5^{ème} ligne métastatique et a montré que le seul impact qui influence le temps de contrôle de la maladie quels que soient la chimiothérapie ou le nombre de lignes, c'est le temps de contrôle de la maladie de la ligne antérieure (17).

Traitements de maintenance :

Les traitements de maintenance après obtention d'une réponse maximale en première ligne sont nécessaires. Une méta-analyse et 2 essais randomisés sont en faveur d'un traitement de maintenance après réponse à une chimiothérapie (3). La prise en charge standard est de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à toxicité ou progression. Cependant, si les patientes sont RH+, l'une des options possible est d'instaurer une hormonothérapie d'entretien mais uniquement en cas d'obtention d'un bon contrôle de la maladie.

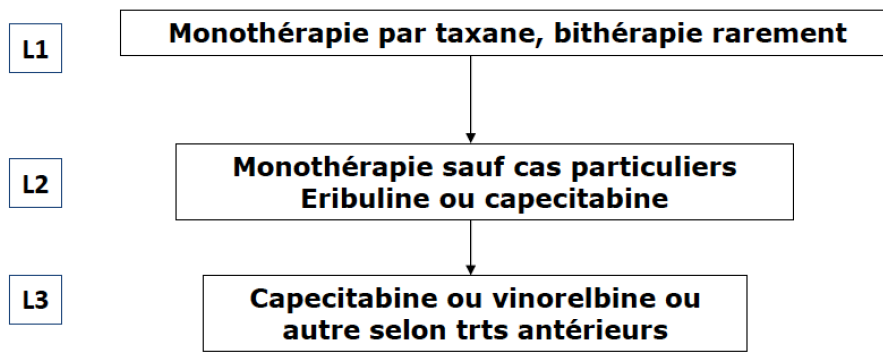


Figure 9 : Arbre thérapeutique traitement par chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-/RH+

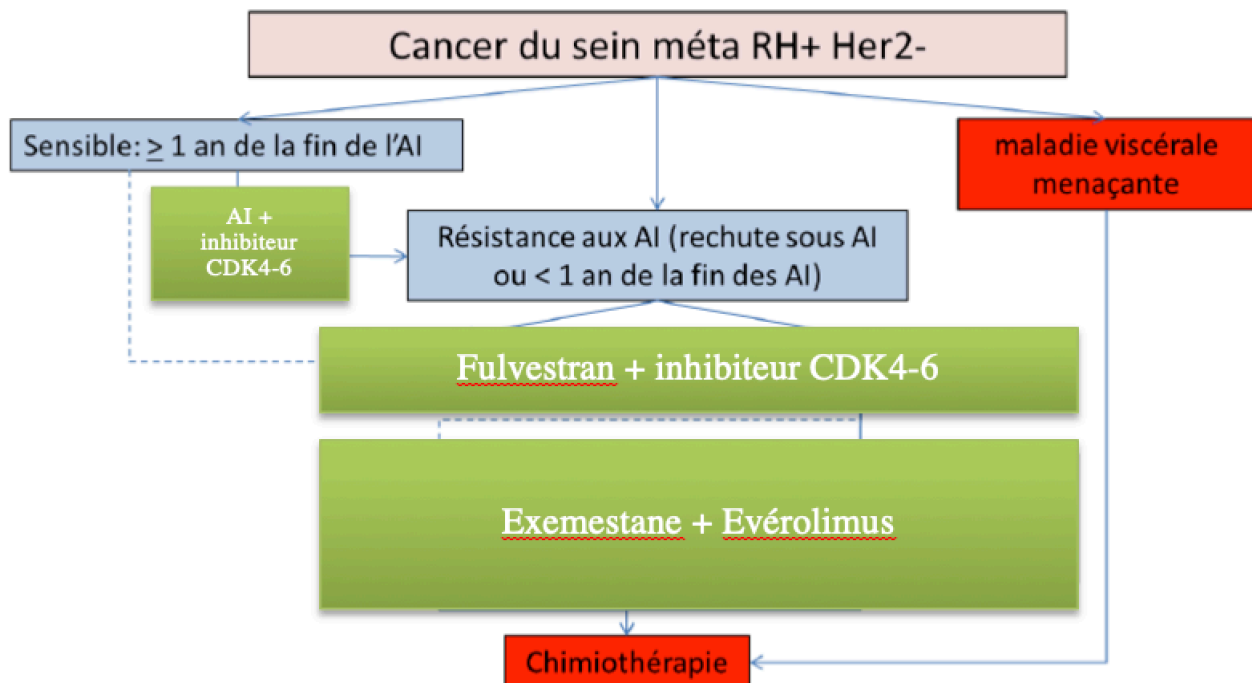


Figure 10 : Arbre proposé pour les tumeurs RE + HER2- ayant reçu une IA en adjuvant, patiente ménopausée

3. Traitements des patientes métastatiques TN

Diverses études rétrospectives et prospectives réalisées en situation adjuvante ou métastatique ont montré que les tumeurs triples négatives avaient une meilleure sensibilité au sel de platine comparée aux tumeurs RH positifs (18,19). Une étude de phase 3 a comparé un traitement par carboplatine vs docétaxel chez des patientes avec un cancer du sein métastatique triple négatif. Cette étude ne retrouve pas de différence en terme de SG mais la chimiothérapie par carboplatine a un meilleur profil de tolérance que

le docétaxel. L'association du bévacizumab au paclitaxel en première ligne métastatique reste remboursée uniquement chez les patientes TN.

Les tumeurs triples négatives sont peu chimiosensibles et les données sont moins avancées en comparaison avec les autres sous-types histologiques. Les résultats sous immunothérapie sont décevants mais des essais d'association immunothérapie à de la chimiothérapie sont en cours.

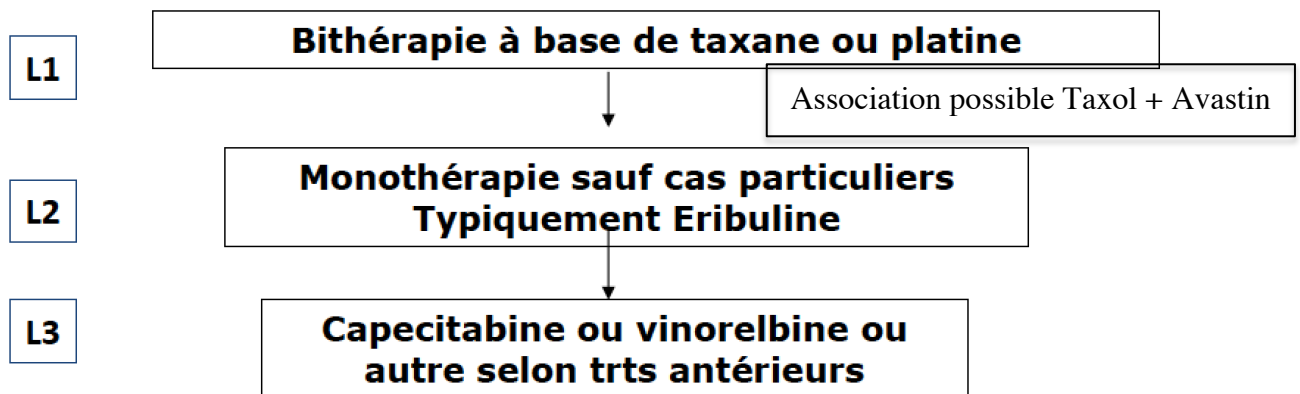


Figure 11 : Arbre thérapeutique traitement par chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique TN

VI – Les soins de support

1. Les Biphosphonates et le dénosumab

L'indication du recours à ces traitements repose sur la présence de métastases osseuses avec mise en évidence d'une destruction osseuse radiologique. Trois agents sont recommandés. Le dénosumab 120mg sous cutanée (SC) toutes les 4 semaines en première intention ou les biphosphonates, le zoledronate 4mg IV en 15 min toutes les 4 semaines ou le Pamidronate 90mg IV toutes les 4 semaines (20).

Ces traitements nécessitent une surveillance biologique (créatinine, calcémie, ionogramme sanguin) et une évaluation de l'état dentaire. Il faut informer les patientes sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire avant toute administration.

2. Les facteurs de croissance hématopoïétique et l'érythropoïétine (EPO)

Les facteurs de croissance hématopoïétique ne sont pas utilisés de manière systématique.

Ils sont mis en prévention primaire en cas de risque attendu de neutropénie fébrile supérieur à 20% et en fonction des comorbidités individuelles (âge, pathologies associées, toxicités antérieures). Ils sont utilisés en prévention secondaire en cas de survenance de neutropénie fébrile.

L'EPO peut être prescrite en cas d'anémie avec une hémoglobine (Hb) inférieure à 10g/dl après vérification des carences en fer et vitamines. En cas de prescription d'EPO, l'objectif est de gagner 1g/dl d'Hb en 4 semaines. Le choix entre la prescription d'EPO et une transfusion sanguine est évalué au cas par cas en fonction de l'urgence, des complications attendues et du choix du patient.

3. Prise en charge spécifique des métastases osseuses

Le traitement local des métastases osseuses doit être discuté en RCP avec le chirurgien, les radiologues interventionnels, les oncologues médicaux et les radiothérapeutes.

La radiothérapie à visée antalgique peut se faire selon 3 modalités, 30Gy en 10 fractions et 12 jours, 15 à 20 Gy en 3 à 5 séances ou 8 Gy en une séance. Une radiothérapie doit être réalisée systématiquement après une chirurgie, elle consiste en l'administration de 30 Gy en 10 fractions et 12 jours sur le site opératoire. Après une cimentoplastie, la radiothérapie est à discuter au cas par cas en fonction de l'état clinique.

Le Radiothérapie stéréotaxique en cas de maladie oligométastatique contrôlée doit être systématiquement discutée en RCP.

INTRODUCTION :

Malgré l'amélioration des traitements, la survie au long cours des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, est de moins de 25% à 5 ans (21). Le besoin de nouvelles thérapeutiques permettant d'améliorer la survie est grandissant dans le cancer du sein particulièrement les cancers multi traités. Des options thérapeutiques efficaces avec des avantages prouvés en survie sont donc nécessaires pour ces patientes.

Le choix du traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou en rechute locale est guidé par plusieurs facteurs : Cliniques (localisation et nombre des métastases, intervalle libre, qualité et durée de la réponse aux lignes antérieures de traitement, toxicités résiduelles éventuelles, co-morbidités) et biologiques (statut des RE/RP et HER2) ainsi que le choix de la patiente.

Dans la pratique actuelle, les patientes reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes en situation adjuvante, et le plus souvent par taxane en première ligne métastatique, pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH- ou pour les cancers RH+ progressant sous hormonothérapie. Beaucoup de patientes deviennent résistantes aux agents comme les antracyclines et les taxanes, d'autant plus qu'ils sont de plus en plus utilisés en situation adjuvante (22,23).

Une revue systématique de la littérature, par Oostendorp et al, publiée en 2011, a montré la pénurie d'essais cliniques randomisés de bonne qualité, sur le choix de chimiothérapie de 2ème et 3ème ligne pour les patientes avec une maladie avancée ayant déjà reçu une anthracycline et/ou un taxane (24). Il est souvent difficile pour les cliniciens d'obtenir des preuves scientifiques permettant de valider la meilleure option thérapeutique pour ces patientes (24,25).

Plusieurs données scientifiques suggèrent que pour ces patientes, une mono-chimiothérapie est généralement préférable à un traitement combiné (26,27). Certains éléments de preuves montrent que la reprise d'une mono-chimiothérapie par Taxane ou antracyclines peut être bénéfique chez les patientes métastatiques, en particulier lorsque l'intervalle sans récurrence est long. Les articles scientifiques avec haut niveau de preuve restent limités sur le sujet (28,29). Le manque de données fondées sur des données probantes, validantes, ne permet pas de donner de recommandations claires sur les séquences de chimiothérapies à utiliser chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant reçu une anthracycline et un taxane (24,25,30).

La capécitabine est une prodrogue orale qui est convertie par la thymidine phosphorylase, une enzyme trouvée en plus forte quantité dans les cellules tumorales.

La capécitabine a été approuvée par la FDA en se basant sur les résultats de plusieurs essais de phase II chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé déjà traité par une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes. Ces études montrent que l'utilisation de la capécitabine en monothérapie permet un taux de réponse de 15% à 29%, un temps médian sans progression de 2,8 à 6,2 mois et une médiane de survie de 8,1 à 15,2 mois. Les effets indésirables les plus fréquents associés à la capécitabine sont le syndrome main-pied (grade 3 chez 5% à 22% des patients) et la diarrhée (grade 3/4 chez 5% à 19% des patients). L'avantage de la capécitabine en monothérapie est qu'elle ne provoque pas d'alopécie ou de myélo-suppression (31,32). Deux études de phase III portant sur des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé déjà traité avec anthracyclines et/ou taxanes, ont montré le bénéfice d'une chimiothérapie par capécitabine sur la survie globale (33,34).

La capécitabine est actuellement approuvée par la FDA et l'EMA en tant que monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé résistant aux taxanes et/ou anthracyclines.

L'éribuline mésylate est un inhibiteur non-taxane des microtubules dynamiques appartenant à la classe des halichondrines B, médicaments antinéoplasiques. L'éribuline est une structure modifiée analogue synthétique de l'halichondrine B, un produit naturel isolé de l'éponge marine *Halichondria okadai*, avec un nouveau mode d'action distinct des agents ayant pour cible les microtubules (35–37).

L'éribuline a démontré, dans plusieurs études de phase 2, son activité antitumorale avec un bénéfice sur la survie et un profil de tolérance acceptable, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traité par au moins deux lignes de chimiothérapies (comprenant une Anthracycline et un taxane) (38–40). Ces études montrent que l'utilisation de l'éribuline en monothérapie permet un taux de réponse de 9,5% à 11,5%, un temps médian sans progression de 9 à 10,4 mois et une médiane de survie de 4,1 à 5,6 mois ;

L'efficacité de l'Éribuline a été étudiée dans deux études de phase III :

- L'étude 305/EMBRACE qui a comparé l'Éribuline à d'autres chimiothérapies au choix de l'oncologue sur des patientes suivies pour un cancer du sein métastatique ayant reçu 4 à 5 lignes de chimiothérapies. Cette étude a montré un gain de survie en faveur de l'éribuline (hazard ratio, 0.81; 95% intervalle de confiance 0.66-0.99; P = 0.04) (41).
- L'étude 301 qui a comparé l'éribuline à la capécitabine sur des patientes suivies pour un cancer du sein métastatique déjà traité par anthracycline et taxane mais ayant reçu

moins de lignes de chimiothérapie que les patientes incluses dans l'étude précédente. Cette étude n'a pas montré de bénéfices en termes de survie globale en faveur de l'éribuline. Les analyses de sous-groupes ont montré un bénéfice en termes de survie, en faveur de l'éribuline, chez les patients HER2 négatifs et les patients triple négatifs (42). Au contraire dans l'analyse de sous-groupes de l'étude 305/EMBRACE, il n'y avait pas de différence significative, en faveur de l'éribuline, entre ces sous-groupes.

Devant ces résultats discordants, l'agence européenne du médicament a demandé une mise à jour des résultats de l'étude 305/EMBRACE, les résultats de cet article, portant sur 77% des données, confirment le bénéfice de l'éribuline sur la survie globale.

Deux analyses groupées de ces deux études, portant plus particulièrement sur les patientes HER2 négatifs et triples négatifs ont été réalisées. Ces 2 analyses confirment l'avantage de survie de l'éribuline par rapport à d'autres chimiothérapies après traitement par un taxane et une anthracycline en prise en charge adjuvante ou métastatique notamment chez les patientes HER2 négatifs et triples négatifs (43,44).

Les effets indésirables de l'éribuline sont généralement l'alopécie, la fatigue, la nausée, la neutropénie et l'anémie (18–24).

Sur la base de ces différentes études, l'éribuline a été approuvée par la FDA pour le traitement des cancers du sein métastatique ayant reçu plus de 2 lignes de traitement incluant des antracyclines et des taxanes en situation adjuvante ou métastatique.

Objectif de l'étude :

En France, compte tenu des résultats de l'étude 301 qui ne montre pas de différence significative en termes de survie globale entre la capécitabine et l'éribuline, il est préconisé d'administrer la capécitabine avant l'éribuline chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant déjà été traitée par des antracyclines et des taxanes en situation adjuvante ou métastatique. Cependant les résultats de l'étude 305/EMBRACE et des analyses groupées remettent en question la pertinence de ce schéma thérapeutique.

Cette étude, rétrospective, observationnelle, monocentrique, menée sur des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, traitée entre 2014 et 2016, au centre Francois Baclesse, étudie la survie globale des patientes ayant reçues un traitement par éribuline et/ou capécitabine.

MATERIEL ET METHODE :

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive au centre François Baclesse. Les dossiers analysés concernaient des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, confirmé histologiquement, HER2 négatif, récepteurs hormonaux positifs ou négatifs, suivies entre janvier 2014 et décembre 2016.

Pour être incluses dans l'étude, les patientes devaient être âgées de plus de 18 ans, avoir une confirmation histologique et scannographique d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif, quel que soit le statut hormonal. Les patientes devaient également avoir reçu un traitement par capécitabine et/ou éribuline. La séquence de traitement pouvait être capécitabine seule, éribuline seule, capécitabine suivie d'éribuline ou éribuline suivie de capécitabine.

Conformément à la réglementation portant sur les recherches n'impliquant pas la personne humaine (recherche sur données existantes), le promoteur de l'étude, le Centre François Baclesse, a établi une déclaration de mise en conformité à la MR-003, et une inscription au registre du CIL a été réalisée. Dans le cadre de cette recherche, une note d'information spécifique a été également remise aux patientes vivantes.

Objectifs et variables étudiées :

Nous avons séparé la population en 4 groupes, les patientes ayant reçu capécitabine puis éribuline, les patientes ayant reçu éribuline puis capécitabine, les patientes traitées uniquement par capécitabine et les patientes traitées uniquement par éribuline.

Nous avons analysé dans ces 4 groupes :

La survie globale définie par la date de premier traitement par capécitabine ou éribuline et la date de décès quelle que soit la cause.

La survie sans progression définie par l'intervalle de temps entre la date de début de traitement par capécitabine ou éribuline et la date de récurrence définie par une confirmation scannographique.

L'évolution du bilan hépatique avant traitement par capécitabine et éribuline ainsi que l'apparition de sites métastatiques notamment hépatiques.

D'autres données ont également été recueillies. L'âge des patientes, le statut hormonal de la tumeur, le nombre de sites métastatiques, l'OMS, le bilan hépatique, l'intervalle libre sans traitement par chimiothérapie, le nombre de lignes de traitements par chimiothérapie reçues. Toutes ces données ont été recueillies avant le début de traitement par éribuline et/ou capécitabine. Les complications de la chimiothérapie par éribuline et par capécitabine

ont également été recueillies afin d'évaluer la tolérance de ces traitements. Le recueil de données a été effectué entre juillet 2018 et octobre 2018, les patientes toujours en vie à la fin du recueil ont été censurées à la dernière date de nouvelle.

Analyses Statistiques :

Les tests statistiques et les intervalles de confiance ont été calculés avec un risque global d'erreur de première espèce de 5%.

Les analyses exploratoires des données ont été fournies, pour les variables qualitatives, les fréquences et leur intervalle de confiance exact à 95% (loi binomiale); pour les variables quantitatives, la moyenne, l'écart type de la moyenne, la médiane et les quartiles.

Une analyse descriptive de toutes les patientes incluses a été réalisée.

Les courbes de survie globale et de survie sans progression ont été obtenues en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Des analyses de sous-groupes sur le nombre de site métastatique, le statut hormonal, le nombre de cures avant traitement par éribuline et capécitabine.

RESULTATS :

La population analysée comportait 200 patientes : 71 patientes (36%) ayant reçu la capécitabine suivie de l'éribuline (groupe1), 45 patientes (23%) ayant reçu l'éribuline puis la capécitabine (groupe 2), 43 patientes (21%) ayant reçu uniquement de la capécitabine (groupe 3) et 41 patientes (20%) ayant reçu uniquement l'éribuline (groupe 4). Ces 4 groupes de patientes ne sont pas comparables, le profil des patientes ainsi que leurs caractéristiques tumorales sont différents (tableau 3).

Les patientes du groupe 1 avaient une moyenne d'âge de 61 ans, un OMS inférieur à 3 dans 93% des cas, 82% avaient reçu moins de 3 lignes de chimiothérapie et 44% d'entre elles présentaient une maladie stable sans chimiothérapie depuis plus de 6 mois. Quarante-vingt-sept pour cent de ces patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs. Les patientes avaient pour 46% moins de 3 sites métastatiques, 38% d'entre elles avaient des métastases hépatiques, 78% un bilan hépatique strictement normal et moins de 1% des patientes présentaient une perturbation du bilan hépatique de grade 3. Seulement 4% des patientes avaient des métastases cérébrales.

Les patientes du groupe 2 avaient un âge moyen de 59 ans, comme dans le groupe 1 leurs tumeurs avaient des récepteurs hormonaux positifs dans 87% des cas, 44% d'entre elles n'avaient pas été traitées par chimiothérapie depuis plus de 6 mois. Quarante-vingts pour cent d'entre elles avaient un OMS inférieur à 3, et 58% avaient moins de 3 sites métastatiques mais on note un nombre plus important de patientes avec des lésions hépatiques par rapport au groupe 1. En effet, 73% des patientes avaient des métastases hépatiques mais comme dans le groupe 1, 78% des patientes avaient un bilan hépatique normal et moins de 1% des patientes présentaient une perturbation du bilan hépatique de grade 3. Seulement 1 patiente avait des métastases cérébrales.

Les patientes du groupe 3 étaient plus âgées avec une moyenne d'âge de 66 ans, 30% d'entre elles avaient un OMS supérieur à 3 et seulement 33% avaient moins de 3 sites métastatiques. On note la présence de métastases hépatiques dans la moitié des cas avec 67% des patientes présentant un bilan hépatique normal, mais 14% des patientes avaient des métastases cérébrales. Quarante-vingt-huit pour cent des patientes avaient reçu moins de 3 lignes de chimiothérapie et 44% d'entre elles présentaient une maladie stable sans chimiothérapie depuis plus de 6 mois. Seulement 44% des patientes avaient reçu un

| | Groupe 1 : capecitabine/Eribuline | Groupe 2 : Eribuline/Capecitabine | Groupe 3 : Capécitabine seule | Groupe 4 : Eribuline Seule | Total |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------|
| Nombre | 71 (35,5%) | 45 (22,5%) | 43 (21,5%) | 41 (20,5%) | 200 |
| Age | 61 (31,79) | 59 (25,77) | 66 (25,83) | 62 (35,79) | 62 (25,83) |
| Récepteurs hormono : | | | | | |
| RH + | 62 (87%) | 39 (87%) | 35 (81%) | 28 (68%) | 164 (82%) |
| RH - | 9 (13%) | 6 (13%) | 8 (19%) | 13 (32%) | 36 (18%) |
| TTT Taxane/anthra | Capecitabine | Eribuline | Capecitabine | | |
| | 53 (75%) | 39 (87%) | 39 (87%) | 34 (83%) | 145 (73%) |
| Nb de lignes | | | | | |
| < 3 | 58 (82%) | 35 (78%) | 5 (11%) | 30 (73%) | 161 (81%) |
| > = 3 < 6 | 13 (18%) | 10 (22%) | 39 (87%) | 11 (27%) | 39 (19%) |
| > = 6 | 0 | 0 | 1 (2,2%) | 0 | 0 |
| Intervalle libre sans chimio | | | | | |
| > 6 mois | 31 (44%) | 21 (30%) | 7 (16%) | 11 (27%) | 81 (41%) |
| < 6 mois | 30 (43%) | 50 (70%) | 38 (84%) | 29 (71%) | 99 (49%) |
| DM | 9 (13%) | | 9 (21%) | 1 (2%) | 18 (9%) |
| Bilan hépatique | | | | | |
| Normal | 56 (79%) | 48 (68%) | 22 (49%) | 26 (63%) | 146 (73%) |
| Élévation GGT | 4 (5%) | 4 (5%) | 4 (9%) | 0 | 7 (3,5%) |
| Cytolyse | | | | | |
| inférieur à 3N | 1 (1,4%) | 5 (7%) | 9 (20%) | 6 (15%) | 15 (7,5%) |
| supérieur à 3N | 1 (1,4%) | 3 (4%) | 3 (6,6%) | 3 (7%) | 7 (3,5%) |
| Cholestase | | | | | |
| inférieur à 3N | 4 (5%) | 8 (11%) | 10 (22%) | 8 (20%) | 21 (10%) |
| supérieur à 3N | 2 (2,8%) | 9 (13%) | 9 (20%) | 6 (15%) | 16 (8%) |
| DM | 5 (7%) | | 1 (2,2%) | 4 (9%) | |
| OMS | | | | | |
| 0,2 | 66 (93%) | 56 (79%) | 30 (65%) | 24 (59%) | 156 (78%) |
| 3,4 | 5 (7%) | 15 (21%) | 13 (30%) | 17 (41%) | 44 (22%) |
| Nombre de Sites Métastatiques | | | | | |
| < 3 | 33 (47%) | 47 (66%) | 28 (62%) | 26 (63%) | 99 (49%) |
| > = 3 | 38 (53%) | 24 (34%) | 17 (38%) | 15 (37%) | 101 (51%) |
| Métastases hépatiques | 27 (38%) | 41 (58%) | 34 (76%) | 23 (56%) | 105 (53%) |
| Métastases cérébrales | 3 (4%) | 4 (5%) | 2 (4%) | 3 (7%) | 13 (6,5%) |
| Durée de Traitement | | | | | |
| < 6 mois | 36 (51%) | 55 (77%) | 29 (64%) | 35 (85%) | 130 (65%) |
| > 6 mois | 35 (49%) | 16 (23%) | 16 (36%) | 6 (15%) | 70 (36%) |
| Complications > = grade 3 | 15 (21%) | 12 (17%) | 6 (13%) | 2 (5%) | 33 (16%) |
| Toxicité hépatique > = grade 3 | | | | | |
| Arrêt de Traitement | | | | | |
| Progression | 45 (63%) | 50 (70%) | 36 (80%) | 30 (73%) | 137 (69%) |
| Toxicité | 13 (18%) | 12 (17%) | 2 (4%) | 3 (7%) | 26 (13%) |
| Stabilité | 16 (23%) | 5 (7%) | 9 (21%) | 3 (7%) | 34 (17%) |
| Décès | 0 | 7 (10%) | 4 (9%) | 4 (10%) | 6 (3%) |
| DM | 1 (1,4%) | 0 | 1 (2,3%) | 0 | 2 (1%) |

Tableau 3 : Caractéristiques de la population

traitement par taxane et anthracycline avant de débiter la capécitabine contre 74% et 87% dans les groupes 1 et 2 respectivement.

Les patientes du groupe 4 avaient un âge moyen de 65 ans, 32% d'entre elles avaient une tumeur triple négative et seulement 59% avaient un OMS inférieur à 3. Soixante-trois pour cent des patientes avaient moins de 3 sites métastatiques et 56% une localisation hépatique, avec 63% de bilans hépatiques normaux, mais 2% de perturbation du bilan hépatique de grade 3. Seulement 27% des patientes avaient un intervalle libre sans chimiothérapie de plus de 6 mois, 73% des patientes avaient reçu moins de 3 lignes de chimiothérapie et 83% avaient été traitées par anthracycline et taxane avant de recevoir de l'éribuline. Des métastases cérébrales étaient présentes chez 7% des patientes.

La tolérance aux traitements est de 15 à 20 % de toxicité de grade 3, quels que soient le traitement et le groupe. Avec le traitement par capécitabine, on retrouve essentiellement des syndromes main pied ou des toxicités digestives résolutive après adaptation de doses. On note cependant un arrêt de traitement pour toxicité dans 10 à 20% des cas. Sous éribuline on retrouve une toxicité hématologique et neuropathique essentiellement. 3 patientes ont présenté une toxicité hépatique grade 3 ayant entraîné un arrêt de traitement chez 2 de ces patientes. A noter que 2 de ces patientes présentaient une perturbation du bilan hépatique avec cholestase et cytolysse supérieures à 3N avant le début de traitement par éribuline, la 3ème patiente avait une localisation hépatique sans retentissement sur son bilan hépatique.

Concernant la réponse au traitement, on a considéré qu'il y avait une réponse au traitement si celui-ci était administré plus de 6 mois. La meilleure réponse au traitement est observée dans le groupe 1 avec 49% de réponse sous capécitabine dont 22% d'arrêt de traitement pour stabilisation et la réponse sous éribuline est de 23%. Dans le groupe 2, la réponse sous éribuline est de 29% et elle n'est que de 36% sous capécitabine. La réponse à la capécitabine dans le groupe 3 est de 37% avec 21% d'arrêt de traitement pour stabilisation. La réponse à l'éribuline dans le groupe 4 est seulement de 15%.

La survie médiane des 200 patientes était de 20,8 mois et seulement 12% des patientes étaient encore en vie à 4 ans (Figure 12).

La survie globale diffère dans les 4 groupes, elle était de 32,6 mois dans le groupe 1, de 23,4 mois dans le groupe 2, de 24 mois dans le groupe 3 et de 8,4 mois dans le groupe 4 (Figure 16).

La survie sans progression dans l'ensemble de la population était de 4,88 mois (Figure 13). La survie sans progression sous capécitabine et éribuline sur l'ensemble de la population étudiée était de 5,88 mois et 3,9 mois respectivement (Figure 14 et 15). La survie sans progression diffère dans les 4 groupes, elle était de 8,05 mois dans le groupe 1, de 4,14 mois dans le groupe 2, de 5,26 mois dans le groupe 3 et de 1,98 mois dans le groupe 4 (Figure 17). Dans le groupe 1 la survie sans progression sous capécitabine était de 8,05 mois et elle était de 4,27 mois sous éribuline (Figure 18 et 19). La survie sans progression sous capécitabine dans le groupe 2 était de 4,5 mois et elle était de 4,14 mois sous éribuline (Figure 18 et 19).

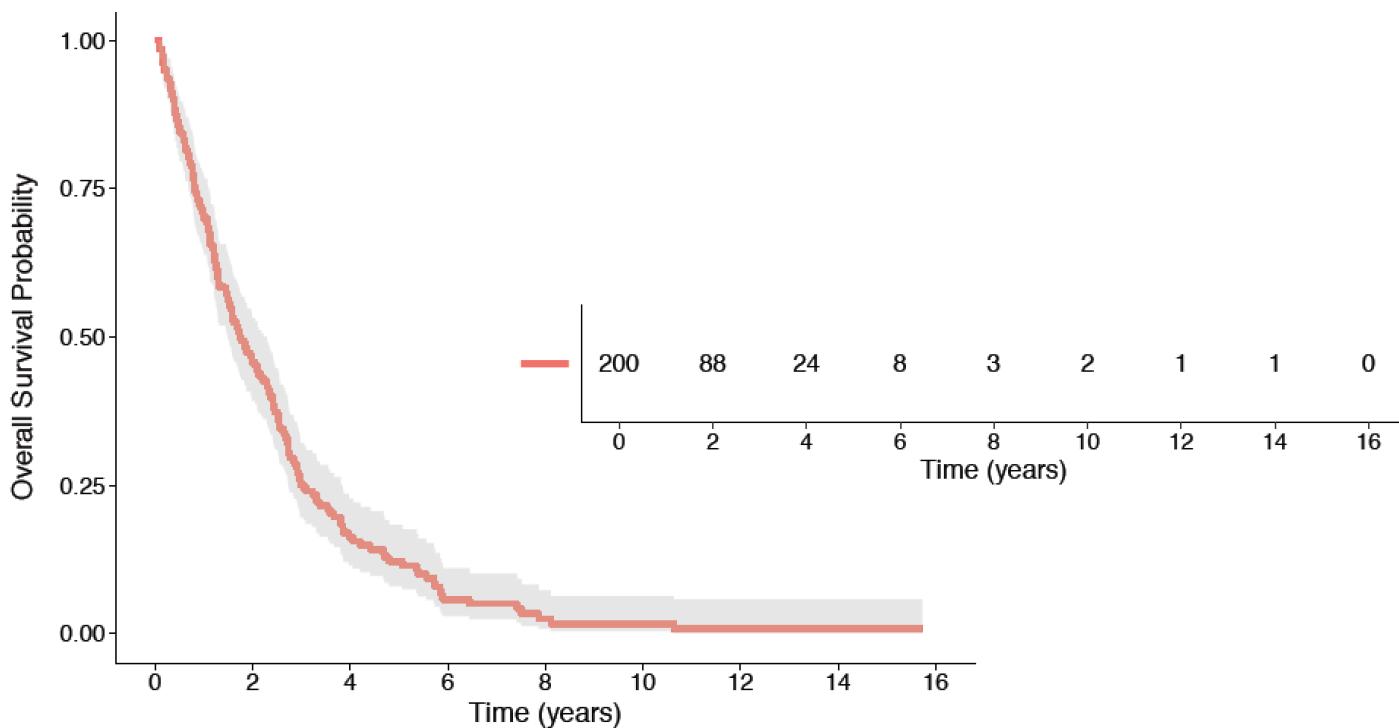


Figure 12 : Survie globale sur l'ensemble de la population étudiée

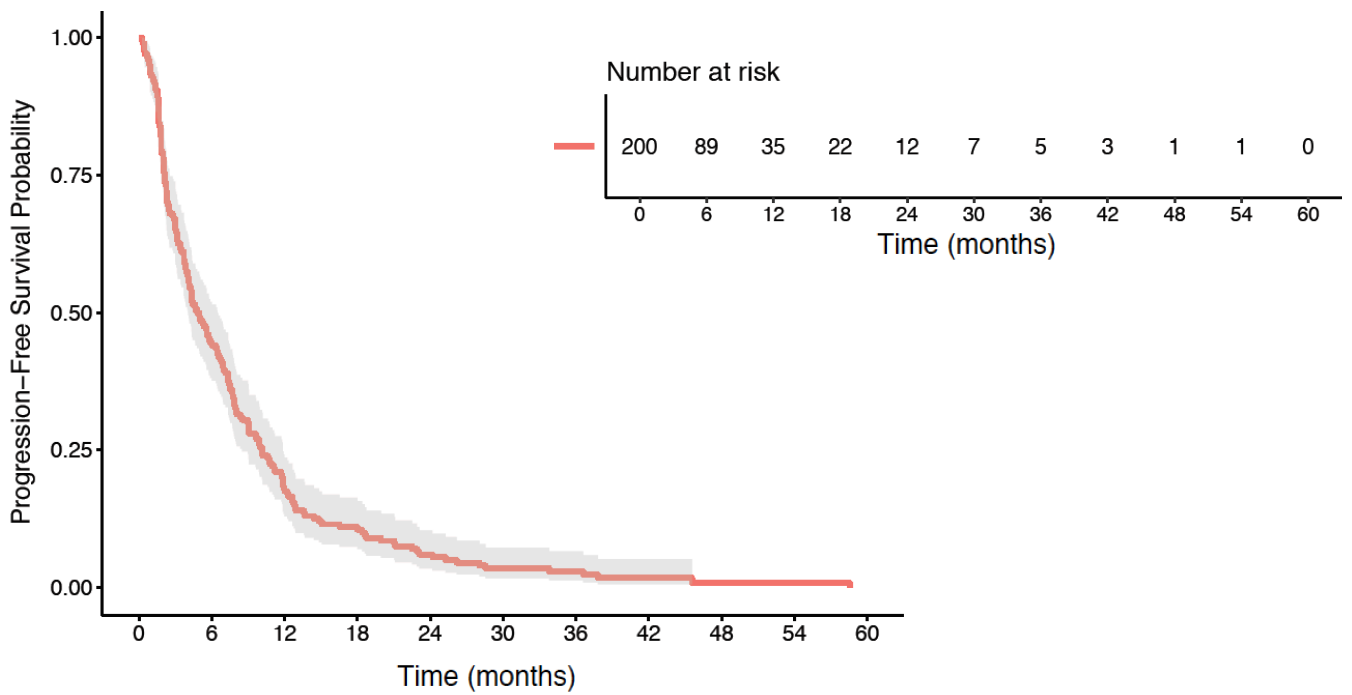


Figure 13 : Survie sans progression sur l'ensemble de la population étudiée

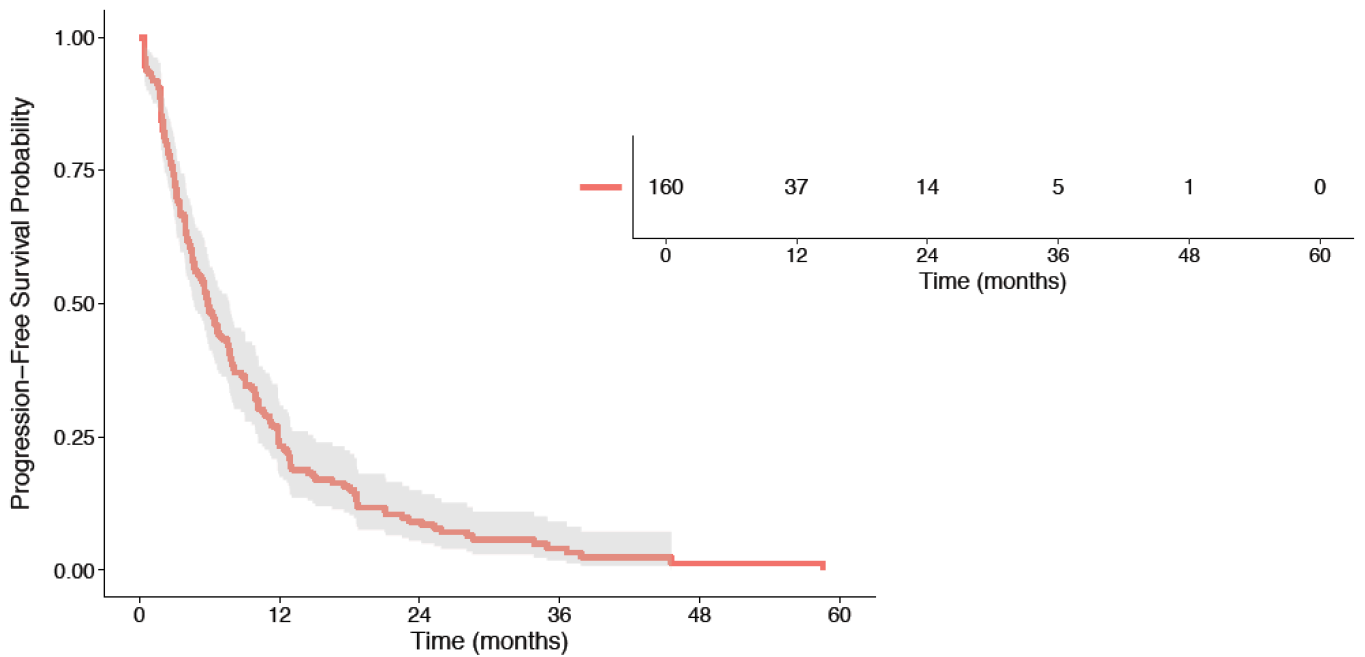


Figure 14 : Survie sans progression sous Capécitabine sur l'ensemble de la population étudiée

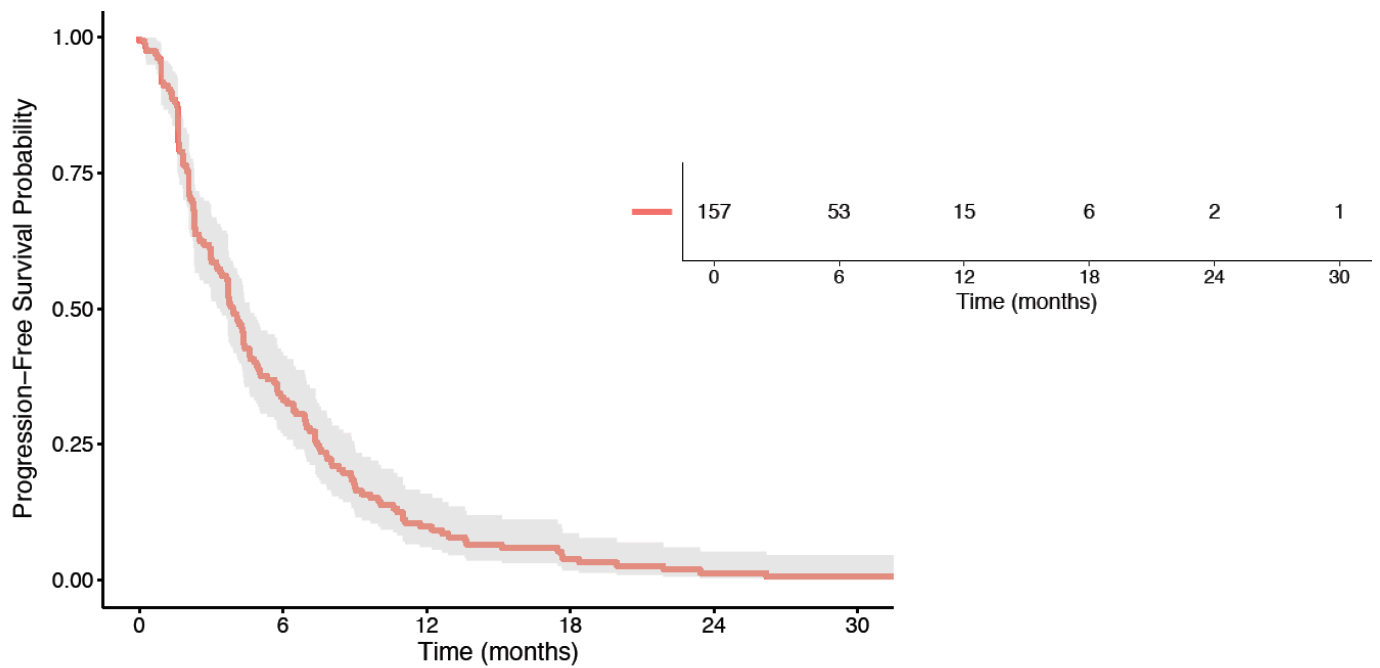


Figure 15 : Survie sans progression sous Éribuline sur l'ensemble de la population étudiée

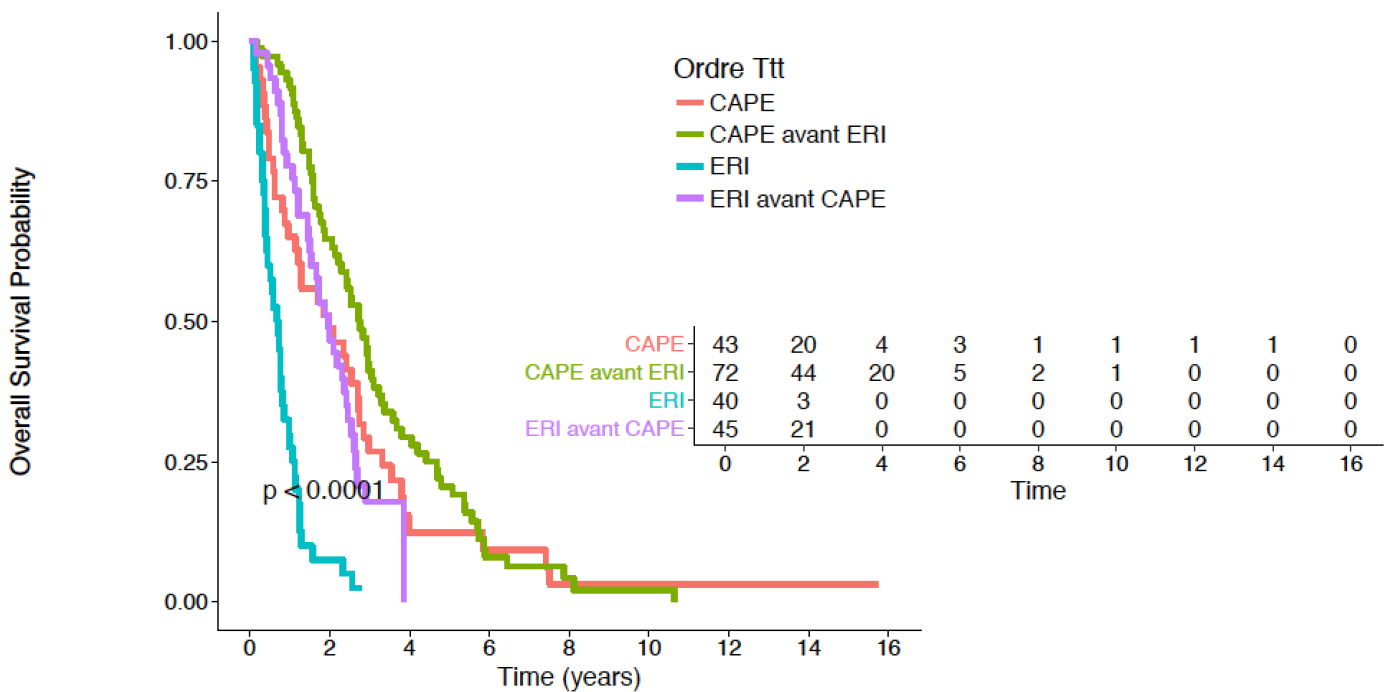


Figure 16 : Survie globale dans les différents groupes

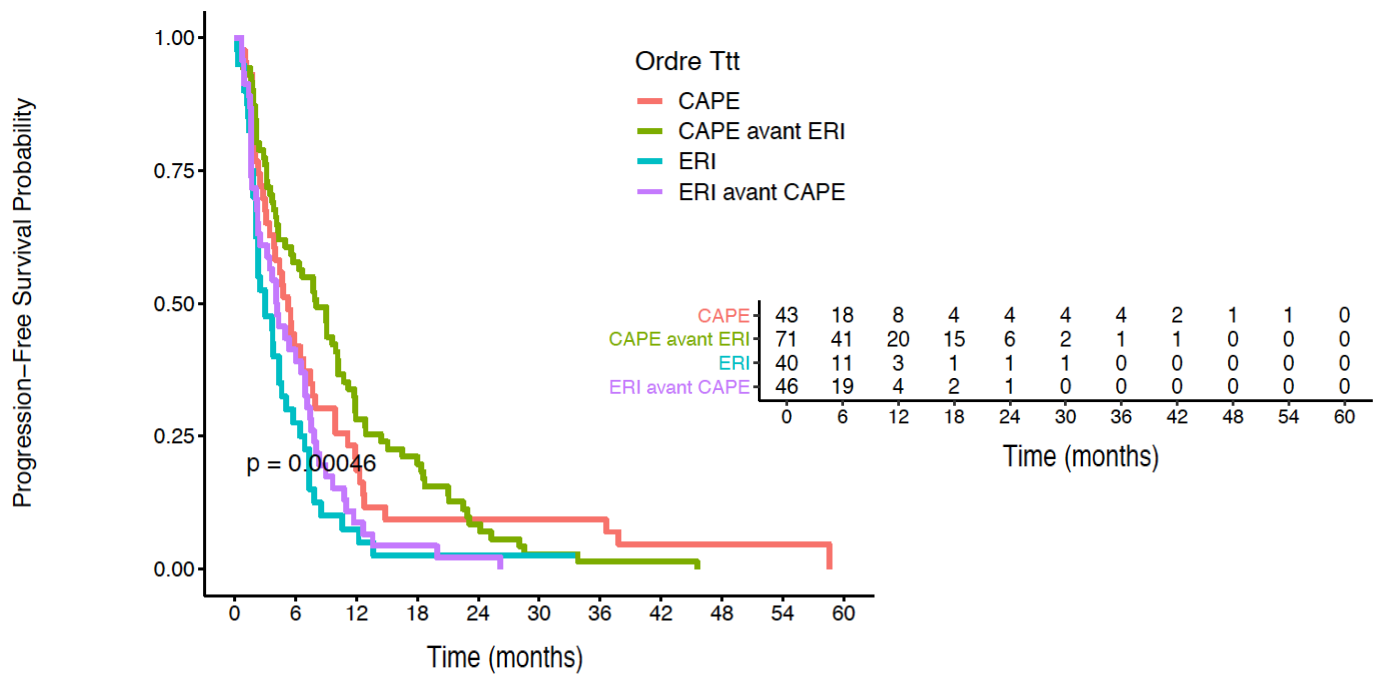


Figure 17 : Survie sans progression dans les différents groupes

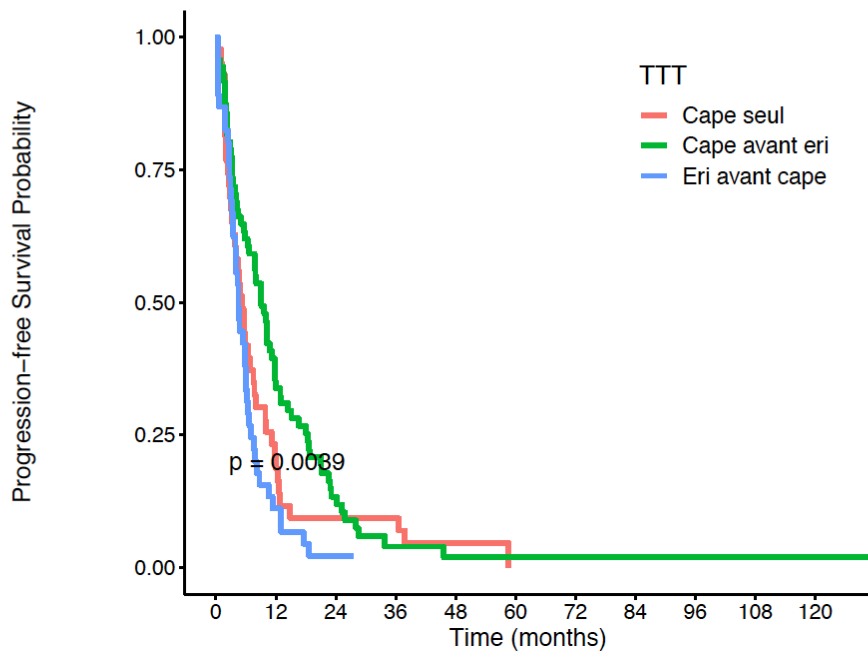


Figure 18 : Survie sans progression sous Capécitabine dans les différents groupes

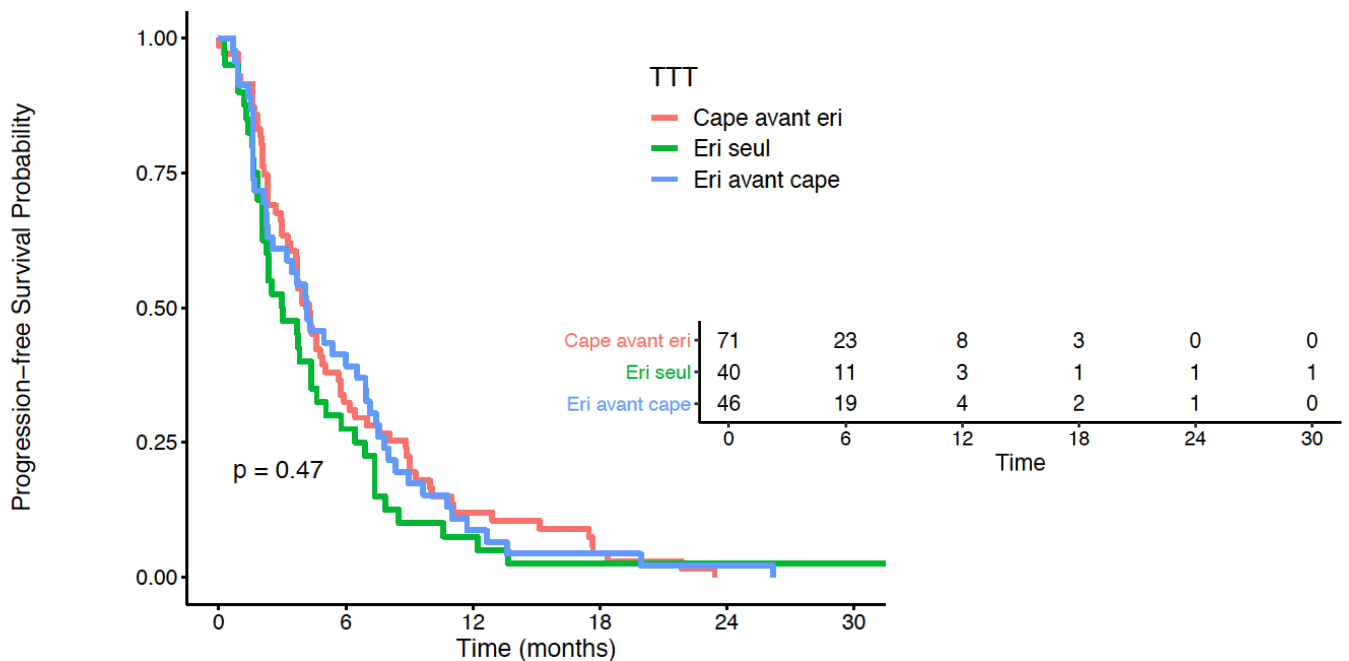


Figure 19 : Survie sans progression sous Éribuline dans les différents groupes

Plusieurs études de sous-groupes ont été réalisées, afin de prendre en compte les différents facteurs confondants potentiels correspondant à certains facteurs pronostiques connus qui influencent la SG et la SSP dans le cancer du sein métastatique. Nous avons comparé la SG, la SSP dans la population totale et la SSP sous capécitabine et éribuline en fonction de la présence ou non de récepteurs hormonaux, de métastases hépatiques ou cérébrales, en fonction du nombre de lignes avant traitement (inférieur ou supérieur à 2 lignes de traitement) et de l'intervalle libre sans traitement (intervalle libre sans traitement de plus ou moins 6 mois) (Tableau 2).

Dans notre population totale, il n'y a pas de différence significative sur la SG en fonction de la présence ou non de métastases hépatique et le fait d'avoir reçu plus ou moins de 2 lignes de traitement avant traitement par capécitabine ou éribuline. Les autres études de sous- groupes montrent une différence significative sur la SG, ce qui confirme que la présence de métastases cérébrales, l'absence de récepteurs hormonaux et un intervalle libre sans chimiothérapie sont des facteurs pronostiques péjoratifs.

Les résultats sur la population totale en SSP ne retrouvent une différence significative que chez les patientes TN.

Concernant les survies sans progression sous capécitabine la seule différence significative est observée dans le sous-groupe de patientes avec ou non des métastases cérébrales.

Concernant les survies sans progression sous capécitabine la seule différence significative est observée dans le sous-groupe de patientes avec ou non des RH.

On peut cependant souligner que les SSP sous capécitabine hormis chez les patientes ayant des métastases cérébrales est aux alentours de 5-6 mois alors que les SSP sous éribuline quelques soient les sous-groupes hormis chez les patientes ayant des métastases cérébrales est aux alentours de 3-4 mois.

| | Survie Globale (mois) | Survie sans progression globale (mois) | Survie sans progression sous capécitabine (mois) | Survie sans progression sous éribuline (mois) |
|-------------------|---------------------------------|--|--|---|
| Population totale | 20,8 | 4,88 | 5,95 | 3,91 |
| Patientes RH- | 12,4 | 3,09 | 4,57 | 2,3 |
| Patientes RH+ | 25,4 | 5,44 | 6,34 | 4,3 |
| | HR=28,8 (19,7-42,3) p<0,0001 | HR=1,63 (1,13-2,34) p=0,086 | HR=1,46 (0,92-2,32) p=0,11 | HR=1,56(1,03-2,35) p=0,035 |
| M+ hépatique | 19,8 | 4,3 | 5,75 | 3,81 |
| M- hépatique | 23,7 | 5,7 | 5,96 | 4,11 |
| | HR=14,9 (11,2-19) p=0,12 | HR=1,09 (0,82-1,44) p=0,56 | HR=0,95 (0,69-1,30) p=0,74 | HR=1,14 (0,83-1,57) p=0,41 |
| M+ cérébrale | 12 | 3,8 | 3,66 | 3,86 |
| M- cérébrale | 21,9 | 5 | 5,98 | 4,17 |
| | HR=24,2 (22,6-45,2) p=0,021 | HR=1,55 (0,84-2,86) p=0,16 | HR=2,23 (1,08-4,59) p=0,026 | HR=1,05 (0,43-2,57) p=0,91 |
| Abs TTT < 6mois | 15,1 | 4,2 | 5,82 | 3,71 |
| Abs TTT > 6mois | 28,7 | 5,7 | 5,95 | 4,49 |
| | HR=23,2 (16,6-32,1) p<0,0001 | HR=1,22 (0,91-1,65) p=0,18 | HR=1,08 (0,77-1,51) p=0,67 | HR=1,19 (0,86-1,66) p=0,28 |
| > 2 lignes de ttt | 18,7 | 4 | 5,88 | 3,91 |
| < 2 lignes de ttt | 23,5 | 5 | 5,95 | 3,91 |
| | HR=8,8 (6,1-13) p=0,13 | HR=1,05 (0,73-1,51) p=0,8 | HR=0,87 (0,57-1,32) p=0,51 | HR=1,05 (0,70-1,55) p=0,83 |

Tableau 4 : Survie gloable et sans progression étude de sous-groupes

DISCUSSION :

Nos résultats en termes de survie globale et de survie sans progression sous capécitabine et éribuline sont différents de ceux présents dans la littérature.

Dans les études EMBRACE et Study 301 (41,42), la survie globale dans le groupe éribuline était respectivement de 15,9 mois et 13,1 mois et la survie sans progression était de 4,1 mois et 3,9 mois. Dans l'étude Study 301, la survie globale dans le groupe Capécitabine était de 14,5 mois et la survie sans progression était de 4,2 mois.

Une étude observationnelle issue de la cohorte nationale ESME (16 703 patients) a comparé en situation de vie réelle la SG et la SSP sous éribuline VS une autre chimiothérapie en deuxième, troisième et quatrième lignes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (46).

En 2^{ème} ligne il n'y avait pas de différence significative de SG et de SSP entre les 2 groupes. La SSP était de 5,06 mois sous éribuline vs 4,14 mois pour les autres chimiothérapies. La SG était de 13,99 mois sous éribuline vs 11,66 mois pour les autres chimiothérapies.

Une différence significative en faveur de l'éribuline était retrouvée sur la SG et la SSP lorsque le traitement était administré en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne métastatique. En 3^{ème} ligne métastatique la SG et la SSP dans le groupe éribuline étaient respectivement de 11 mois et 4,14 mois alors qu'elles étaient de 7,65 mois et 3,02 mois pour les autres chimiothérapies. En 4^{ème} ligne métastatique la SG et la SSP dans le groupe éribuline étaient respectivement de 10,91 mois et 3,61 mois alors qu'elles étaient de 5,95 mois et 2,53 mois pour les autres chimiothérapies. Dans le sous-groupe de patientes HER2 négatif les résultats étaient significatifs en terme de SG et de SSP en faveur de l'éribuline en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} lignes métastatiques.

Dans notre étude la survie sans progression sous capécitabine était de 5,95 mois ce qui est plus élevé que les données observées dans la littérature.

La survie sans progression sous Éribuline était de 3,91 mois ce qui est cohérent avec les données de la littérature.

La survie globale de l'ensemble de notre population est globalement plus élevée que celle présente dans l'étude EMBRACE et Study 301(41,42) puisqu'elle était de 20,8 mois avec de grandes différences entre les 4 groupes puisqu'elle est de 32,6 mois dans le groupe 1, de 23,4 mois dans le groupe 2, de 24 mois dans le groupe 3 et de 8,4 mois dans le groupe 4.

Cependant nos populations ne sont pas comparables compte tenu du fait que dans ces 2 études de phase III les patientes HER2 + étaient incluses ce qui n'est pas le cas dans

notre cohorte et les patientes avait toujours été traitées par taxane et anthracycline ce qui n'est pas le cas pour 27% des patientes de notre cohorte.

Les différences observées en terme de survie globale et survie sans progression entre les groupes sont dues à l'hétérogénéité des patientes.

Ces résultats sont concordants avec les SG observées dans la cohorte nationale ESME en vie réelle. Les SG étaient différentes en fonction du sous type histologique des patients. Les SG étaient de 15,7 mois pour les patientes TN, de 45,7 mois pour les patientes ménopausées RH positifs HER2 négatif et de 32 mois pour les patientes non ménopausées RH positifs HER2 négatif.

En effet, à partir des données du tableau 1 on peut établir 4 profils différents de patientes :

- Les patientes des groupes 1 et 2 sont comparables en termes d'âge, d'état général, d'intervalle libre sans chimiothérapie, et concernant la présence de récepteurs hormonaux sur les tumeurs. La différence significative entre ces 2 groupes est la présence de métastases hépatiques qui est de 38% dans le groupe 1 vs 73% dans le groupe 2 en début de prise en charge par éribuline ou capécitabine. Cependant, le bilan hépatique est normal chez 78% des patientes dans les 2 groupes. L'impossibilité de réaliser une chimiothérapie par éribuline en cas de cytolyse hépatique majeure justifie ce choix de réaliser l'éribuline avant la capécitabine chez ces patientes présentant un envahissement hépatique. Il faut souligner dans le groupe 1 que 13% des patientes présentent une perturbation du bilan hépatique de grade 3 avant de débiter l'éribuline alors qu'il n'y en avait que 3% avant de débiter la capécitabine. La présence de métastases viscérales, qui est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, explique la différence de survie globale observée entre les 2 groupes (32,6 mois dans le groupe 1, 23,4 mois dans le groupe 2). La survie sans progression sous capécitabine était de 8,05 mois dans le groupe 1 alors qu'elle n'est que de 4,5 mois dans le groupe 2 ce qui laisse penser que les patientes du groupe 2 ont une chimio-sensibilité plus faible. La survie sans progression sous éribuline est de 4,27 mois dans le groupe 1 et 4,12 mois dans le groupe 2 alors que les patientes du groupe 2 reçoivent l'éribuline plus précocement que celle du groupe 1. Ces résultats confirment que les patientes du groupe 1 présentent un profil tumoral moins agressif que les patientes du groupe 2.
- Les patientes du groupe 3 sont plus âgées et 30% des patientes ont un OMS ≥ 3 . Seulement 44% d'entre elles avaient reçu un traitement par anthracycline ou taxane

ce qui laisse penser que ces patientes, du fait de leur âge, de leur OMS et de leur comorbidité, ne pouvaient pas recevoir un traitement par chimiothérapie trop agressive. Cependant la survie globale est de 24 mois et la survie sans progression est de 5,26 mois, ces résultats sont probablement expliqués par le fait que ces patientes reçoivent un traitement par capécitabine précocement en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne métastatique contrairement aux patientes des autres groupes qui étaient traitées par capécitabine ou éribuline plutôt en 3^{ème} ligne voir 4^{ème} ligne métastatique.

- Les patientes du groupe 4 semblent présenter un profil tumoral plus agressif avec un taux plus important de tumeurs triples négatives et moins chimio sensible avec seulement 27% des patientes ayant un intervalle libre sans chimio de plus de 6 mois. Cette supposition est renforcée par le taux de contrôle de la maladie par éribuline qui n'est que de 15% dans le groupe 4 alors qu'il est de plus de 20% dans les groupes 1 et 2. On note également un état général plus altéré avec un OMS supérieur ou égal à 3 chez 41% des patientes. La survie globale de 8,4 mois et la survie sans progression sous éribuline de 3,01 mois confirment que les patientes du groupe 4 présentent des facteurs pronostiques défavorables.

Nos résultats en termes d'effets secondaires sont comparables à ceux de la littérature. Les études EMBRACE et Study 301 retrouvaient sous éribuline 10-15% d'effets secondaires \geq grade 3 hors asthénie. L'étude Study 301 21,1% d'effets secondaires de grade 3 sous capécitabine. Le taux de réponse dans l'étude Study 301 sous éribuline était de 11% sous éribuline et 11,5% sous capécitabine ce qui est inférieur aux taux de réponses observés dans notre cohorte. Le taux de réponse sous capécitabine dans notre étude est de 49% dans le groupe 1, de 36% dans le groupe 2 et de 37% dans le groupe 3. Le taux de réponse sous éribuline est de 23% dans le groupe 1, 29% dans le groupe 2 et 15% dans le groupe 4. Cependant dans notre étude, on estimait qu'il y avait une réponse au traitement si celui-ci était maintenu plus de 6 mois alors que dans l'étude Study 301, le taux de réponse était calculé après évaluation scannographique ce qui peut expliquer les différences de résultat.

CONCLUSION :

En l'absence de preuve scientifique, il est souvent difficile pour les cliniciens de valider la meilleure option thérapeutique pour les patientes suivies pour un cancer du sein métastatique au-delà de la 2-3^{ème} ligne de chimiothérapie. Les choix des traitements, en RCP, sont guidés par la clinique (localisation et nombre des métastases, intervalle libre, qualité et durée de la réponse aux lignes antérieures de traitement, toxicités résiduelles éventuelles, co-morbidités), la biologie (statut des RE/RP et HER2, bilan Hépatique) et le choix de la patiente.

Contrairement aux données de la littérature, les résultats de notre étude en termes de survie sans progression sont en faveur du traitement par capécitabine plutôt qu'éribuline.

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le choix d'un traitement par capécitabine avant éribuline est retenu pour des patientes présentant un profil tumoral moins agressif. Cette sélection introduit un biais statistique qui perturbe l'analyse des résultats.

BIBLIOGRAPHIE :

1. INCa : Les cancers en France, édition 2014 [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2015 [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.omedit-idf.fr/inca-les-cancers-en-france-edition-2014-2/>
2. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docétaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724–34.
3. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Jun;22(6):1308–17.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
6. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):533–43.
7. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529–37.
8. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast Edinb Scotl*. 2012 Feb;21(1):27–33.
9. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 01;28(1):16–33.
10. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal

women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2596–606.

11. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3748–57.
12. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4883–90.
13. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Jul;44(3):201–10.
14. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):343–53.
15. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4530–5.
16. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520–9.
17. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Altweegg T, Chaigneau L, et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jan;107(2):275–9.
18. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May;115(2):359–63.
19. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1145–53.

20. Van Poznak CH, Von Roenn JH, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update: recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Oncol Pract*. 2011 Mar;7(2):117–21.
21. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018;96:17–24.
22. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;608:1–22.
23. Colozza M, de Azambuja E, Personeni N, Lebrun F, Piccart MJ, Cardoso F. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 2007 Mar;12(3):253–70.
24. Oostendorp LJM, Stalmeier PFM, Donders ART, van der Graaf WTA, Ottevanger PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1053–61.
25. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. *Mayo Clin Proc*. 2009 Jun;84(6):533–45.
26. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 18;(12):CD008792.
27. Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013 Mar 1;5(1):42–50.
28. Al-Batran S-E, Güntner M, Pauligk C, Scholz M, Chen R, Beiss B, et al. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials. *Br J Cancer*. 2010 Nov 9;103(10):1518–23.
29. Toulmonde M, Madranges N, Brouste V, Donamaria C, MacGrogan G, Durand M, et al. Docétaxel rechallenge after a first response in non-resistant metastatic breast cancer: significant activity with manageable toxicity. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(1):325–32.
30. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-19.
31. Walko CM, Lindley C. Capécitabine: a review. *Clin Ther*. 2005 Jan;27(1):23–44.

32. Jones L, Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2004 Feb;8(5):iii, xiii–xvi, 1–143.
33. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):792–9.
34. Thomas ES. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2223.
35. Jordan MA, Kamath K, Manna T, Okouneva T, Miller HP, Davis C, et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther*. 2005 Jul;4(7):1086–95.
36. Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, Littlefield BA, Jordan MA. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther*. 2008 Jul;7(7):2003–11.
37. Smith JA, Wilson L, Azarenko O, Zhu X, Lewis BM, Littlefield BA, et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry*. 2010 Feb 16;49(6):1331–7.
38. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2954–61.
39. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3922–8.
40. Aogi K, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Yoshida M, Rai Y, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Jun;23(6):1441–8.
41. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet Lond Engl*. 2011 Mar 12;377(9769):914–23.
42. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594–601.
43. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Dec;148(3):553–61.
44. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177860>
45. Twelves C, Cortes J, Vahdat LT, Wanders J, Akerele C, Kaufman PA. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010 Apr;10(2):160–3.
46. Jacot W, Heudel P-E, Fraise J, Gourgou S, Guiu S, Dalenc F, et al. Real-life activity of eribulin mesylate among metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *Int J Cancer*. 2019 May 14;

ANNEXES

Protocole :

Etude rétrospective, monocentrique, menée sur des patientes, suivies au centre François Baclesse, atteintes d'un cancer du sein métastatique : Impact de la séquence de traitement par ÉRIBULINE et/ou CAPÉCITABINE sur la survie globale.

Version n°1 du 31/05/2018

CLASSIFICATION DE L'ESSAI : Recherche n'impliquant pas la personne humaine, recherche rétrospective multicentrique sur données existantes

| | |
|------------------|---|
| PROMOTEUR | Centre François Baclesse 3 avenue du Général Harris 14076 CAEN cedex 5 |
|------------------|---|

| | |
|--|---|
| INVESTIGATEUR COORDONNATEUR | Dr Christelle Levy Centre François Baclesse 3 avenue du Général Harris 14076 CAEN cedex 5 |
|--|---|

DECLARATION DE CONFIDENTIALITE

Ce document contient des informations qui sont la propriété du Centre François Baclesse et qui vous sont confiées à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe et les autorités compétentes.

Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable du Centre François Baclesse.

PERSONNES IMPLIQUEES DANS LA PREPARATION ET LA CONDUITE DE LA RECHERCHE

| | |
|--|---|
| <p>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR PRINCIPAL</p> <p>Dr Christelle Levy</p> | <p>Centre François Baclesse 3 avenue du Général Harris 14076 CAEN cedex 5</p> |
| <p>INTERNE associée au projet Quiterie de Fréminville</p> | <p>Centre François Baclesse 3 avenue du Général Harris 14076 CAEN cedex 5</p> |
| <p>RECHERCHE CLINIQUE Cellule promotion :</p> <p>Responsable cellule promotion Bénédicte CLARISSE</p> <p>Chefs de Projet Alexandra LECONTE Jean Michel GRELLARD</p> <p>Méthodologistes : Idlir LICAJ Justine LEQUESNE</p> | <p>Centre François Baclesse – CAEN</p> |

CENTRE(S) DONT LES DONNEES SONT ISSUES

| |
|---------------------------------|
| Centre François Baclesse – CAEN |
| |
| |
| |

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE

Malgré l'amélioration des traitements, la survie au long cours des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, est de moins de 25% à 5 ans. Le besoin de nouvelles thérapeutiques permettant d'améliorer la survie est grandissant dans le cancer du sein particulièrement les cancers multi traités. Dans la pratique actuelle, les patientes reçoivent une chimiothérapie à base d'antracyclines et de taxanes en situation adjuvante, et le plus souvent par taxane en première ligne métastatique, pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH- ou pour les cancers RH+ progressant sous hormonothérapie. Beaucoup de patientes deviennent résistantes aux agents comme les antracyclines et les taxanes, d'autant plus qu'ils sont de plus en plus utilisés en situation adjuvante. Il est souvent difficile pour les cliniciens d'obtenir des preuves scientifiques permettant de valider la meilleure option thérapeutique pour ces patientes.

En se basant sur plusieurs études de phase II et sur trois études de phase III, la capécitabine est actuellement approuvée par la FDA et l'EMA en tant que monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé résistant aux taxanes et/ou antracyclines.

En se basant sur plusieurs études de phase II et sur deux études de phase III, l'éribuline a également été approuvée par la FDA pour le traitement des cancers du sein métastatiques ayant reçus plus de 2 lignes de traitements incluant des antracyclines et des taxanes en situation adjuvante ou métastatique.

En France, compte tenu des résultats d'une étude de phase III, réalisée sur des patientes ayant un cancer du sein métastatique résistant aux taxanes et aux antracyclines, ne montrant pas de différence significative en terme de survie globale entre la capécitabine et l'éribuline, il est préconisé d'administrer la capécitabine avant l'éribuline chez ces patientes. Cependant les résultats d'une autre études de phase III et les analyses groupées réalisées sur ces 2 études montrent, dans certains sous-groupes de patientes, un bénéfice en survie globale en faveur de l'éribuline remettent en question la pertinence de ce schéma thérapeutique.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Etude rétrospective, mono centrique, menée sur des patientes, traitées par Capécitabine et/ou Éribuline, suivies au centre François Baclesse, pour un cancer du sein métastatique, entre 2014 et 2016. Évaluation de la survie globale de ces patientes ayant reçues les séquences thérapeutiques suivantes : Capécitabine → Éribuline ; Éribuline → Capécitabine ; Capécitabine seule ; Éribuline seule.

- critère principal de jugement
 - La survie globale

- critères secondaires de jugement
 - La survie sans progression de chaque ligne de traitement
 - La survie sans progression cumulée des 2 lignes de traitement
 - Le nombre de lignes pré et post traitement par éribuline et Capécitabine
 - Bilan hépatique avant traitement par capécitabine et éribuline
 - Tolérance des traitements par éribuline et capécitabine

- Étude de sous-groupes
 - Patientes RH+ HER2-
 - Patientes triple négatives

PLAN DE L'ETUDE

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle.

Recueil de données au centre François Baclesse à Caen.

Les données traitées recueillies concernent la période de janvier 2014 à décembre 2016.

NOMBRE DE PATIENTES

200 patientes

CALENDRIER DE L'ETUDE

Le recueil des données a été réalisé en juillet-septembre 2018

Traitement statistique, production des résultats et rédaction d'un article scientifique : janvier 2019

SELECTION DES PATIENTS

- Patientes traitées pour un cancer du sein métastatique au centre François Baclesse entre 2014-2015-2016.

Critères d'inclusion

- ≥ 18 ans
- Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 – suivies de janvier 2014 à décembre 2016.
- Patientes ayant été traitées par Capécitabine et/ou Éribuline

PRINCIPALES DONNEES RECUEILLIES

- Age
- Statut hormonal de la tumeur
- Statut BRCA
- Sites métastatiques avant début de traitement par Éribuline et Capécitabine
- OMS avant début de traitement par Éribuline et Capécitabine
- Bilan hépatique avant début de traitement par Éribuline et Capécitabine
- Intervalle libre sans traitement par chimiothérapie
- Nombre de lignes de traitements par chimiothérapie reçues avant traitement par Éribuline et par Capécitabine.
- Nombre de lignes de traitements par chimiothérapie reçues après traitement par Éribuline et par Capécitabine.
- Date de début de cure par Éribuline
- Date de début de cure par Capécitabine
- Date de progression sous Éribuline
- Date de progression sous Capécitabine
- Complications de la chimiothérapie par Éribuline
- Complications de la chimiothérapie par Capécitabine.
- Date du décès/ dernières nouvelles

CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

La recherche sera conduite dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment les dispositions relatives à la recherche n'impliquant pas la personne humaine du Code de la Santé publique, articles 53 de la loi informatique et libertés.

AUTORISATIONS REGLEMENTAIRES

Conformément à la réglementation portant sur les recherches n'impliquant pas la personne humaine (recherche sur données existantes), le Promoteur de l'étude, le Centre François Baclesse, ayant fait l'objet d'une déclaration de mise en conformité à la MR-003, une inscription au registre du CIL a été réalisée pour cette étude.

INFORMATION DES PATIENTS ET DROIT D'OPPOSITION

Une information globale des personnes se prêtant à la recherche est délivrée au moyen notamment du livret d'accueil intégrant un paragraphe spécifique sur la possibilité d'utiliser les données de santé à visée de recherche.

Dans le cadre de cette recherche, une note d'information spécifique sera également remise aux patients.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés, cette note d'information précise que le patient dispose d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées le concernant. Le patient dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Cette information ne sera pas applicable pour les patients décédés ou perdus de vue.

PROPRIETES DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE

L'investigateur s'engage, pour lui-même et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'essai, à garantir la confidentialité de toutes les informations portant sur le projet jusqu'à la publication des résultats de l'essai.

L'investigateur s'engage à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'essai.

L'essai ne pourra faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord du promoteur ; l'ensemble des informations communiquées ou obtenues pendant la réalisation de l'essai appartenant de plein droit au promoteur qui pourra librement en disposer.

TRAITEMENT ET CONSERVATION DES DONNEES

RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

- Saisie des données

Le recueil et la saisie de l'ensemble des données, réalisés de façon rétrospective, sont placés sous la responsabilité de l'équipe en charge des patients éligibles de chaque établissement participant.

Les données médicales rétrospectives, seront saisies sur un tableur Excel crypté et hébergé sur un serveur sécurisé du Centre François Baclesse. Ce tableur sera rendu confidentiel par un numéro spécifique à chaque patient. Aucune donnée directement identifiante ne sera recueillie.

Une table de correspondance sera créée par le centre assurant le recueil afin de conserver le lien entre l'identité codée des personnes se prêtant à la recherche et leurs nom(s) et prénom(s) : 1 patient = 1 numéro

Ex : Dossier n° X= 001

Dossier n° Y =002

...

Cette table sera conservée sur un fichier distinct du fichier de recueil des données. Cette table de correspondance sera conservée par le centre participant et ne sera en aucun cas transmise au promoteur.

MODE DE CIRCULATION DES DONNEES

Un fichier Excel crypté et sécurisé par un mot de passe sera adressé par le promoteur à chaque établissement participant par mail. Le mot de passe sera adressé par le promoteur au centre participant dans un autre mail séparé, afin d'assurer la sécurité d'accès au fichier.

A l'issue de la saisie, chaque établissement participant sera chargé de transmettre par mail au promoteur le fichier Excel crypté et sécurisé contenant les données confidentielles collectées.

Ce fichier contenant l'ensemble des données recueillies sera hébergé sur un serveur sécurisé du Centre François Baclesse, promoteur de l'étude, sur un espace dont l'accès n'est permis qu'aux personnes autorisées.

ARCHIVAGE

Le promoteur doit assurer l'archivage des documents essentiels sur la conduite de l'étude dans des conditions assurant leur sécurité pendant 15 ans après la fin de la recherche.

Ces documents sont le protocole et annexes incluant les analyses statistiques.

PROPRIETES DES DONNEES ET REGLES DE PUBLICATION

Les résultats de cette étude, propriété du promoteur (Centre François Baclesse), seront publiés sous forme d'articles scientifiques. Les publications concernant ou issues de cette recherche seront communiquées et soumises pour relecture par les coordinateurs de l'étude à l'ensemble des investigateurs.

Le rang de publication sera défini en fonction de l'investissement fourni dans l'élaboration et la réalisation de l'étude.

Ces travaux seront la propriété de tous les auteurs et seront mis à leur disposition pour la réalisation de communications et de publications transversales.

Les publications relatives aux résultats d'éventuelles études annexes seront soumises à l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et du méthodologiste; elles seront postérieures à la publication de l'étude principale, qui devra être citée en référence.

Lettres d'information aux patientes vivantes

Etude rétrospective, monocentrique, menée sur des patientes, suivies au centre François Baclesse, atteintes d'un cancer du sein métastatique : Impact de la séquence de traitement par ÉRIBULINE et/ou CAPÉCITABINE sur la survie globale.

Lettre d'information à destination des patientes

| | |
|--|---|
| Promoteur : Centre François Baclesse 3 avenue du Général Harris 14076 CAEN cedex 5 | Investigateur Coordonnateur : Dr Levy Christelle Centre François Baclesse Bld du Général Harris 14076 Caen Cedex 5 |
|--|---|

Madame,

Le Centre François Baclesse, dans un souci de qualité des soins, mène régulièrement des études à partir des données médicales des patients.

Ces études aident à l'amélioration des connaissances et des pratiques de soins qui est un objectif permanent du Centre.

Le Centre François Baclesse mène actuellement une étude observationnelle sur la séquence de traitement par capécitabine et éribuline dans le cancer du sein métastatique.

Vous avez été soignée pour votre maladie par Capécitabine et/ou Éribuline. Ces deux traitements ont montré leur efficacité dans le traitement du cancer du sein métastatique mais la séquence de traitement la plus favorable reste à déterminer.

Afin d'évaluer plus précisément cette problématique, nous avons besoin d'utiliser les données médicales des patients concernés par cette étude.

Le présent projet a pour principal objectif d'étudier la survie globale des patientes après traitement par capécitabine et éribuline.

Vous faites partie de ces patientes et nous souhaitons ainsi utiliser et analyser les données de votre dossier médical

Vos données seront identifiées par un numéro de code : elles seront ainsi rendues anonymes et confidentielles sans mention de votre nom et prénom.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Les données informatisées sont protégées par les dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de

données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée le 22/01/2017 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

Si vous décidez de ne pas autoriser l'utilisation de vos données médicales, votre médecin continuera de vous soigner et d'assurer votre surveillance sans que vos relations soient modifiées.

Si vous avez des questions concernant cette étude, vous pouvez vous adresser au Dr Levy qui pourra être contacté au n° de téléphone suivant :

En cas d'opposition de votre part à l'utilisation de vos données personnelles, merci de nous en informer par retour de courrier à l'aide du coupon réponse ci-joint afin que vos données médicales ne soient pas utilisées dans le cadre de cette recherche.

AVIS DE LA COMMISSION

19 février 2003

XELODA 150 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 60

XELODA 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 120

Laboratoires ROCHE

capécitabine

Liste I – Réserve à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne centralisée : 2 février 2001

Rectificatif d'AMM : 21 mars 2002 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « Xeloda en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée. ».

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

capécitabine

1.2. Indications

XELODA est indiqué en première ligne, en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Xeloda en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

1.3. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1

| | | |
|----------|---|---------------------------------------|
| L | : | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| L01 | : | Antinéoplasiques |
| L01B | : | Antimétabolites |
| L01BC | : | Analogues de la pyrimidine |
| L01BC 06 | : | capécitabine |

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le cancer du sein métastatique après échec à une chimiothérapie à base d'anthracycline :

- paclitaxel (TAXOL)
- docétaxel (TAXOTERE) en monothérapie
- vinorelbine (NAVELBINE)
- fluorouracile (FLUORO URACILE ICN)

Dans le cancer du sein métastatique après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline :

trastuzumab (HERCEPTIN) en monothérapie uniquement pour les tumeurs surexprimant HER2.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

1/ *Xeloda en association au docétaxel*

Etude multicentrique, randomisée chez 511 patientes avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline

2 bras : - XELODA + docétaxel (N= 255)
- docétaxel seul (N=256)

posologies :

XELODA : 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période de repos d'une semaine.

docétaxel : 75 mg/m² en association et 100 mg /m² en monothérapie

critère principal : délai jusqu'à progression de la maladie ou décès

critères secondaires : - survie globale

- taux de réponse globale (évaluation par l'investigateur ou par un comité de revue indépendant :CRI)

Résultats :

| | XELODA + docétaxel N= 255 | docétaxel N =256 | p |
|--|------------------------------|---------------------|---|
| Délai jusqu'à progression de la maladie ou décès | 186 jours | 128 jours | s |
| Survie globale (médiane) | 442 jours | 352 jours | s |
| Taux de réponse globale (CRI) | 32,2% | 23,1% | s |
| Taux de réponse globale (évaluation par l'investigateur) | 41,6% | 29,7% | s |

Dans cette étude, l'association Xeloda + docétaxel prolonge de 58 jours le délai de progression de la maladie (ou décès) et de 90 jours la survie médiane.

2/ *Xeloda en monothérapie*

Deux études de phase II, en ouvert chez 236 patientes avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique et pour lesquelles une chimiothérapie par taxane et anthracycline n'est pas indiquée.

Le taux de réponses objectives globales (évaluation par l'investigateur) était de 20% et 25%. Le délai médian jusqu'à progression était de 93 et 98 jours. La survie médiane était de 384 et 373 jours.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont:

- Syndrome main-pied
- Stomatite
- Diarrhée
- Nausées
- vomissements

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein localement avancé ou métastatique engage le pronostic vital ;
Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le niveau de service médical rendu par XELODA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Lorsque XELODA comprimé permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, cette spécialité apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante de niveau II dans l'extension d'indication par rapport à la prise en charge habituelle. A ce stade de la maladie, l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en terme de qualité de vie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie.

En cas d'échec des chimiothérapies à base d'anthracyclines, des traitements à base de taxanes, vinorelbine (seule ou associée au fluorouracile), fluorouracile en perfusion continue sont utilisés. A ce titre, XELODA peut présenter une nouvelle alternative.

4.4. Population cible

Selon l'étude Louis Harris 2001, le nombre de patientes atteintes de cancer du sein au stade métastatique est de 27 100 dont 22 300 sont traitées par chimiothérapie.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.



SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HALAVEN (éribuline), antinéoplasique

Pas d'avantage clinique démontré en 2^{ème} ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé, par rapport à la stratégie thérapeutique existante

Progrès thérapeutique mineur confirmé en 3^{ème} ligne de traitement et plus, d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé.

L'essentiel

- ▶ HALAVEN a désormais l'AMM, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patients dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.
- ▶ En 2^{ème} ligne de traitement, dans une étude de phase III, il n'y a eu de démonstration d'amélioration de la survie globale ni de la survie sans progression, par rapport à XELODA (capécitabine).

Indication préexistante

HALAVEN a déjà l'AMM en troisième ligne et plus dans le traitement en monothérapie du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'au moins deux protocoles de chimiothérapie ayant comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.

Stratégie thérapeutique

A partir de la deuxième ligne de traitement (patientes traitées par un traitement adjuvant au stade localement avancé ou prétraité en 1^{ère} ligne métastatique) et en l'absence de surexpression tumorale du récepteur HER2 (patientes ayant une tumeur HER2 négative), le traitement préférentiel du cancer du sein métastatique HER2 négatif est une monothérapie par capécitabine, vinorelbine ou éribuline.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

HALAVEN en monothérapie en 2^{ème} ligne est une alternative thérapeutique aux autres monothérapies recommandées : capécitabine (XELODA) ou vinorelbine (NAVELBINE), dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patientes ayant une tumeur HER2 négative dont la maladie a progressé.

Données cliniques

- *En 2^{ème} ligne de traitement* : dans une étude randomisée ouverte réalisée chez 1 102 patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique et précédemment traitées par anthracyclines et taxanes, quel que soit le statut HER2 de leurs tumeurs, il n'y a pas eu de différence en termes de survie globale (co-critère de jugement principal) entre le groupe éribuline 1,23 mg/m² en perfusion IV et le groupe capécitabine 2 500 mg/m² par voie orale (15,9 mois versus 14,5 mois, HR= 0,879), ni en termes de survie sans progression (4,1 mois versus 4,2 mois, HR= 1,079).
- *En troisième ligne de traitement et plus* : dans une étude ouverte réalisée chez 762 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé en échec à au moins deux lignes de traitement ayant comporté une anthracycline et un taxane, la médiane de survie globale a été supérieure dans le groupe éribuline à celle du groupe « traitement au choix du médecin » avec 13,2 mois versus 10,6 mois, soit un gain absolu de 2,6 mois (HR= 0,815). L'analyse des données actualisées de survie confirme la supériorité de l'éribuline sur le

groupe « traitement au choix du médecin » en termes de médiane de survie globale et est du même ordre que celle observée lors des analyses précédentes.

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'éribuline versus capécitabine ont été : neutropénie (54% versus 16%), leucopénie (31% versus 10%), anémie (20% versus 18%), alopecie (35% versus 4%) et neuropathies périphériques (13% versus 7%). En revanche les troubles digestifs ont été plus fréquemment observés avec la capécitabine (44% versus 53% dont diarrhées 14% versus 29%).
Le pourcentage d'événements indésirables de grade ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe éribuline (65%) que dans le groupe capécitabine (46%), les principaux ont été : neutropénie (53% versus 5%), leucopénie (15% versus 2%), en revanche le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire n'a pas été observé dans le groupe éribuline (0% versus 14,5%). Ces spécialités ne présentent pas les mêmes profils de tolérance.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (éribuline vs TCM) ont été une asthénie (54,5% versus 40,1%), une neutropénie (52,7% versus 30,0%), une alopecie (44,7% versus 9,7%), une neuropathie périphérique (34,6% versus 16,2%), des nausées (30,5% versus 28,3%).
L'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été supérieure dans le groupe éribuline (grade 3 : 62,9% et grade 4 : 30,2%) à celle du groupe traité par TCM (grade 3 : 46,6% et grade 4 : 13,4%).

Conditions de prescription

Médicament à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

Le service médical rendu* par HALAVEN :

- est important du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patientes ayant une tumeur HER2 négative, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé, le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, devant avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements ;
 - et reste important après au moins 2 protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique; le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, devant avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.
- HALAVEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique existante en 2ème ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé.
HALAVEN continue d'apporter une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients dont la maladie a progressé.
 - Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans la nouvelle indication.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 23 septembre 2015 (CT-14274 & CT-14276) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'P' with a horizontal stroke extending to the right and a vertical stroke intersecting it from the left.

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2018/2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : DE LA POIX DE FREMINVILLE QUITERIE

TITRE DE LA THESE :

Etude rétrospective, monocentrique, menée sur des patientes, suivies au centre François Baclesse, atteintes d'un cancer du sein métastatique : Impact de la séquence de traitement par ÉRIBULINE et/ou CAPÉCITABINE sur la survie globale.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Les patientes suivies pour un cancer du sein métastatique sont traitées par une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes en situation adjuvante, et en première ligne métastatique. Les preuves scientifiques, permettant de valider la meilleure option thérapeutique au-delà de la 2^{ème} ligne, manquent. La capécitabine et l'éribuline sont des traitements approuvés en monothérapie par l'EMA. En France, il est préconisé de débiter par la capécitabine, compte tenu des résultats d'une étude de phase III, ne montrant pas de différence significative en termes de survie globale (SG) entre ces deux traitements. Les résultats d'une autre étude de phase III montrent un bénéfice en survie SG en faveur de l'éribuline. Nous avons réalisé une étude rétrospective, mono centrique, sur 200 patientes, traitées entre 2014 et 2016 par Capécitabine et/ou Éribuline, pour un cancer du sein métastatique, et évalué la SG et survie sans progression (SSP) en fonction des séquences thérapeutiques suivantes : Capécitabine suivie d'éribuline (groupe 1), éribuline suivie de capécitabine (groupe 2), capécitabine seule (groupe 3) et éribuline seule (groupe 4). La SG diffère, elle était respectivement de 32,6, 23,4, 24 et 8,4 mois dans les groupes 1,2,3 et 4. La SSP sous capécitabine et éribuline était de 5,88 et 3,9 mois respectivement. Contrairement aux données de la littérature, les résultats de notre étude en termes de SSP sont en faveur du traitement par capécitabine plutôt qu'éribuline. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le choix en RCP d'un traitement par capécitabine avant éribuline est retenu pour des patientes présentant un profil tumoral moins agressif.

MOTS CLES :

Cancer du sein métastatique
Éribuline
Capécitabine

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Monocentric retrospective study in patients treated at the François Baclesse center with metastatic breast cancer: Impact of the treatment sequence with ERIBULIN and / or CAPECITABINE on overall survival.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Patients followed for metastatic breast cancer are treated with anthracycline and adjuvant taxane chemotherapy and metastatic first line chemotherapy. Scientific evidence, validating the best therapeutic option beyond the 2nd line, is lacking. Capecitabine and eribulin are treatments approved as monotherapy by the EMA. In France, it is recommended to start with capecitabine, given the results of a phase III study, showing no significant difference in overall survival (OS) between those two treatments. Results from another phase III study show a benefit in OS survival in favor of eribulin. We performed a retrospective, single-center study on 200 patients treated with Capecitabine and / or Eribulin for metastatic breast cancer between 2014 and 2016 and assessed OS and progression-free survival (PFS) according to the following therapeutic sequences : Capecitabine followed by eribulin (group 1), eribulin followed by capecitabine (group 2), capecitabine alone (group 3) and eribulin alone (group 4). The OS differs from 32.6, 23.4, 24 and 8.4 months in groups 1, 2, 3 and 4. The PFS under capecitabine and eribulin was 5.88 and 3.9 months, respectively. In contrast to literature data, the results of our study in terms of PFS favor capecitabine rather than eribulin therapy. This result can be explained by the fact that the choice in medical staff of capecitabine treatment before eribulin is retained for patients with a less aggressive tumor profile.

KEY WORDS :

Metastatic Breast Cancer
eribulin
capecitabine