



**HAL**  
open science

# Étude de cohorte rétrospective monocentrique visant à objectiver les inégalités d'accès aux thérapies innovantes des hommes atteints de cancer du sein suivis au Centre François Baclesse entre 2015 et 2019

Maud Villemin

## ► To cite this version:

Maud Villemin. Étude de cohorte rétrospective monocentrique visant à objectiver les inégalités d'accès aux thérapies innovantes des hommes atteints de cancer du sein suivis au Centre François Baclesse entre 2015 et 2019. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03201596

**HAL Id: dumas-03201596**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03201596>**

Submitted on 19 Apr 2021

**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 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

par

Madame Maud VILLEMIN

Née le 13 novembre 1989 à Épinal (Vosges)

**TITRE DE LA THÈSE :**

Étude de cohorte rétrospective monocentrique visant à objectiver les inégalités d'accès aux thérapies innovantes des hommes atteints de cancer du sein suivis au Centre François Baclesse entre 2015 et 2019.

**Président :** Madame le Professeur JOLY-LOBBEDEZ Florence

Membres : Monsieur le Professeur LAUNOY Guy

Monsieur le Professeur BALOSSO Jacques

Monsieur le Docteur EMILE Georges

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur EMILE Georges

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> 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. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUS Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie
<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie

<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

### **PRCE**

<b>Mme</b>	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
------------	----------------------	---------

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> 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	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
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	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÜÉ 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  
M. COUETTE Pierre-André  
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie  
M. PITHON Anni  
M. SAINMONT Nicolas  
Mme SCHONBRODT Laure

Médecine générale  
Médecine générale  
Médecine générale  
Médecine générale  
Médecine générale  
Médecine générale

## MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle  
Mme DERLON-BOREL Annie  
Mme LEPORRIER Nathalie

Pharmacologie fondamentale  
Hématologie  
Génétique

## Remerciements

### A mon jury,

**Madame le Professeur Florence JOLY-LOBBEDEZ**, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse qui vient clôturer ces 6 années d'enseignements à vos côtés. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre encadrement à la fois pour mon Master 2 et mon mémoire de DES.

**Monsieur le Professeur Guy LAUNOY**, vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je vous remercie du temps que vous y avez consacré.

**Monsieur le Professeur Jacques BALOSSO**, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre intérêt pour ce projet et vos remarques qui viendront l'enrichir.

**Monsieur le Docteur George EMILE**, à l'origine de ce travail, merci de la confiance que vous m'avez portée pour mener à bien cette thèse, de votre soutien et de votre encadrement tout au long de ce projet. J'espère que notre collaboration pourra se prolonger à l'avenir afin de pouvoir continuer de bénéficier de votre expérience et de vos conseils.



## **Aux équipes qui ont participé à ma formation,**

**Le service d'oncologie de Cherbourg**, mes premiers pas d'interne, une équipe dynamique, gentille et prévenante avec nous-autres bébés médecins tout fraîchement débarqués. Vous avez eu la lourde tâche de nous apprendre le b.a.-ba de l'oncologie médicale. Pour ma part, ce fut une étape cruciale de ma formation. J'espère en être digne à l'avenir.

**Le 6<sup>ème</sup>**, l'arrivée à Baclesse, un stage très formateur tant sur le plan médical qu'humain avec la gestion de situations et d'annonces difficiles. Les soignants bienveillants composant l'équipe m'ont permis de n'avoir aucun doute sur cette vocation qu'est l'oncologie médicale.

**L'hématologie**, ce monde à part qui m'a fait vivre en pyjama stérile pendant 2 mois ! Un stage sous haute tension avec des décharges de surrénales à chaque astreinte ! J'ai appris beaucoup de choses durant ces 6 mois, ce ne fut pas de tout repos mais on en ressort grandit.

**La radiothérapie**, un passage obligé pour tout oncologue médical mais à raison ! Je n'oublierai jamais cette satisfaction de la reconstruction 3D multicolore à la fin d'un contourage de radiothérapie ORL. Un stage marqué par le compagnonnage avec beaucoup de choses apprises des plus vieux. Merci pour tout ce que vous nous avez apporté.

**Le service d'Infectiologie de Saint Lo**, un stage formateur, le premier me sortant de l'univers de l'oncologie. J'ai pu y apprendre la gestion des patients dans leur globalité au sein d'une équipe et d'un hôpital où clairement il fait bon travailler puisque j'ai choisi d'y poursuivre ma carrière. A très vite les Manchots.

**Le service de Réanimation d'Avranches**, je fus la seconde interne d'oncologie médicale à venir se frotter à la réanimation d'Avranches ! Vous avez dû commencer à croire à une invasion mais en vrai je pense que vous nous aimez bien ! Un stage tellement enrichissant sur le plan technique, théorique, et sur le raisonnement clinique. Un stage indispensable à mon sens et ceux d'autant plus au sein de cette équipe. Beaucoup de moments de rires ! Hein Bertrand, tu cherches encore ton matelas ? Merci pour tout.

**Le Centre Henri Becquerel de Rouen** m'a accueilli pour mon interCHU. J'ai pu y découvrir d'autres méthodes de travail et tisser des liens avec nos collègues Rouennais. Merci pour leur accueil.

**Aux membres de Bioticla**, Dr Laurent Poulain, Nicolas Elie, Nicolas Vigneron, les thésards, Cécilia, Romane, Pierre-Marie et Hippolyte pour leur accueil m'ayant permis de m'immerger avec plaisir dans le monde infini de la recherche pendant mon année de Master 2.

**La recherche clinique**, après 2 ans et demi à l'extérieur du centre, voici la porte de Baclesse que j'ai poussé pour mon retour. J'y ai trouvé une équipe géniale et une certaine autonomie de travail appréciable en cette fin d'internat. Merci pour tout.

**Les soins de supports**, un stage court mais tellement enrichissant ! Que deviendrait l'oncologie sans les soins de supports ! Je suis ravie d'avoir pu faire ce stage afin de pouvoir confronter nos visions. J'ai pu mettre en pratique ce que vous m'avez appris très rapidement au travers de la séniorisation du 3<sup>ième</sup> qui aurait été plus délicate sans votre enseignement ! Merci encore.

**Dr Laroche et le Dr Hardy-Bessard**, merci pour votre confiance durant mes remplacements. Se mettre dans vos chaussures le temps de quelques jours est un accélérateur de formation extraordinaire. Si le passage à l'étape d'après l'internat me fait moins peur aujourd'hui c'est en grande partie grâce à la confiance que vous m'avez accordé depuis ces dernières années.

## **A mes proches :**

**A mes parents**, merci pour votre soutien tout au long de mes études, de l'époque où maman mangeait mes « TB » à toutes les réunions parents-professeurs sans exception que papa a pu faire. Merci pour votre éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.

**A ma grande sœur, Fanny**, mon exemple, ma jury spéciale dont l'avis prime souvent sur tous les autres. J'ai grandi avec mais surtout grâce à toi. Merci d'avoir toujours été là et de continuer à m'accompagner et me soutenir dans mes choix.

**A mon Loulou**, le plus beau cadeau que la Normandie m'ai fait, merci d'être à mes côtés, de me soutenir, me rassurer, me contredire, m'aider et m'aimer. Tu me rends plus forte et avec toi je n'ai pas peur d'avancer y compris vers Saint Contest. Je t'aime à la folie mon futur mari. Pas-(encore)-Hardy !

**A mes beaux-parents**, merci de votre soutien et des moments partagés ensemble.

**A ma belle-famille**, Maxime, Amandine, Élise, Baptiste, Juline et Valentin, merci pour votre soutien, les snaps distrayants, les vacances, récemment les apéros Facetime, les éclats de rires, fière de pouvoir être Tata Maud.

**Gabriel, Pauline et Ambroise...** Mes 3 cousins qui composent cette famille que j'ai choisi, bien plus que celle du sang...(JJG...). Gaby tu es mon pilier depuis tellement d'années, je te raconte tout, du plus sérieux au plus banal de ce qui m'arrive, même avec la distance nos liens ne se sont pas distendus, merci d'être mon BBF, mon confident.

**La team Sapins et Patates**, Bastien, Vane, Violaine, Jb, Thibaut, Marie, Yann... mes racines Vosgiennes s'entremêlent à travers vous ! Oui Oui Vane aussi est Vosgienne maintenant ! Merci pour toutes ces années passées ensemble, et celles à venir ! Pour ces vidéos dont j'ai fini par comprendre qu'il est préférable de les ouvrir sans le son dans un endroit clos, pour les weekends tous ensemble et toutes ses capsules probablement encore cachées dans mon appartement. Pour la crémaillère de la maison, j'organiserai une fouille à l'entrée juste pour être sûr ! ;)

**Les 7 salopards**, Mélanie, Clémence, Emma, Florine, Sarah et Alex, sans qui je n'aurais probablement pas survécu à l'externat... On en a vécu des choses pendant nos années nancéennes, des soirées médecines endiablées avec cette piste de danse tournante (mais quelle idée en vrai !...) aux dinés/sous colles de révision ! La loterie de l'internat a fait que maintenant il faut faire parfois 8h de route pour se retrouver mais c'est toujours avec le même

plaisir. Votre Pépétte, reine du Doodle, pour vous servir, vous remercie pour toutes ces années et votre soutien dans les moments difficiles.

**Ma promo**, Angélique, Quiterie, Mathieu et Etienne, je n'aurais pas pu rêver mieux ! La promo 2014 rocks carrément ! Cherbourg et le 6<sup>ème</sup> avec Quiterie, nos premiers pas d'interne, heureusement que tu étais là pour qu'on partage nos déboires de voitures, notre super internat et le bruit des mouettes ! (Bon un peu d'oncologie aussi). Les soirées jeux et vins et tarte aux pommes d'Etienne (t'es sûr que t'es le seul normand du lot ??). Angélique, la gentillesse incarnée mais ne vous y trompez pas elle fait du CrossFit quand même ! Merci pour tout tes conseils de vie, de rédaction (de mail courtois et autres ;)), ton avis m'est précieux ! Nos virés en voiture à Étretat et autres resteront graver dans ma mémoire.

**Ma Floriane, et son Nanon**, cette rencontre au détour du 6<sup>ième</sup> étage de Baclesse ! Une amitié scellée au poids de cette commode anglaise que tu as été me récupérer au fin fond de l'Orne ! Qu'est ce qu'on a pu rire dans ce bureau austère du 6<sup>ième</sup> ! Parfois écouter en boucle Ed Sheeran (au lieu de faire nos comptes rendus respectifs) ! On s'est trouvé comme une évidence ! Les courses de nuit armées d'une poêle après les zombies, les soirées devant l'amour est dans le pré, les concerts, j'espère qu'on partagera encore plein de choses tous ensemble. Ma jumelle normande !

**Jb**, merci pour toute ses soirées Jeux et Vins où tu as vraiment essayé de nous instruire ! Notre culte commun pour Friends et Les Visiteurs montre à quel point nous sommes fait pour nous entendre !

**Laure**, grâce à toi je ne suis plus jamais inquiète d'arriver la dernière à une soirée ! Le rythme antillais tu me diras ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble !

**Maud, Caro et Louis**, ma petite équipe de Tourteaux ! Moi qui baigne dans le crabe, quelle joie de changer un peu de crustacé le temps d'un stage en réanimation ☺ ! Je vous adore, merci pour tous ces moments passés et futurs !

**Albin, Yoanna, Olaf et Camille**, merci pour ces dernières années où vous m'avez adopté parmi les vôtres !

**Zoé**, en te voyant au premier regard, je me suis dit « elles sont trop cool ses chaussures ! ». Je ne m'y étais pas trompé ! Je ne pouvais que m'entendre avec toi, une gentillesse, une prévenance, toujours le temps pour rassurer et soutenir dans les moments de doute, et du

style, et tout ça malgré un emploi du temps bien chargé ! Comme j'aime à le dire, T'assures Chaussures !

**Audrey**, merci pour ta bonne humeur et ton dynamisme déjà inspirant lors de nos années communes d'internat et plus récemment lors de notre collaboration en ORL. Merci de m'avoir fait confiance pour m'occuper de tes patients et de m'avoir appris les ficelles de l'ORL. J'espère pouvoir allier aussi bien que tu le fais vie professionnelle stimulante et vie personnelle, tu es un exemple à suivre !

**Dingyu**, cette force tranquille, un flegme sans pareil, un sang-froid à toute épreuve ! Et un humour et un talent artistique impressionnant ! Un tempérament somme toute à l'exact opposé du mien ! J'ai hâte que cette association détonante nous aide à soulever les montagnes Manchottes !

**Mathilde**, merci pour ce semestre haut en couleur en recherche clinique ! Semestre étrange marqué par un confinement et des séances de sport YouTube dans le bureau ! Une pandémie c'est tellement plus fun avec toi !

**Clémence**, merci pour ces moments d'internats, nos interrogations multiples cette année, du style « t'en es ou toi ? ». Hâte d'ouvrir le nouveau chapitre de l'assistantat en binôme avec toi.

**François, Jeanne, Marie et Sarah**, la promo 2016, une super cuvée, après les 2014 bien sûr !

**A tous les autres co-internes** constituant cette grande famille de l'oncologie.

Merci à tous de m'avoir soutenue et permis d'arriver où je suis aujourd'hui.

## Abréviations

UTDL : Unité Terminale Ductulo-Lobulaire

MBC : Male Breast Cancer

BRCA1 et 2 : BReast CAncer 1 et 2

CHEK2 : Checkpoint Kinase 2

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

CYP17 : Cytochrome P450

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SBR : Scarff Bloom et Richardson

RO : Récepteurs aux Œstrogènes

RP : Récepteurs à la Progestérone

RA : Récepteurs aux Androgènes

HER-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor -2

pTNM : pathological Tumor, Node, Metastasis

AJCC : American Joint Committee on Cancer

IMBCP : International Male Breast Cancer Program

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

FBC : Female Breast Cancer

RH : Récepteurs Hormonaux

TCGA : The Cancer Genome Atlas

PIK3CA : Phosphatidylinositol-3-Kinase

GATA-3 : GATA binding protein 3

MAP3K1 : Mitogen-Activated Protein kinase kinase kinase 1

TP53 : Tumor Protein 53

CDH1 : Cadherin 1

MAP2K4 : Mitogen-Activated Protein kinase kinase 4

SSP : Survie Sans Progression

SG : Survie Globale

TNBC : Triple Negative Breast Cancer

pCR : pathological Complete Response

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

T-DM1 : Trastuzumab-Emtansine

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CDK 4/6 : Cycline-D Dependent Kinase 4/6

PARPi : Inhibiteurs de Poly-ADP-ribose Polymerase

PDL-1 : Programmed Death Ligand 1

CFB : Centre François Baclesse

CIM-10: Classification Internationale des Maladies-10

DIM : Direction de l'Information Médicale

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

cTNM : clinical Tumor, Node, Metastasis

PALB2 : PARTner and Localizer of BRCA2

RAD51c et d : Homologue C et D de RAD51

MLH1 : MutL Homolog 1

MSH 2 et 6 : MutS Homolog 2 et 6

PMS2 : Post Meiotic Segregation increased 2

SSPx : Survie Sans Progression avant la x<sup>ème</sup> ligne métastatique (SSP1, SSP2...)

CIL : Correspondant Informatique et Liberté

N0 : Absence d'atteinte ganglionnaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

EUSOMA : European Society Of Breast Cancer Specialists

## Tableaux et figures

### Tableaux :

Tableau 1 : Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2012 des tumeurs épithéliales du sein (*d'après Lakhani SR*).

Tableau 2 : Le grade histologique selon le score de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis.

Tableau 3 : Classification pathological Tumor, Node, Metastasis (pTNM) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018.

Tableau 4 : Stades des cancers infiltrants du sein selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ième édition.

Tableau 5 : Récapitulatif des dernières innovations thérapeutiques survenues dans le cancer du sein depuis 2015.

Tableau 6 : Caractéristiques initiales de la population.

Tableau 7 : Traitements locaux reçus par la population à l'étude.

Tableau 8 : Caractéristiques des essais cliniques ouverts entre 2015 et 2019 sur le Centre François Baclesse en onco-sénologie.

Tableau 9 : Premier niveau de discrimination : Test de rang signé appariés de Wilcoxon des essais cliniques réellement disponibles et disponibles sans critère de sexe.

Tableau 10 : Deuxième niveau de discrimination : Comparaison du taux d'éligibilité et du taux d'inclusion de la population masculine.

### Figures :

Figure 1 : Développement embryonnaire des glandes mammaires (*d'après Larsen ; 2013*).

Figure 2 : Coupe sagittale d'un sein masculin et féminin.

Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude du listing des hommes.

Figure 4 : Diagramme de flux d'obtention du listing des femmes.

Figure 5 : Diagramme en barre représentant les essais cliniques réellement disponibles et disponibles sans critère de sexe en fonction de la position des essais.

Figure 6 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie globale (a), et de la survie sans progression (b).

# Sommaire

INTRODUCTION .....	1
A. LE CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME .....	1
1. <i>Rappel anatomique du sein : différences entre homme et femme</i> .....	1
2. <i>Épidémiologie</i> .....	2
3. <i>Facteurs de risque</i> .....	3
4. <i>Anatomopathologie</i> .....	3
5. <i>Stadification</i> .....	5
6. <i>Caractéristiques biomoléculaires</i> .....	6
7. <i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	8
8. <i>Pronostic</i> .....	8
B. LA RECHERCHE CLINIQUE EN SENOLOGIE, DERNIERES INNOVATIONS DEPUIS 2015 .....	9
1. <i>En néoadjuvant</i> .....	9
2. <i>A la chirurgie</i> .....	9
3. <i>En métastatique</i> .....	10
C. EXCLUSION DES HOMMES DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LE CANCER DU SEIN .....	11
D. OBJECTIFS .....	11
PATIENTS ET METHODES .....	12
A. DESIGN DE L'ETUDE .....	12
B. CRITERES D'INCLUSION .....	12
C. RECUEIL DE DONNEES .....	12
D. ANALYSE STATISTIQUE .....	13
1. <i>Critère de jugement principal</i> .....	13
2. <i>Critères de jugements secondaires</i> .....	13
3. <i>Analyse statistique</i> .....	14
E. CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	14
RESULTATS .....	15
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	15
B. CARACTERISTIQUES DES ESSAIS : 1 <sup>ER</sup> NIVEAU DE DISCRIMINATION : L'ELIGIBILITE AUX ESSAIS CLINIQUES .....	18
C. TAUX D'INCLUSION : 2 <sup>EME</sup> NIVEAU DE DISCRIMINATION : L'INCLUSION AUX ESSAIS CLINIQUES .....	22
D. ANALYSE DE LA SURVIE .....	22
DISCUSSION .....	24
BIBLIOGRAPHIE .....	29
ANNEXES .....	32

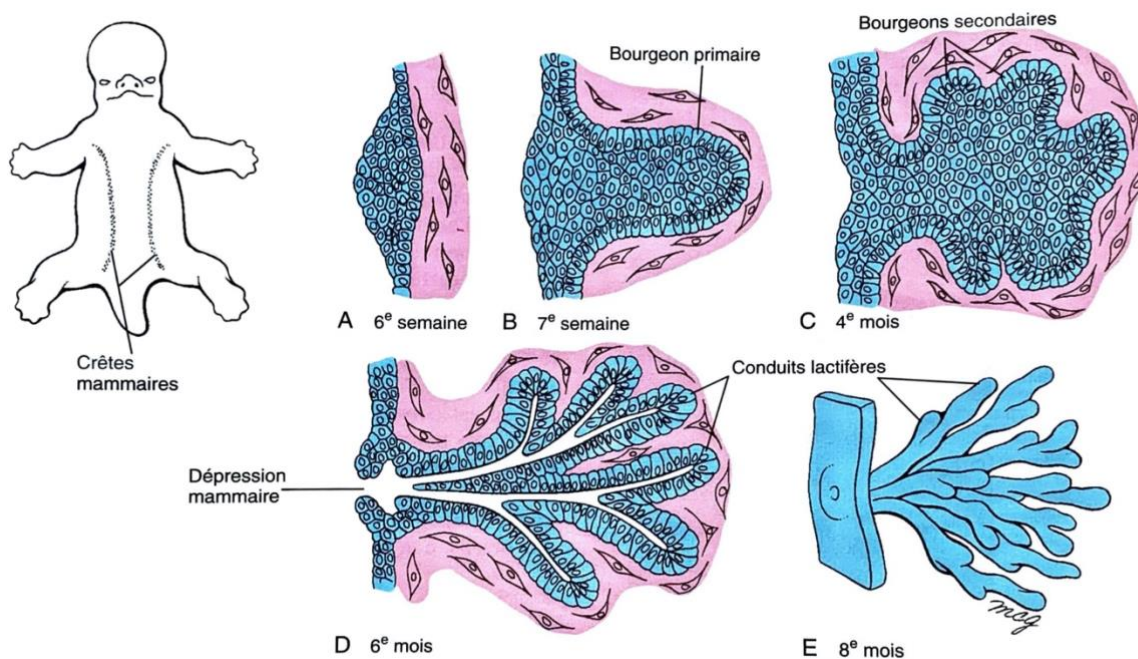


# Introduction

## A. Le cancer du sein chez l'homme

### 1. Rappel anatomique du sein : différences entre homme et femme

Les glandes mammaires sont des glandes apocrines modifiées. Durant la 4<sup>ème</sup> semaine de développement embryonnaire, une paire d'épaississements épidermiques appelée les crêtes mammaires apparaît de chaque côté du corps. Elles s'étendent de la région de la future aisselle jusqu'à la future région inguinale et la partie médiale de la cuisse. Elles produisent le bourgeon primaire de la glande mammaire lors de la 5<sup>ème</sup> semaine. Ce bourgeon se développe en profondeur, dans le derme sous-jacent et, dès la 10<sup>ème</sup> semaine, commence à se ramifier. Au cours de la 12<sup>ème</sup> semaine, plusieurs bourgeons secondaires se sont constitués. Ces bourgeons s'allongent et se ramifient durant le reste de la gestation et les conduits qui en résultent naissent de la coalescence de petites lumières (Figure 1)<sup>1</sup>.

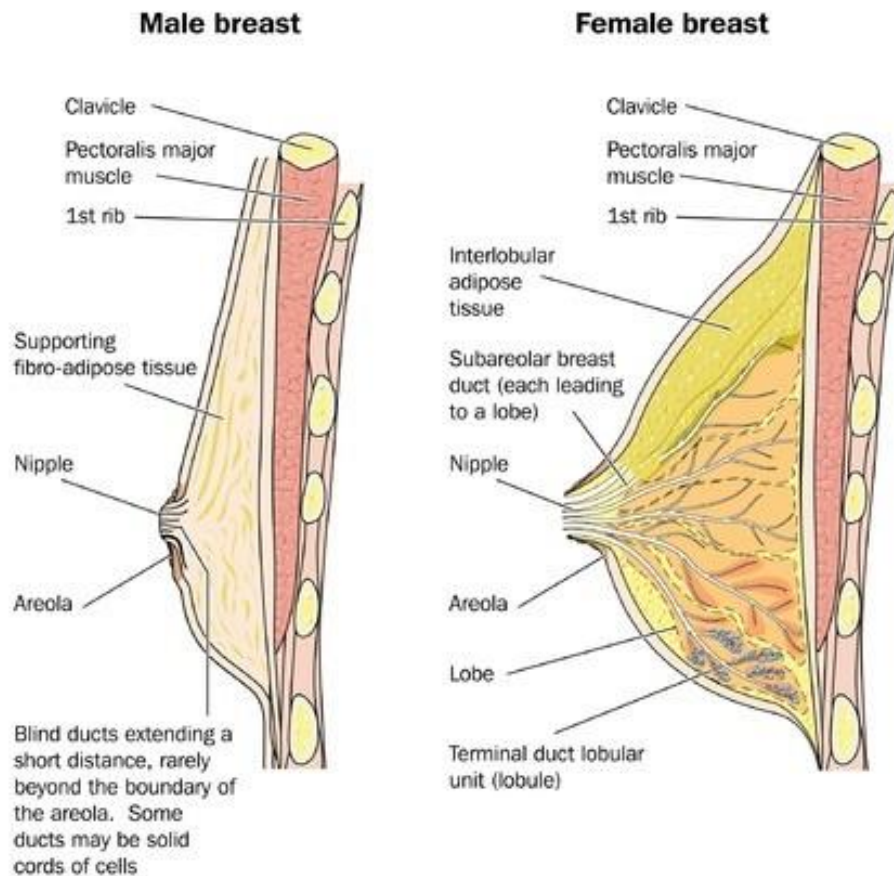


**Figure 1 :** Développement embryonnaire des glandes mammaires (d'après Larsen ; 2013).

A et B. La crête épidermique prolifère pour former le bourgeon primaire. C. et D. Les bourgeons secondaires s'organisent et se canalisent pour constituer les conduits lactifères. E. Organisation des conduits lactifères au cours du 8<sup>ème</sup> mois autour du mamelon en formation.

À la naissance, la glande mammaire est constituée de 15 à 25 conduits lactifères qui s'ouvrent au niveau d'une petite dépression superficielle, la dépression mammaire. La prolifération du mésoderme sous-jacent transforme habituellement la dépression en un mamelon, quelques semaines après la naissance. Ce développement embryonnaire est commun aux deux sexes.

A la puberté, alors que la glande mammaire féminine va poursuivre son développement sous l'influence des sécrétions hormonales oestrogéniques, le développement du sein masculin va s'arrêter précocement à un stade pré-pubertaire avant la différenciation en unités terminales ductulo-lobulaires (UTDL). Cette inhibition est assurée par la sécrétion hormonale androgénique (Figure 2).



**Figure 2 :** Coupe sagittale d'un sein masculin et féminin.

*A gauche :* Sein masculin constitué de quelques canaux lactifères borgnes entourés d'un tissu conjonctif lâche. *A droite :* Glande mammaire féminine fonctionnelle constituée de canaux lactifères menant aux lobes, eux-mêmes constitués de lobules formés d'acini. L'ensemble constitue l'unité terminale ductulo-lobulaire.

## 2. Épidémiologie

Le cancer du sein chez l'homme (MBC) est une maladie rare représentant moins de 1% des tous les cancers du sein et moins de 1% de tous les cancers chez l'homme. Cela représente une incidence de moins de 500 nouveaux cas et une prévalence d'environ 2000 cas en France en 2018. L'incidence est en augmentation depuis quelques années<sup>2</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 68,4 ans<sup>3</sup>.

### 3. Facteurs de risque

Les prédispositions génétiques germinales sont les facteurs de risque les plus étudiés dans le MBC. On retrouve, en premier lieu, les mutations des gènes de la recombinaison homologue avec comme chefs de file, BReast CAncer 1 (BRCA1) et BReast CAncer 2 (BRCA2). Une mutation de BRCA2 confère un risque de MBC plus important qu'une altération de BRCA1<sup>4</sup>. Des mutations de Checkpoint Kinase 2 (CHEK2), Phosphatase and TENsin homolog (PTEN), et Cytochrome P450 (CYP17) sont également associées à une augmentation du risque de cette maladie<sup>5,6</sup>.

D'autres facteurs de risques hormonaux sont également connus dans les situations conférant une hyperoestrogénie absolue ou relative : syndrome de Klinefelter<sup>7</sup>, cirrhose hépatique<sup>8</sup>, obésité<sup>9</sup>.

Les anomalies testiculaires sont également associées à un risque accru de cancer du sein (cryptorchidie, orchite, hernie inguinale congénitale)<sup>10</sup>.

Enfin, on retrouve des facteurs de risques environnementaux tels que la consommation d'alcool<sup>11</sup>, l'exposition aux rayonnements en particulier thoracique<sup>12</sup>, et à de fortes températures<sup>13</sup>.

### 4. Anatomopathologie

La tumeur est centrale dans plus des deux tiers des cas, le plus souvent rétro-aréolaire, bilatérale dans environ 3 % des cas.

D'après la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2012, on distingue 22 entités parmi les tumeurs épithéliales du sein<sup>14</sup> (Tableau 1).

On différencie les carcinomes micro infiltrants ou *in situ* des cancers du sein infiltrants. Les cancers *in situ* correspondent à une prolifération de cellules malignes développées aux dépens des canaux ou des lobules, sans rupture de la membrane basale, et donc ne comportant pas de risque théorique de dissémination. Contrairement aux carcinomes infiltrants qui correspondent à une prolifération tumorale dépassant la membrane basale. Les carcinomes infiltrants représentent 90% des cancers du sein chez l'homme soit une plus grande proportion que chez la femme (versus 80%).

Dans 84,8% des cas, il s'agit de carcinome infiltrant de type non spécifique, anciennement carcinome canalaire infiltrant. Il s'agit de carcinome de grade 2 dans environ 50% des cas selon la classification de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifiée par Elston et Ellis (Tableau 2). Plus de 99% possèdent des récepteurs aux œstrogènes (RO), et environ 80% à la progestérone (RP). Une étude rapporte également un taux de positivité aux récepteurs aux androgènes (RA) de 96,9% des cas. Une surexpression de Human Epidermal

Growth Factor Receptor-2 (HER-2) est présente dans environ 8,7% des cas. Moins de 1% des cas sont triple négatif<sup>3</sup>.

Tumeurs épithéliales mammaires
Carcinome micro infiltrant Intracanalair Lobulaire in situ
Carcinome infiltrant Non Spécifique Spécifique/Spéciaux Lobulaire Tubuleux et cribriforme Avec aspects médullaires Métoplasiques Apocrine De type glande salivaires ou glande annexielle de la peau Adénoïde Kystique Mucoépidermoïde Polymorphe Mucineux et à cellules en bagues à chaton Avec différenciation neuro-endocrine Papillaire Micropapillaire Exceptionnelles Sécrétant Oncocytique Sébacé Riches en lipides A cellules claires riches en glycogène A cellules acineuses Formes anatomocliniques Inflammatoire Bilatéral synchrone et non synchrone

**Tableau 1 :** Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2012 des tumeurs épithéliales du sein (d'après Lakhani SR).

	Architecture Proportion de structure tubo glandulaires sur l'ensemble de la tumeur	Atypies cytonucléaires Evaluer sur la zone de la tumeur comprenant le plus de pléomorphisme nucléaire	Nb de mitoses Contingent le plus prolifératif
1	Bien différenciée (> 75%)	Noyaux réguliers entre eux de taille < 2 fois la taille des noyaux de cellules saines	0 - 9
2	Moyennement différenciée (10-75%)	Atypies modérées	10 - 18
3	Peu différenciée (<10%)	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille > 3 fois celle des noyaux de cellules saines, avec nucléoles proéminents	> 18
Addition des trois critères pour obtenir le grade SBR			
<b>Grade 1</b>	De 3 à 5 (tumeur bien différenciée)		
<b>Grade 2</b>	De 6 à 7 (tumeur moyennement différenciée)		
<b>Grade 3</b>	De 8 à 9 (tumeur peu différenciée)		

**Tableau 2 :** Le grade histologique selon le score de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis.

## 5. Stadification

La stadification est la même dans les deux sexes. Elle repose sur la classification pathological Tumor, Node, Metastasis (pTNM) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2018 (Tableau 3) et sur la 8ème édition du système de stadification de l'AJCC (Tableau 4).

T	Extension locale
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Tumeur non palpable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur $\leq$ 2cm
T1mic	$\leq$ 1mm
T1a	$1\text{mm} \leq T \leq 5\text{mm}$
T1b	$5\text{mm} \leq T \leq 1\text{cm}$
T1c	$1\text{cm} \leq T \leq 2\text{cm}$
T2	$2\text{cm} \leq T \leq 5\text{cm}$
T3	$T \geq 5\text{cm}$
T4	Quelque soit la taille, tumeur avec une extension directe soit à la paroi thoracique soit à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Oedeme ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation
T4c	a + b
T4d	Cancer inflammatoire
N	Extension ganglionnaire régionale
Nx	Extension ganglionnaire non évaluable
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régionale
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires <u>Ou/et</u> des ganglions de la CMI, détecté sur ganglion sentinelle sans signes cliniques
N1mi	Micrométastases $> 0,2\text{mm}$ et $\leq 2\text{mm}$
N1a	1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signes cliniques
N1c	N1a + N1b
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires <u>Ou</u> des ganglions de la CMI homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire $> 2\text{mm}$
N2b	Ganglions de la CMI homolatéraux suspects, sans envahissement axillaire.
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires <u>ou</u> des ganglions sous-claviculaires <u>Ou</u> des ganglions de la CMI homolatéraux suspects avec envahissement axillaire <u>Ou</u> $> 3$ ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique <u>Ou</u> envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires <u>Ou</u> des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions de la CMI homolatéraux suspects avec envahissement axillaire <u>Ou</u> de plus de 3 ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M	Extension à distance
Mx	Extension à distance non évaluable
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distances

**Tableau 3 :** Classification pathological Tumor, Node, Metastasis (pTNM) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018.

Stade	Tumeur (T)	Node (N)	Métastases (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 4 : Stades des cancers infiltrants du sein selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8<sup>ième</sup> édition.

La majorité des cas sont diagnostiqués à un stade localisé. L'étude d'envergure de l'International Male Breast Cancer Program (IMBCP) retrouve seulement 5% de cas de cancers d'emblée métastatiques. Un envahissement ganglionnaire est retrouvé dans 56,2% des cas<sup>3</sup>.

## 6. Caractéristiques biomoléculaires

Le développement exponentiel des techniques de séquençage d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) depuis 20 ans a permis une meilleure caractérisation du profil génomique somatique des tumeurs. Dans le cancer du sein de la femme (FBC), l'équipe de Perou et Sorlie a été la première à proposer dès 2001, une classification moléculaire des cancers du sein : la classification intrinsèque de Perou et Sorlie<sup>15</sup>. Cette dernière distingue 4 sous types de tumeurs :

- Les tumeurs Luminal A : cancers généralement de bas grade, exprimant des récepteurs hormonaux (RH) (RO et/ou RP) et d'évolution plutôt favorable.
- Les tumeurs Luminal B expriment plus de gènes de prolifération et éventuellement HER-2, elles présentent un certain degré d'instabilité génomique
- Les tumeurs HER-2 enrichies : tumeurs surexprimant HER-2 non hormonosensibles, elles sont souvent très prolifératives et instables

- Les tumeurs Basal-like : tumeurs triple négatives de mauvais pronostic.

Plus récemment, d'autres études ont fourni une caractérisation plus détaillée du profil génomique somatique des FBC<sup>16 ;17 ;18 ;19 ;20 ;21</sup>.

Une étude sur 724 cancers du sein tirés du Cancer Génome Atlas (TCGA) a rapporté l'enrichissement de mutations spécifiques des gènes Phosphatidylinositol-3-Kinase Catalytic subunit Alpha (PIK3CA) (47%), GATA binding protein 3 (GATA-3) (14%), Mitogen-Activated Protein kinase kinase kinase 1 (MAP3K1) (13%), Tumor Protein 53 (TP53) (12%), Cadherin 1 (CDH1) (10%) et Mitogen-Activated Protein kinase kinase 4 (MAP2K4) (7%) pour le sous-type Luminal A et de TP53 (31%), PIK3CA (32%) et MAP3K1 (5%) pour le sous-type Luminal B<sup>21</sup>. Chez l'homme, les études sont moins pléthoriques. Au niveau moléculaire, des analyses transcriptomiques ont permis de mettre en exergue des différences d'expression génique entre le FBC et le MBC<sup>22</sup>. L'analyse transcriptomique de MBC ne retrouve que deux sous types moléculaires contrairement aux 4 sous types détaillés ci-dessus chez la femme<sup>23</sup>. D'autres équipes se sont intéressées aux altérations cytogénétiques de type gain ou perte de nombre de copies de gènes. Les gains génomiques semblent être plus fréquents dans le MBC que dans le FBC et impliquent souvent des bras chromosomiques entiers, tandis que les pertes génomiques sont moins fréquentes<sup>24 ;25 ;26 ;27 ;28</sup>.

L'équipe de Piscuoglio a récemment étudié des mutations de 59 MBC par séquençage massif des exons de 241 gènes. La distribution des sous types moléculaires est différente comparativement aux FBC avec 29% classés comme Luminal A et 71% comme Luminal B. Cette étude a démontré que les MBC hébergeaient moins fréquemment des mutations PIK3CA (20%) et TP53 (8,5%) que les FBC, appariés selon le sous-type moléculaire. Les gènes les plus fréquemment mutés dans le MBC Luminal A incluaient PIK3CA et MAP3K1 (tous deux à 12%), tandis que les gènes les plus fréquemment mutés dans le MBC Luminal B étaient PIK3CA (24%) et GATA-3 (21%). Hormis les 2 gènes fréquemment mutés, ils retrouvent 100 autres gènes mutés de manière sporadique avec une médiane de 3 mutations par tumeurs<sup>29</sup>. L'ensemble de ces éléments semble tendre vers le fait que la classification intrinsèque établie pour les FBC ne peut pas être appliquée aux MBC.

Ainsi, le cancer du sein chez l'homme est une entité distincte des cancers du sein féminins avec une incidence et des facteurs de risque propres. On retrouve dans les MBC des altérations génétiques somatiques communes avec le profil génomique des carcinomes mammaires de la femme mais aussi des altérations cytogénétiques et moléculaires propres.



## 7. Prise en charge thérapeutique

Elle est pleinement inspirée de celle validée chez la femme dans des essais randomisés contrôlés<sup>30</sup>. L'hormonothérapie adjuvante de choix chez l'homme est le Tamoxifène. A notre connaissance, il n'y a pas, à ce jour, d'essai clinique spécifiquement dédié aux hommes atteints de cancer du sein.

## 8. Pronostic

### a) Facteurs pronostiques

Classiquement, les facteurs pronostiques sont classés dans les cancers du sein en 3 catégories :

- Les facteurs pronostiques de 1ère génération que sont l'âge, le stade pTNM, le grade histologique SBR modifié, le statut des récepteurs hormonaux et le statut HER-2
- Les facteurs pronostiques de 2ème génération : l'index de prolifération Ki-67
- Les facteurs pronostiques de 3ème génération à savoir les sous types moléculaires de la classification intrinsèque de Perou et Sorlie.

L'ensemble de ces critères ont été validés sur des cohortes de femme. Des études se sont intéressées à la valeur pronostique de ces paramètres chez l'homme.

Concernant les facteurs pronostiques de 1ère génération, plusieurs études ont pu valider l'existence d'une corrélation entre l'âge, le stade pTNM et le statut HER-2 et la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG)<sup>31,32,33,34,35,36,37</sup>. Un âge avancé, une taille tumorale importante et un envahissement ganglionnaire sont associés à un pronostic défavorable.

Il existe des résultats controversés concernant la valeur pronostique du grade histologique et du statut des RH chez l'homme<sup>31,32,33,34</sup>. Un grade histologique SBR modifié élevé semble également associé à un pronostic défavorable<sup>32</sup>. La positivité des RH semble être de bon pronostic chez l'homme dans plusieurs études<sup>33,34,36</sup> mais cela n'a pas été systématiquement retrouvé<sup>31</sup>. Une étude rapporte une valeur pronostique particulière du statut du RP, avec des tumeurs plus agressives en cas de négativité pour un statut du RO positif équivalent<sup>37</sup>.

L'index de prolifération Ki-67 élevé est, tout comme chez la femme, un facteur de mauvais pronostic confirmé chez l'homme<sup>38</sup>.

Enfin, les sous types moléculaires ont, comme précédemment décrit, une distribution différente parmi les MBC comparativement aux FBC. L'impact pronostique de ces caractéristiques moléculaires ne semble pas avoir la même valeur que chez la femme et reste pour le moment mal connu<sup>39</sup>.



Par ailleurs, le RA joue un rôle particulier dans le MBC, raison pour laquelle sa valeur pronostique a été investiguée. Il est fortement corrélé avec la SSP et la SG avec, en cas de positivité, un pronostic défavorable. Sa positivité semble être prédictive d'une mauvaise réponse au Tamoxifène<sup>40</sup>.

#### *b) Survie médiane*

Le taux de SG à 5 ans est de 82,8% ce qui est plus faible que chez la femme (88,5%) tous stades confondus. Le risque de décès par cancer du sein chez l'homme est 43% supérieur que chez la femme après ajustement sur les autres facteurs de risque<sup>41</sup>.

## **B. La recherche clinique en sénologie, dernières innovations depuis 2015**

L'activité de recherche clinique en onco-sénologie est intense avec de nombreuses pistes thérapeutiques explorées ces dernières années. Une brève recherche sur le registre ClinicalTrials.gov permet de retrouver 2261 essais cliniques toutes phases confondus relatifs au cancer du sein entre 2015 et 2019. Les principaux essais positifs conduits depuis 2015 devant mener à un changement de pratique clinique sont détaillés ici (Tableau 5).

### **1. En néoadjuvant**

Les cancers du sein triples négatifs (TNBC) sont une indication à un traitement néoadjuvant. L'immunothérapie a pu montrer son efficacité dans ces tumeurs agressives au stade métastatique. Ainsi, une étude a été conduite afin d'évaluer l'efficacité du Pembrolizumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de réponse histologique complète (pCR). Cette étude récente est positive mais n'a pas encore amené à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France<sup>42</sup>.

Le pronostic des patients présentant une maladie résiduelle histologique sur la pièce de mastectomie définitive après un traitement néoadjuvant est particulièrement défavorable<sup>43</sup>. Ainsi, deux études se sont intéressées à la réalisation d'un traitement dit « post-néoadjuvant » dans cette situation. Dans la population HER-2 négative, la Capécitabine a montré une efficacité en terme de SSP et de SG<sup>44</sup>. L'AMM n'est actuellement pas disponible. Dans la population HER-2 positive, le Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) a montré une efficacité supérieure au Trastuzumab dans l'étude KATHERINE<sup>45</sup>.

### **2. A la chirurgie**

La tendance actuelle est à la désescalade thérapeutique. Depuis l'étude ACOSOG Z0011, l'existence de micro-métastase ganglionnaire au niveau du ganglion sentinelle ne justifie plus la réalisation d'un curage axillaire<sup>46</sup>.

### 3. En métastatique

Les nouvelles molécules indiquées dans le cancer du sein disponibles en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou dans le cadre d'une AMM depuis 2015 sont :

- Les inhibiteurs de Cycline-D Dependent Kinase 4/6 (CDK 4/6) en association avec une hormonothérapie :
  - o Abémaciclib<sup>47</sup>
  - o Palbociclib<sup>48</sup>
  - o Ribociclib<sup>49</sup>
- Les inhibiteurs de Poly-ADP-ribose Polymerase (PARPi) : Olaparib, Talazoparib pour les patients porteurs d'une mutation germinale de BRCA atteints de cancers du sein<sup>50 ;51</sup>
- Immunothérapie : inhibiteur de Programmed Death Ligand 1 (PDL-1). Suite à l'étude IMpassion 130<sup>52</sup>, l'Atezolizumab en association avec le nab-Paclitaxel ou le Paclitaxel dans les TNBC métastatiques a bénéficié d'une ATU qui a récemment été suspendue suite aux résultats discordant de l'étude IMpassion 131<sup>53</sup>
- Inhibiteur de PI3KCA : Alpelisib en association au Fulvestrant dans les cancers du sein RO et/ou RP positif mutés PI3KCA après progression sous inhibiteur de CDK4/6<sup>54</sup>
- Inhibiteur de Topoisomérase conjugué à un anticorps direct anti-HER-2 : DS-8201a autrement appelé Trastuzumab-Deruxtecan en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER-2 positif non résecable ou métastatique qui ont reçu deux ou plusieurs traitements anti-HER-2 au préalable à la phase métastatique<sup>55</sup>.

Etude	Molécule	Indications	Population	ATU/AMM (F et/ou M)
<b>Néoadjuvant</b>				
KEYNOTE 522 <sup>42</sup>	PEMBROLIZUMAB	Ajout d'immunothérapie à la chimiothérapie standard	Triple négatif	/
CREATE-X <sup>44</sup>	CAPECITABINE	Traitement post néoadjuvant en cas de maladie résiduelle sur la pièce histologique	RH+/HER-2 -	/
KATHERINE <sup>45</sup>	T-DM1		HER-2+	AMM (F et M)
<b>Chirurgie</b>				
ACOSOG Z0011 <sup>46</sup>	-	Désescalade de curage en cas de GS +	Tous patients	NA (F)
<b>Métastatique</b>				
MONARCH-2 <sup>47</sup>	ABEMACICLIB	Traitement de 1ere ligne métastatique en association à l'hormonothérapie	RH+/HER-2 -	AMM (F)
PALOMA-2 <sup>48</sup>	PALBOCICLIB			AMM (F)
MONALEESA-2 <sup>49</sup>	RIBOCICLIB	en l'absence de crise viscérale		AMM(F)
OLYMPIAD <sup>50</sup>	OLAPARIB	En monothérapie	Cancer du sein HER-2 - et BRCA muté	AMM (F et M)
EMBRACA <sup>51</sup>	TALAZOPARIB			AMM (F et M)
IMpassion 130 <sup>52</sup>	ATEZOLIZUMAB	En association avec le nab-Paclitaxel ou le Paclitaxel	Triple négatif	ATU (F et M) suspendu
SOLAR-1 <sup>54</sup>	ALPELISIB	En association avec le Fulvestrant	RH+, muté PI3KCA	ATU (F et M)
DESTINY-Breast01 <sup>55</sup>	DS-8201a	En monothérapie, après plusieurs lignes d'anti-HER-2	HER-2 +	ATU (F et M)

**Tableau 5 :** Récapitulatif des dernières innovations thérapeutiques survenues dans le cancer du sein depuis 2015.

(ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation ; AMM : Autorisation de Mise sur le Marché, F : Féminine ; M : Masculine ; RH : Récepteurs Hormonaux ; HER-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 ; T-DM1 : Trastuzumab-Emtansine ; GS : Ganglion Sentinelle ; NA : Non applicable ; BRCA : BReast CAncer ; PI3KCA : Phosphatidylinositol-3-Kinase Catalytic subunit Alpha)

### **C. Exclusion des hommes des essais cliniques portant sur le cancer du sein**

Malgré l'abondance des essais conduits, le MBC reste une maladie sous étudiée<sup>56</sup>. Il n'existe pas ou peu d'étude thérapeutique spécifique à cette population. Au sein des études réalisées dans ce domaine de recherche, on constate qu'il existe une sous-représentation des hommes<sup>7,57</sup>.

Ainsi la stratégie thérapeutique proposée aux hommes est issu de recommandations émises sur la base d'essai thérapeutique ayant majoritairement voire exclusivement inclus des femmes<sup>30</sup>.

De plus, une difficulté supplémentaire dans la prise en charge empirique des patients atteint de cancers du sein provient du fait que cette exclusion systématique des hommes des essais cliniques a abouti ces dernières années à des AMM genrées excluant une seconde fois les hommes de l'accès à des thérapies innovantes (Tableau 5).

### **D. Objectifs**

Ainsi, dans cette étude, nous avons cherché à objectiver les inégalités d'accès aux thérapies innovantes des hommes atteints de cancer du sein suivis au Centre François Baclesse (CFB) entre 2015 et 2019.

## Patients et Méthodes

### A. Design de l'étude

Une étude rétrospective, monocentrique, descriptive reprenant tous les patients de sexe masculin ayant été traité au CFB pour un cancer du sein toutes histologies et toutes lignes confondues entre 2015 et 2019 a été réalisé.

### B. Critères d'inclusion

- Homme > 18 ans atteint d'un cancer du sein invasif
- Tous types histologiques confondus
- RH positifs ou négatifs.
- Statut HER-2 positif ou négatif.
- Suivis au CFB entre 2015 et 2019
- Cancer du sein de novo, déjà traité ou en cours de traitement

### C. Recueil de données

Le listing des patients a été obtenu grâce à la confrontation de deux recherches ; l'une associant le sexe masculin et le diagnostic de cancer du sein selon la Classification Internationale des Maladies-10 (CIM-10) au sein de la Direction de l'Information Médicale (DIM) ; et l'autre sur le logiciel DXPLANNING associant le sexe masculin et la localisation du rendez-vous en consultation centralisée, secteur de pathologie mammaire dit « secteur bleu » du CFB. Tous les dossiers répondant à l'association de ces mots clefs ont été analysés.

Afin de comparer les taux d'inclusion entre les hommes et les femmes, un listing des patientes suivies sur le CFB a été réalisé grâce à la confrontation de deux recherches. L'une reposait sur une extraction des numéros d'identification des dossiers discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de pathologie mammaire entre 2015 et 2019 au travers du logiciel RCP Cancer, auxquels ont été soustrait les numéros correspondants aux dossiers des hommes identifiés précédemment. L'autre extraction a été obtenue en associant le sexe féminin et le diagnostic de cancer du sein selon la classification CIM-10 au sein de la DIM. Ce listing n'a pas donné lieu à un recueil de données.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- *Les caractéristiques cliniques du patient au diagnostic de cancer* : âge, état général selon l'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

- *Les caractéristiques tumorales initiales* : date de diagnostic, type histologique, grade SBR modifié, statut des RH (RO/RP/RA), statut HER-2, stade clinique Tumor Node Metastasis (cTNM), recherche et présence d'une mutation germinale et/ou somatique des gènes BRCA1, BRCA2, Partner and Localizer of BRCA2 (PALB2), Homologue C et D de RAD51 (RAD51c), (RAD51d), MutL Homolog 1 (MLH1), MutS Homolog 2 (MSH2), MutS Homolog 6 (MSH6), Post Meiotic Segregation increased 2 (PMS2), TP53, CDH1, PTEN, traitement initial reçu, classification pTNM et stade initial.
- *Les caractéristiques concernant l'évolution métastatique* : date de progression métastatique, SSP avant la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique définie comme la durée entre la date de progression métastatique et la date de diagnostic initial (SSP1) , localisation de la progression, traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, date de progression sous la première ligne métastatique, SSP avant la 2<sup>ème</sup> ligne métastatique définie comme la durée entre la date de progression sous la première ligne métastatique et la date de progression métastatique (SSP2), traitement de 2<sup>ème</sup> ligne métastatique (...), date de décès, SG définie comme la durée entre la date des dernières nouvelles ou de décès et la date de diagnostic initial.
- *Caractéristiques d'accès aux soins innovants* : nombre d'essai éligible au patient en néoadjuvant (avec ou sans critère de genre), inclusion en néoadjuvant, nombre d'essai éligible au patient à la chirurgie (avec ou sans critère de genre), inclusion à la chirurgie, nombre d'essai éligible au patient en adjuvant (avec ou sans critère de genre), inclusion en adjuvant, nombre d'essai éligible au patient en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (avec ou sans critère de genre), inclusion en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique, nombre d'essai éligible au patient au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (avec ou sans critère de genre), inclusion au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

Les données ont été saisies dans une base Excel préalablement établie. Le recueil de données des patients a été anonymisé par un numéro patient personnel.

## **D. Analyse statistique**

### **1. Critère de jugement principal**

OBJECTIF PRIMAIRE :

- Comparer le taux d'inclusion des hommes par rapport aux femmes atteints de cancers du sein dans les essais thérapeutiques au CFB entre 2015 et 2019.

### **2. Critères de jugements secondaires**

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Étude des caractéristiques des essais en fonction de l'éligibilité genré ou non.

- Étude de l'éligibilité aux essais réelle et sans critère de sexe des hommes
- Étude de l'inclusion aux essais cliniques
- Analyse de la SG et de la SSP1 métastatique

### **3. Analyse statistique**

Des statistiques observationnelles descriptives de la cohorte ont été réalisées.

La comparaison des variables quantitatives entre le sous-groupe d'essais cliniques excluant les hommes et ceux ouvert à tous les sexes a été réalisé avec un test non paramétrique de Mann-Whitney. Pour les variables qualitatives, un test exact de Fisher a été appliqué.

Un test exact de Fischer non paramétrique a été réalisé pour la comparaison des taux d'inclusion dans des essais cliniques entre les hommes et les femmes. Ce test a également été appliqué pour la comparaison des taux d'éligibilité et d'inclusion dans des essais cliniques des hommes au sein des sous-groupes de patients selon leur position de traitement néoadjuvante, à la chirurgie, adjuvante ou métastatique.

Un test de rangs signés appariés de Wilcoxon entre le nombre d'essai réellement éligibles aux patients et le nombre d'essai éligibles sans critères de sexe a été appliqué au sein des sous-groupes de patients selon leur position de traitement néoadjuvante, à la chirurgie, adjuvante ou métastatique.

Une estimation de Kaplan-Meier et un test du log-rank pour la survie globale et la survie sans progression 1 ont été réalisés.

Pour l'ensemble des analyses, nous avons considéré un risque  $\alpha = 5\%$  et un résultat significatif pour un  $p < 0,05$ .

### **E. Considérations éthiques**

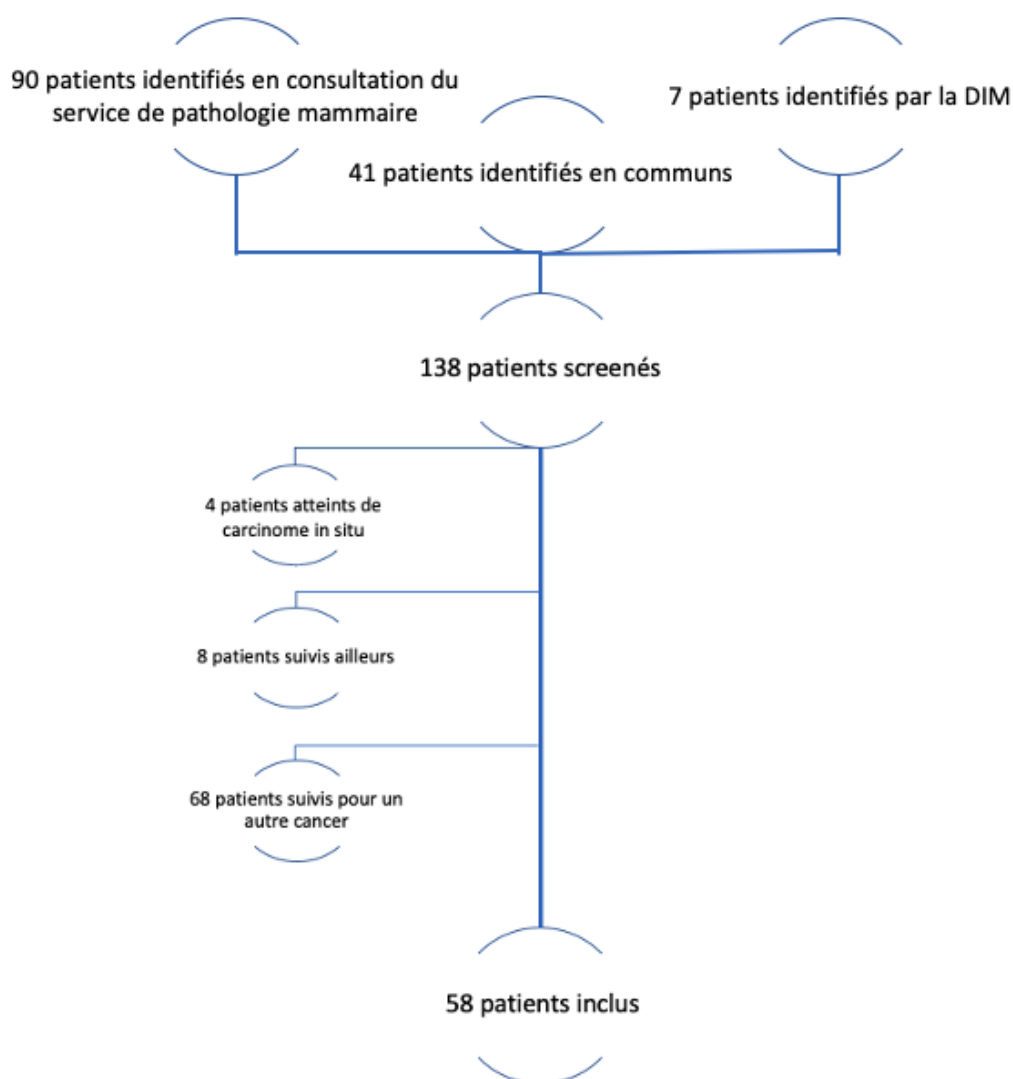
L'étude a été réalisée avec le soutien de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation du CFB.

Conformément à la réglementation portant sur les recherches n'impliquant pas la personne humaine (recherche sur données existantes), le CFB, promoteur de l'étude, ayant fait l'objet d'une déclaration de mise en conformité à la MR-004, une inscription au registre du Correspondant Informatique et Liberté (CIL) a été réalisée pour cette étude. La non-opposition des patients à l'utilisation des données a été recherchée après vérification du statut vital. L'ensemble des données a été anonymisé pour l'analyse statistique.

## Résultats

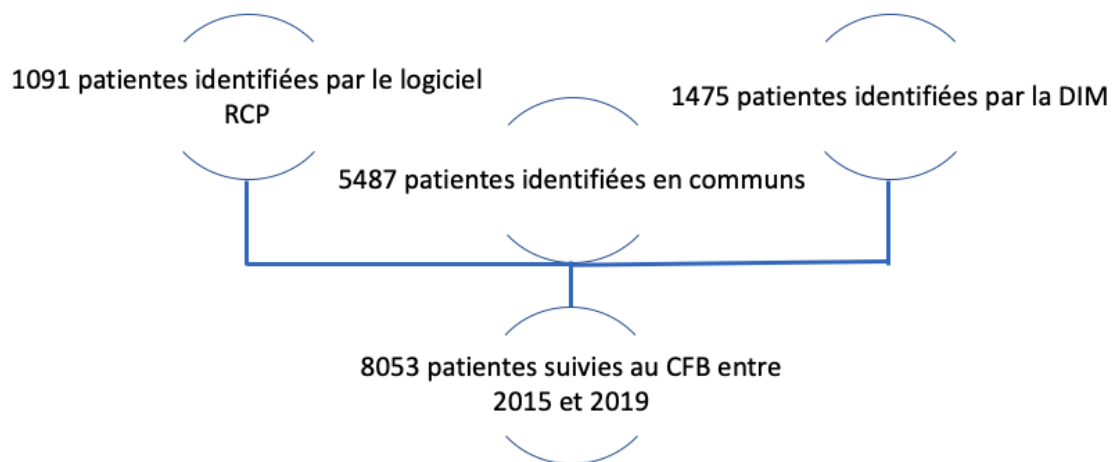
### A. Caractéristiques de la population

Cent trente-huit hommes ont été évalués pour l'étude. Quarante-vingts patients ont été exclus, 4 du fait du caractère in situ de la maladie, 8 car non suivis au CFB, et 68 car atteints d'un autre type de cancer (Figure 3).



**Figure 3 :** Diagramme de flux de l'étude du listing des hommes.  
(DIM : Direction de l'Information Médicale.)

Concernant les femmes, 8053 femmes ont été identifiées comme suivies au CFB pour un cancer du sein de novo, déjà traité ou en cours de traitement toute histologies confondues entre 2015 et 2019 (Figure 4).



**Figure 4 :** Diagramme de flux d'obtention du listing des femmes.

*(RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; DIM : Direction de l'Information Médicale ; CFB : Centre François Baclesse)*

Concernant les hommes inclus, l'âge moyen au diagnostic était de 69,5 ans. L'indice de performance ECOG était de 0 chez 69% de la population. L'ensemble de la population présentait un carcinome non spécifique selon la classification OMS 2012 dont la majorité était de grade II SBR modifié par Elston et Ellis. Dans 97% des cas, le phénotype était hormonosensible et non amplifié HER-2. Quatre-vingt-six pour cent étaient localisés. Des recherches génétiques de mutations germinales ont été réalisées dans 60% des cas permettant la mise en évidence de 7 mutations BRCA2 et 1 mutation de PALB2. (Tableau 6).



	Tous patients (n=58)		
	n	percent	
Age au diagnostic (années)	69,5		
ECOG au diagnostic			
0	40	69%	
1	12	21%	
>2	6	10%	
Histologie			
Carcinome non spécifique	58	100%	
Grade SBR modifié par Elston et Ellis			
I	11	19%	
II	28	48%	
III	19	33%	
Phénotype			
RH+/HER-2-	56	97%	
RH+/HER-2+	1	1,5%	
RH-/HER-2+	0	0%	
Triple Négatif	1	1,5%	
Stade			
Localisé	50	86%	
I	9	16%	
IIA	13	22%	
IIB	14	24%	
IIIA	11	19%	
IIIB	2	3%	
IIIC	1	2%	
Metastatique d'emblé	IV	7	12%
Non évaluable	1	2%	
Mutations recherchées	35	60%	
BRCA2	7	12%	
PALB2	1	1,7%	

**Tableau 6 : Caractéristiques initiales de la population.**

(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SBR: Scarff Bloom Richardson; RH: Récepteurs Hormonaux ; HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; BRCA2: Breast Cancer 2, PALB2: Partner and Localizer of BRCA2)

En termes de traitements, parmi les 52 patients non métastatiques d'emblée, 2 ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, 96% des patients ont été opérés avec dans tous les cas une mastectomie totale et 94% des patients ont eu une chirurgie ganglionnaire. Dans 67% des cas, un curage d'emblée a été pratiqué. En phase adjuvante, une chimiothérapie a été proposée dans 51% des cas, une radiothérapie dans 57% et une hormonothérapie dans 96% des cas. Cette dernière reposait sur du Tamoxifène dans 86% des cas (Tableau 7).

	Patients non métastatique (n=51)	
	n	percent
Chimiothérapie néoadjuvante	2	4%
Chirurgie		
Sur T	49	96%
Totale	49	100%
Partielle	0	0%
Sur N	48	94%
Sentinelle seul	10	21%
Sentinelle + curage	6	12%
Curage d'emblée	32	67%
Traitements adjuvants		
Chimiothérapie	26	51%
Radiothérapie	29	57%
Hormonothérapie	49	96%
Anti Aromatase	7	14%
Tamoxifene	42	86%

**Tableau 7 :** Traitements locaux reçus par la population à l'étude.  
(*T : Tumor, N : Node*)

Dix-neuf patients soit 33% de la population à l'étude a progressé vers une phase métastatique dont 12 patients soit 63% d'évolution métachrone. Le nombre de ligne de traitements médian en phase métastatique était de 2 [0-5].

## **B. Caractéristiques des essais : 1<sup>er</sup> niveau de discrimination : l'éligibilité aux essais cliniques thérapeutiques**

Entre 2015 et 2019, 58 essais cliniques thérapeutiques en pathologie mammaire ont été ouvert aux inclusions au CFB (Annexe 1). La répartition des essais selon le caractère académique ou industriel du promoteur était similaire. Quatre-vingt-un pour cent des essais étaient d'origine européenne. Cinquante-trois pour cent étaient des essais de phase III. Cinquante-neuf pour cent se positionnaient en phase métastatique. Ils s'intéressaient à des cancers de phénotype RH+/HER-2- dans 69% des cas.

Seulement 48% des essais étaient ouverts aux hommes contre 100% pour les femmes ( $p = 0,00000000001$ ). Dans le groupe d'essais ouverts aux hommes, 71% était sponsorisés par une instance industrielle versus 30% dans le groupe d'essais ouverts qu'aux femmes ( $p = 0,003$ ). La répartition des essais selon les phases cliniques était significativement différente entre les essais ouverts qu'aux femmes et ceux ouverts à tous les sexes : il y avait significativement plus d'essais de phase III ouverts à tous les sexes. La répartition des essais cliniques selon le phénotype étudié entre le groupe d'essais éligibles qu'aux femmes et celui ouverts à tous les sexes était significativement différente ( $p = 0,006$ ).

Les essais laissant la possibilité d'inclure des hommes, ouvert au phénotype RH+/HER-2- étaient au nombre de 17 soit 61% des essais versus 76% dans les essais ouverts qu'aux femmes (Tableau 8).

	Tous essais (n=58)		Essais avec femmes uniquement (n=30)		Essais avec tous sexes (n=28)		p
	n	percent	n	percent	n	percent	
Durée médiane d'ouverture (mois)	13		18		12		0,09
Promoteur							<b>0,003</b>
Académique	29	50%	21	70%	8	29%	
Industriel	29	50%	9	30%	20	71%	
Continent initiateur							0,08
Europe	47	81%	27	90%	20	71%	
Amérique	7	12%	3	10%	4	14,5%	
Asie	4	7%	0	0%	4	14,5%	
Phase							<b>0,02</b>
Ib/II	4	7%	1	3%	3	11%	
II	20	34%	14	47%	6	21%	
III	31	53%	12	40%	19	68%	
NA	3	5%	3	10%	0	0%	
Position							0,23
Néoadjuvant	6	10%	4	13%	2	7%	
Chirurgie	1	2%	1	3%	0	0%	
Adjuvant	17	29%	11	37%	6	21%	
CT	1	2%	1	3%	0	0%	
CT + HT	2	3%	2	7%	0	0%	
RT	3	5%	3	10%	0	0%	
CT + TC	2	3%	0	0%	2	7%	
TC	5	9%	2	7%	3	11%	
TC + HT	1	2%	0	0%	1	4%	
CT + RT + TC	1	2%	1	3%	0	0%	
soins de support	2	3%	2	7%	0	0%	
Métastatique	34	59%	14	47%	20	71%	
CT	2	3%	1	3%	1	3%	
CT + HT	1	2%	1	3%	0	0%	
RT	1	2%	0	0%	1	3%	
CT + TC	13	23%	3	10%	10	36%	
TC	6	10%	3	10%	3	11%	
TC + HT	11	19%	6	20%	5	18%	
Phénotype							<b>0,006</b>
RH+/HER-2-	22	38%	15	50%	7	25%	
RH+/HER-2+	2	3%	1	3%	1	4%	
RH+/HER-2indif	1	2%	1	3%	0	0%	
RHindif/HER-2+	8	14%	2	7%	6	21%	
RHindif/HER-2-	10	17%	1	3%	9	32%	
RHindif/HER-2indif	7	12%	6	20%	1	4%	
Triple Négatif	8	14%	4	13%	4	14%	

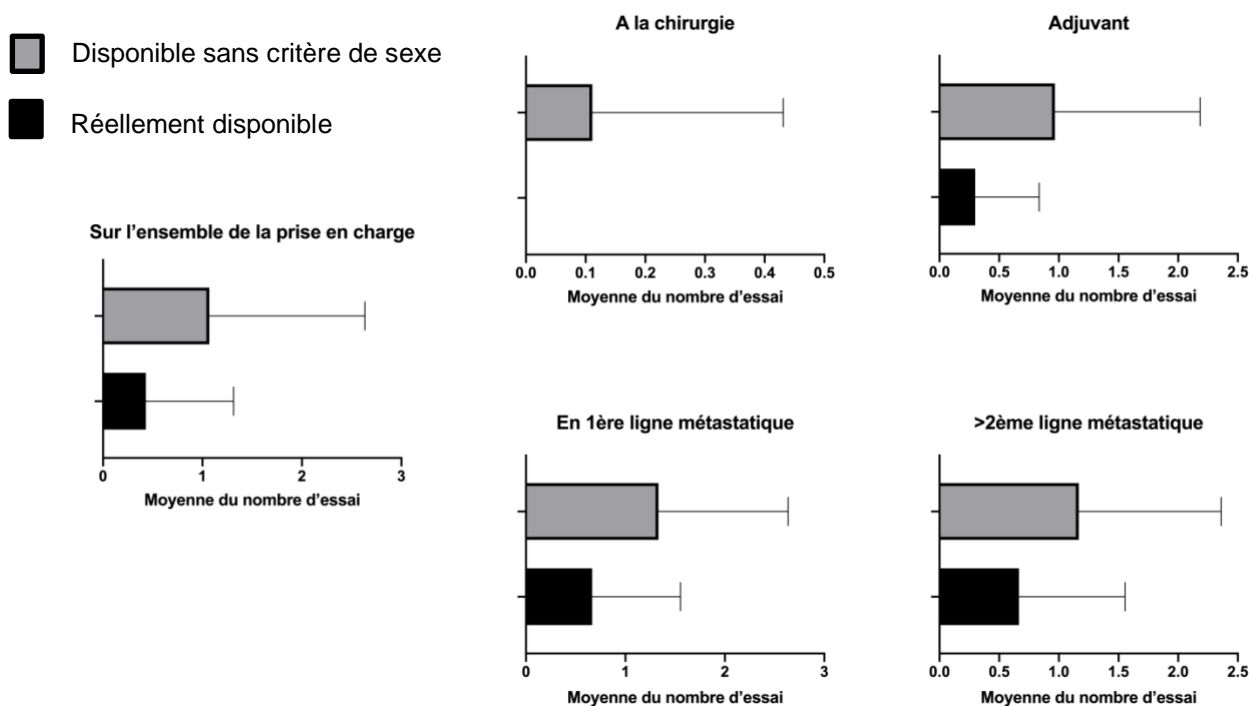
**Tableau 8 :** Caractéristiques des essais cliniques ouverts entre 2015 et 2019 sur le Centre François Baclesse en onco-sénologie.

(HT : Hormonothérapie ; CT : Chimiothérapie ; TC : Thérapie ciblée ; RT : Radiothérapie ; RH : Récepteurs Hormonaux ; HER-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 ; indif : indifférencié ; NA : non applicable)

Sur l'ensemble de la prise en charge, il existait une différence significative entre le nombre d'essais réellement disponibles et le nombre d'essais qui aurait été disponibles aux patients en l'absence de mention de sexe dans les critères d'inclusion ( $p < 0,0001$ ). En analyse en sous-groupe, cette différence se retrouvait principalement en position adjuvante et en première ligne métastatique ( $p = 0,0001$  et  $p = 0,02$  respectivement) (Tableau 9 et Figure 5).

	n	Moyenne d'essais réellement disponibles	Moyenne d'essais disponibles sans critère de sexe	p
Néoadjuvant	30	0	0	-
A la chirurgie	27	0	0,11	0,25
Adjuvant	30	0,3	0,97	<b>0,0001</b>
1ère ligne métastatique	12	0,67	1,33	<b>0,0156</b>
2ème ligne métastatique et plus	12	0,67	1,17	0,125
Ensemble de la Prise en Charge	58	0,43	1,07	<b>&lt;0,0001</b>

**Tableau 9 :** Premier niveau de discrimination : Test de rang signé appariés de Wilcoxon des essais cliniques réellement disponibles et disponibles sans critère de sexe.



**Figure 5 :** Diagramme en barres représentant les essais cliniques réellement disponibles et disponibles sans critère de sexe en fonction de la position des essais.

### C. Taux d'inclusion : 2<sup>ème</sup> niveau de discrimination : l'inclusion aux essais cliniques thérapeutiques

Un seul homme a été inclus dans un essai clinique entre 2015 et 2019 au CFB. Cela représentait un taux d'inclusion de 1,72%. En comparaison, 471 femmes ont été incluses dans un protocole thérapeutique durant cette même période soit un taux d'inclusion de 5,85%. Cette différence n'était pas significative ( $p = 0,26$ ).

Le taux d'éligibilité de la population masculine et le taux d'inclusion ont été comparé selon les différentes phases de traitements. Il n'y a pas de différence significative (Tableau 10).

	n	Patients éligibles à $\geq 1$ essai		Taux d'inclusion		p
		n	percent	n	percent	
Néoadjuvant	30	0	0%	0	0%	1
A la chirurgie	27	0	0%	0	0%	1
Adjuvant	30	8	27%	0	0%	1
1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	12	5	42%	1	8%	0,41
2 <sup>ème</sup> ligne métastatique et plus	12	5	42%	0	0%	1
Ensemble de la Prise en Charge	58	15	26%	1	1,72%	0,26

Tableau 10 : Deuxième niveau de discrimination : Comparaison du taux d'éligibilité et du taux d'inclusion de la population masculine.

### D. Analyse de la survie

Dix-neuf patients ont progressé vers une phase métastatique durant la durée de l'étude. La SSP1 médiane était de 156 mois IC95% [58-NA] (19 évènements/58). Le taux de SSP1 à 5 ans était de 61%.

La SG médiane de la cohorte était de 380 mois IC95% [75-NA] (14 évènements/58). Le taux de SG à 5 ans était de 72%. (Figure 6).

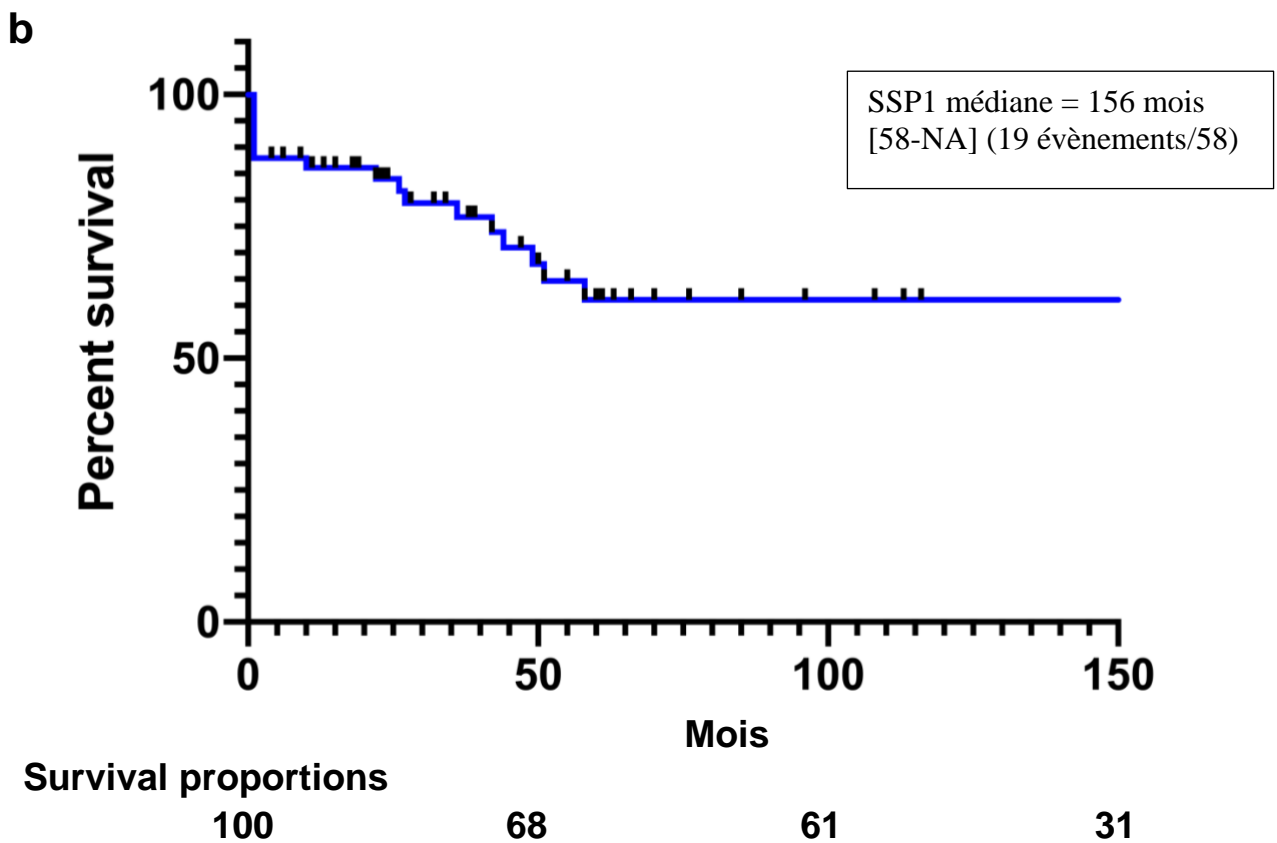
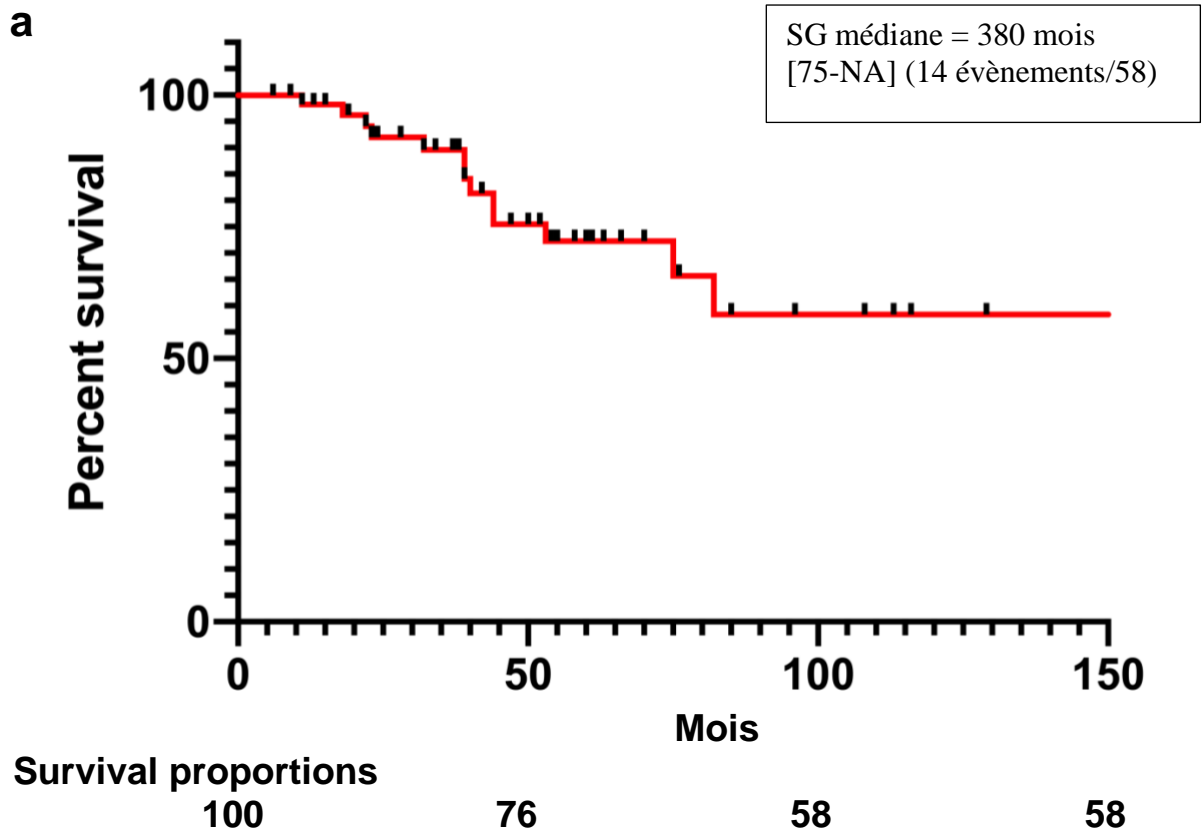


Figure 6 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie globale (a), et de la survie sans progression (b).

(SG : survie globale ; SSP1 : Survie Sans Progression avant la 1ère ligne métastatique ; NA : Non Atteint)

## Discussion

Cette étude avait pour but de caractériser la population d'homme atteint de cancer du sein suivi au CFB entre 2015 et 2019 et d'objectiver les inégalités d'accès aux thérapies innovantes de ces patients au travers de l'étude des inclusions aux essais cliniques. Deux niveaux de discrimination ont été divisés pour l'analyse. Le premier niveau reposait sur l'éligibilité aux essais avec seulement 48% permettant l'inclusion d'homme. Le deuxième niveau concernait le taux d'inclusion aux essais cliniques. Celui-ci ne différait pas entre les hommes et les femmes. Enfin, le taux de survie sans progression et de survie globale à 5 ans de notre cohorte étaient respectivement de 61% et de 72%.

Cinquante-huit hommes ont été identifiés parmi les 8111 patients atteints de cancer du sein suivis au CFB entre 2015 et 2019. Cela représentait une prévalence de 0,7% concordante avec les données de la littérature<sup>2</sup>. Les caractéristiques initiales de la population (âge, ECOG, histologie, grade SBR modifié, phénotype et stade) étaient similaires avec les données de la littérature<sup>3</sup>. Malgré la valeur pronostique et prédictive de réponse au Tamoxifène<sup>40</sup>, la recherche de récepteurs aux androgènes n'était que très rarement réalisée (8 cas/58). Sa présence pourrait être un élément aidant les cliniciens à poser une indication de chimiothérapie adjuvante et devrait être généralisée dans cette situation. Des recherches génétiques de mutations germinales ont été réalisées dans 60% des cas permettant la mise en évidence de 7 mutations BRCA2 et 1 mutation PALB2. Aucune mutation BRCA1 n'a été retrouvée. Bien que les recommandations internationales proposent un conseil génétique systématique pour tous les patients masculins atteints de cancer du sein<sup>30</sup>, au niveau régional celui-ci n'est préconisé chez les hommes qu'en cas de cancer du sein à un âge < 71 ans ou > 71 ans avec d'autres antécédents familiaux<sup>58</sup>. Vingt patients n'ont pas bénéficié de conseil génétique et 3 patients ont été vus en consultation sans indication de recherche mutationnelle retenue du fait de leur âge. Parmi les 20 patients non vus, 3 ne l'ont pas été à leur demande, et 17 ne se sont pas vu proposer cette possibilité dont 4 présentant un âge au diagnostic < 71 ans.

Sur le plan thérapeutique, 96% des patients non métastatique ont été opérés, tous selon une technique de mastectomie totale. La mastectomie radicale modifiée ou la mastectomie simple ont longtemps été considérées comme préférable à la mastectomie partielle ou à la tumorectomie dans cette population masculine<sup>59</sup>,<sup>60</sup>. Pour autant, récemment, l'équipe de Bateni S. a publié une étude de cohorte masculine rétrospective comparant la SG de patients atteints de cancer du sein de stade I ou II en fonction du type de chirurgie mammaire totale ou partielle. Une chirurgie conservatrice semblait associée à une meilleure SG<sup>61</sup>. L'équipe de



Sauder C. et de De La Cruz LM. ont conclu dans deux revues systématiques de la littérature en 2019 qu'un traitement chirurgical conservateur est une approche raisonnable pour les hommes atteints de cancer du sein<sup>62</sup> ;<sup>63</sup>. La technique du ganglion sentinelle est acceptée chez les hommes sans atteinte ganglionnaire clinique<sup>64</sup>. Dans notre étude, un curage ganglionnaire axillaire d'emblée a été réalisé chez 32 patients dont 19 patients sans atteinte ganglionnaire (N0) clinique. Parmi ces 19 patients, 10 étaient N0 histologique. Il existait donc un sur-traitement de ces patients. En phase adjuvante, dans 14% des cas, les patients ont reçu une anti-aromatase. Ces 7 patients ont été traités entre 2005 et 2014, période durant laquelle les publications scientifiques s'interrogeaient sur la place des anti-aromatases dans le MBC<sup>65</sup>. En 2013, Eggeman H. tranche la question avec une méta-analyse montrant la supériorité du Tamoxifène en situation adjuvante dans le MBC<sup>66</sup>.

L'analyse des critères d'éligibilité des essais ouverts au CFB entre 2015 et 2019 a permis de conclure qu'il existait une exclusion significative des hommes des essais cliniques prévue dès la rédaction du protocole d'étude ( $p = 0,00000000001$ ). Cinquante-deux pour cent des essais excluaient les hommes. Dans la littérature, on retrouve un taux d'exclusion de 65%<sup>56</sup>. Lorsque l'on compare les essais ouverts aux hommes à ceux les excluant on constate des différences au niveau du promoteur d'étude ( $p = 0.003$ ), de la phase ( $p = 0,02$ ) et du phénotype de cancer ciblé ( $p = 0,006$ ). Parmi les essais académiques, qui représentaient 50% des essais ouverts au CFB, 72% excluaient les hommes. Compte tenu de la rareté de cette pathologie, on pourrait s'attendre à des investissements restreints de la part des industriels. Au contraire, dans notre étude nous avons mis en évidence que la majorité des essais ouverts aux hommes émanaient d'un promoteur industriel. Ainsi un effort incombe d'autant plus à l'univers académique. Il apparaît donc qu'il s'agit d'un axe d'amélioration important. Les essais de phase précoce (I et II) étaient les plus restrictifs avec 62,5% des essais excluant les hommes versus 39% des essais de phase III. Corrigan KL. montrait dans une étude récente que 79,4% des essais randomisés de phase III excluaient les hommes<sup>57</sup>. Le phénotype RH+/HER-2 -, largement majoritaire dans la population masculine, n'était concerné que dans 61% des essais ouverts. La rédaction inclusive des protocoles ciblant d'autres phénotypes ne semble donc que symbolique puisque le MBC HER-2 + ou triple négatif est excessivement rare. Pour avoir un réel impact sur la représentation des hommes dans les essais cliniques, il conviendrait de favoriser leur éligibilité dans les essais portant sur des cancers de phénotype RH+/HER-2 -. Aucun rationnel n'était mis en avant dans les protocoles pour justifier l'exclusion des hommes. Une hypothèse pourrait être une volonté d'homogénéiser la population de l'étude, du fait des différences existantes, notamment sur le plan moléculaire, entre le MBC et le FBC<sup>29</sup>. Ainsi, compte tenu de ces critères restrictifs, sur l'ensemble de la

prise en charge, uniquement 26% de la population étaient éligible à un essai clinique. Des analyses complémentaires comparant les taux d'éligibilité entre la population masculine et féminine seraient intéressantes mais auraient nécessité le recueil de données de la population féminine. Les patients de la cohorte étaient significativement exclus uniquement sur leur sexe en particulier en phase adjuvante et en 1ère ligne métastatique avec des différences significatives entre le nombre d'essai réellement disponible et le nombre d'essai disponibles sans critère de sexe. Les phases adjuvante et de 1ère ligne métastatique sont les phases de traitement où l'hormonothérapie tient une place importante. Cela pourrait expliquer en partie l'exclusion plus systématique des hommes compte tenu des différences physiologiques hormonales entre les hommes et les femmes.

Dans notre étude, les taux d'inclusion aux essais cliniques entre les femmes et les hommes respectivement de 5,85% et 1,72% n'étaient pas statistiquement différents ( $p = 0,26$ ). De façon générale, toute localisation confondue, le taux d'inclusion aux essais thérapeutiques dans les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) est supérieur à 15% contre 8,5% dans les autres établissements de santé<sup>67</sup>. Il semble donc exister une diminution d'inclusion des patients suivis en onco-sénologie au CFB, comparativement au niveau d'inclusion national. L'accès aux thérapies innovantes en cancérologie mammaire au CFB est donc un axe d'amélioration quel que soit le sexe. Ce faible taux d'inclusion pourrait en partie s'expliquer par un déficit d'offres de soins d'oncologie médicale sur le territoire Bas-Normand augmentant de facto le nombre de prise en charge standard au centre et faisant ainsi perdre au CFB son rôle de centre régional de recours pour les situations plus complexe. Pour rappel, le Plan Cancer 2014-2019 prévoyait dans son action 5.2 l'inclusion de 50 000 patients par an dans des essais thérapeutiques à partir de 2019. Au sein de la population masculine, durant les étapes successives de traitement, on ne constatait pas de différence significative entre le taux de population éligible à au moins 1 essai et le taux d'inclusion. Il serait intéressant de comparer parmi la population éligible à au moins un essai durant l'ensemble de sa prise en charge, le taux de patient ayant pu bénéficier d'une inclusion dans chaque sexe. Chez les hommes, ce taux est de 7%. Autrement dit, lorsque finalement les hommes sont éligibles à un essai, dans 93% des cas, ils n'étaient pas inclus par les investigateurs. En l'absence de comparaison possible, il est difficile de savoir si les freins à l'inclusion sont particulièrement marqués pour les hommes ou pour l'ensemble des patients quel que soit le sexe.

Enfin, l'analyse de survie retrouve des taux de SSP et de SG à 5 ans respectivement de 61% et 72% ce qui est plus faible que les chiffres retrouvés dans la littérature<sup>41</sup>. Les données de survie ne sont pas matures.

Cette étude a ses limites. Comme toute étude rétrospective, elle présentait des biais de sélection, de classements et des données manquantes.

Tout d'abord, une des limites de l'étude repose sur l'incertitude d'exhaustivité des listings de patients. La difficulté d'obtention d'une prévalence fiable de patients suivis au CFB pour un cancer du sein a été une des surprises de cette étude. Afin de limiter cette perte d'informations, pour chacun des deux listings masculin et féminin, deux méthodes de recherches ont été combinées. Chacune des méthodes présentait des hiatus et il est possible que les listings finaux omettent malgré tout certains patients, sous estimant alors la population totale et donc surestimant les taux d'inclusion. Une autre cause de surestimation du taux d'inclusion chez les femmes peut être liée à la possibilité d'inclure dans plusieurs études successives une même patiente. Puisque la population féminine n'a pas fait l'objet d'un recueil de données, cette donnée n'est pas disponible. Une initiative permettant d'outrepasser cette limite pour les études futures a été débutée en 2018 avec la création de la base de l'European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) colligeant tous les patients atteints de cancer du sein nouvellement diagnostiqué par l'intermédiaire de l'Institut Normand du Sein créé en 2015.

Le MBC étant une maladie rare, l'effectif de la population est réduit et ceux d'autant plus en sous-groupe selon les phases de traitement. Ainsi les analyses manquent de puissance et ne permettent pas de mettre en évidence des différences statistiquement significatives. Toujours à cause de la rareté de cette maladie et afin d'augmenter l'effectif, il a été choisi d'augmenter la durée d'étude ce qui pose le problème de l'homogénéité des prises en charge au cours du temps.

Par ailleurs, l'inclusion à certains essais cliniques se déroulait en deux temps avec une première phase de screening et une seconde d'inclusion. En effet, l'inclusion pouvait être sous conditions suspensives des résultats des examens de screening (analyse moléculaire spécifiques, ...). Ainsi, il a été considéré comme éligibles les patients répondant aux critères de screening mais leur inclusion n'aurait peut-être pas pu être effective sous réserve des analyses demandées. Le taux d'éligibilité des patients est donc possiblement surestimé.

Enfin, l'analyse de survie est non mature compte tenu du trop faible nombre d'événements durant la période d'étude.

Pour conclure, les taux d'inclusion des hommes et des femmes atteints de cancer du sein suivis au CFB entre 2015 et 2019 n'étaient pas statistiquement différents. Pour autant, il existait une discrimination systématique avec l'exclusion significative des hommes dès la rédaction des protocoles. Le cancer du sein chez l'homme est une entité distincte des cancers du sein féminins avec une incidence et des facteurs de risque propres. On retrouve dans les

MBC des altérations génétiques somatiques communes avec le profil génomique des carcinomes mammaire de la femme mais aussi des altérations cytogénétiques et moléculaires propres. Malgré cela, du fait de la rareté de cette pathologie, il n'existe pas d'étude prospective exclusivement dédié à cette population. Les traitements sont donc calqués de manière empirique sur les recommandations émises pour les femmes. Les nouvelles AMM en France dans ce domaine sont de plus en plus souvent exclusivement à l'égard des femmes comme pour les inhibiteurs de CDK4/6 ayant pris place en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique des cancers du sein RH+/HER-2 – en association à une hormonothérapie. Il n'est donc actuellement pas possible de proposer ces thérapeutiques aux hommes. Ou encore le traitement par Alpelisib qui a obtenu une ATU de cohorte non genré mais associé au Fulvestrant qui n'a pas d'AMM chez l'homme et après échec d'un inhibiteur de CDK4/6 qui ne peut pas être prescrit aux hommes. Ainsi cet inhibiteur de PI3KCA pouvant concerner 20% de la population masculine présentant une mutation somatique de ce gène n'est jamais utilisable selon les critères de l'ATU pour l'homme. Une volonté académique de mise en place d'essai spécialement désigné pour cette population, très probablement multicentrique et internationale compte tenu de la dispersion géographique des patients est très attendue. Le consortium international appelé « *International Male Breast Cancer Program* » pourrait être le moteur de cette avancé. Dans l'immédiat, en l'absence d'essai de ce type, leur laisser une chance de participer aux essais cliniques et ainsi permettre des AMM non genré semble être la solution la moins inégalitaire.

## Bibliographie

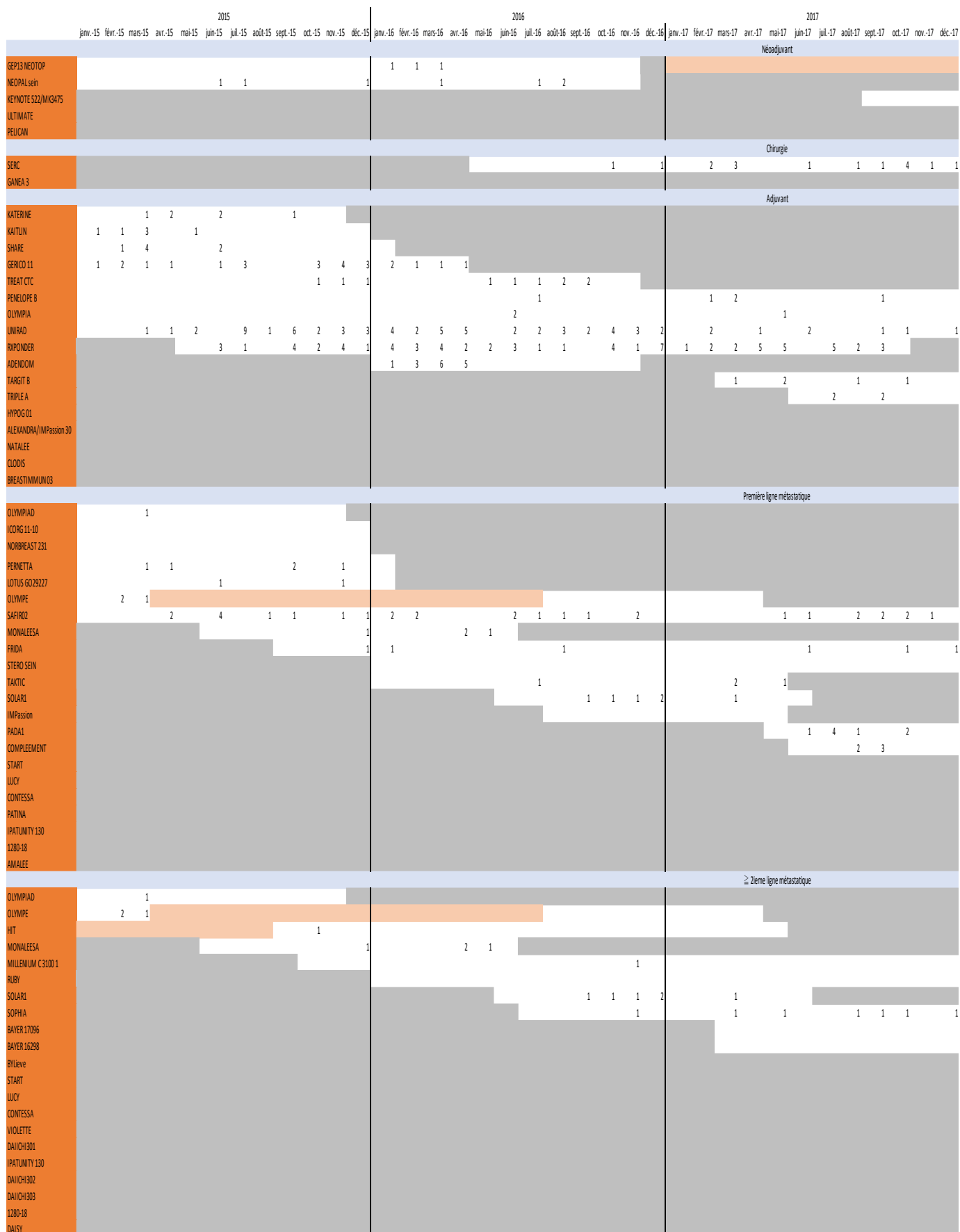
1. Larsen WJ: Embryologie Humaine - LARSEN - 2ème édition. de boeck, 2003
2. Abdelwahab Yousef AJ: Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol* 44:267–272, 2017
3. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al: Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 29:405–417, 2018
4. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, et al: Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 99:1811–1814, 2007
5. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al: Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(\*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 31:55–59, 2002
6. Young IE, Kurian KM, Annink C, et al: A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 81:141–143, 1999
7. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, et al: Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 17:4293–4297, 1997
8. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, et al: Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 93:231–233, 1998
9. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, et al: Risk factors for male breast cancer--a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol Stockh Swed* 40:467–471, 2001
10. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, et al: Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 135:734–748, 1992
11. Guénel P, Cyr D, Sabroe S, et al: Alcohol Drinking May Increase Risk of Breast Cancer in Men: A European Population-Based Case-Control Study. *Cancer Causes Control* 15:571–580, 2004
12. Cohen R: Male breast cancer following repeated fluoroscopy. *76:929–30*, 1984
13. Cocco P, Figs L, Dosemeci M, et al: Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 55:599–604, 1998
14. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al: World Health Organization Classification of Tumours of the breast. *World Heal Organ Classif tumours*.240 p., 2012
15. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874, 2001
16. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490:61–70, 2012
17. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, et al: Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 534:47–54, 2016
18. Pereira B, Chin S-F, Rueda OM, et al: The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun* 7:11479, 2016
19. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, et al: Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell* 173:371–385.e18, 2018
20. Berger AC, Korkut A, Kanchi RS, et al: A Comprehensive Pan-Cancer Molecular Study of Gynecologic and Breast Cancers. *Cancer Cell* 33:690–705.e9, 2018
21. Gao Y, Jones A, Fasching PA, et al: The integrative epigenomic-transcriptomic landscape of ER positive breast cancer. *Clin Epigenetics* 7:126, 2015
22. Callari M, Cappelletti V, De Cecco L, et al: Gene expression analysis reveals a different transcriptomic landscape in female and male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 127:601–610, 2011
23. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, et al: Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res BCR* 14:R31, 2012
24. Tommasi S, Mangia A, Iannelli G, et al: Gene copy number variation in male breast cancer by aCGH. *Cell Oncol* 34:467–473, 2011
25. Biesma HD, Schouten PC, Lacle MM, et al: Copy number profiling by array comparative genomic hybridization identifies frequently occurring BRCA2-like male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 54:734–744, 2015

26. Kornegoor R, Moelans CB, Verschuur-Maes AH, et al: Promoter hypermethylation in male breast cancer: analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res* 14:R101, 2012
27. Lacle M, Kornegoor R, Moelans C, et al: Analysis of copy number changes on chromosome 16q in male breast cancer by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 26:1461–1467, 2013
28. Lacle M, Moelans C, Kornegoor R, et al: Chromosome 17 copy number changes in male breast cancer. *Cell Oncol Dordr* 38:237–245, 2015
29. Piscuoglio S, Ng CKY, Murray MP, et al: The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 22:4045–4056, 2016
30. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al: Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* JCO1903120, 2020
31. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al: Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 101:51–57, 2004
32. Cutuli B, Le-Nir CC-S, Serin D, et al: Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 73:246–254, 2010
33. Leone JP, Leone J, Zwenger AO, et al: Prognostic significance of tumor subtypes in male breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 152:601–609, 2015
34. Sun B, Zhang LN, Zhang J, et al: The prognostic value of clinical and pathologic features in nonmetastatic operable male breast cancer. *Asian J Androl* 18:90–95, 2016
35. Ravi A, Bang H, Karsif K, et al: Breast cancer in men: prognostic factors, treatment patterns, and outcome. *Am J MensHealth* 6:51–58, 2012
36. Chen W, Huang Y, Lewis GD, et al: Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Male Patients With Stage IV Breast Cancer: A Population-based Study. *Clin Breast Cancer* 18:e97–e105, 2018
37. Wei JL, Zhang JX, Fu DY: Characterization and prognosis of estrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative male breast cancer: a population-based study. *World J Surg Oncol* 16:236, 2018
38. Nilsson C, Koliadi A, Johansson I, et al: High proliferation is associated with inferior outcome in male breast cancer patients. *ModPathol* 26:87–94, 2013
39. Abdeljaoued S, Lhem B, Nasri M, et al: Prognostic implications of the intrinsic molecular subtypes in male breast cancer. *J BUON* 22:377–382, 2017
40. Wenhui Z, Shuo L, Dabei T, et al: Androgen receptor expression in male breast cancer predicts inferior outcome and poor response to tamoxifen treatment. *Eur J Endocrinol* 171:527–533, 2014
41. Liu N, Johnson KJ, Ma CX: Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer* 18:e997–e1002, 2018
42. Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al: Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 382:810–821, 2020
43. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 384:164–172, 2014
44. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al: Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 376:2147–2159, 2017
45. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 380:617–628, 2019
46. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al: Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:918–926, 2017
47. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al: MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 35:2875–2884, 2017
48. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375:1925–1936, 2016
49. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375:1738–1748, 2016
50. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 377:523–533, 2017

51. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 379:753–763, 2018
52. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:2108–2121, 2018
53. Roche Group Media Relations: Roche provides update on Phase III study of Tecentriq in combination with paclitaxel for people with metastatic triple-negative breast cancer ;Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-08-06.htm>
54. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 380:1929–1940, 2019
55. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer [Internet]. *N Engl J Med* , 2019[cited 2020 Sep 17] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510>
56. Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ: Exclusion of Male Patients in Breast Cancer Clinical Trials. *JNCI Cancer Spectr* 2:pky018, 2018
57. Corrigan KL, Mainwaring W, Miller AB, et al: Exclusion of Men from Randomized Phase III Breast Cancer Clinical Trials. *The Oncologist* , 2020
58. Alexandru C, Baron M, Benyoucef A, et al: REFERENTIEL CANCER DU SEIN INVASIF
59. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al: Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 85:629–639, 1999
60. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al: Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 31A:1960–1964, 1995
61. Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al: Is Breast-Conserving Therapy Appropriate for Male Breast Cancer Patients A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 26:2144–2153, 2019
62. Sauder CAM, Bateni SB, Davidson AJ, et al: Breast Conserving Surgery Compared With Mastectomy in Male Breast Cancer: A Brief Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 20:e309–e314, 2020
63. De La Cruz LM, Thiruchelvam PTR, Shivani J, et al: Saving the Male Breast: A Systematic Literature Review of Breast-Conservation Surgery for Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* , 2019
64. Goyal A, Horgan K, Kissin M, et al: Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 30:480–483, 2004
65. Nordman IC, Dalley DN: Breast Cancer in Men—Should Aromatase Inhibitors Become First-Line Hormonal Treatment? *Breast J* 14:562–569, 2008
66. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al: Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 137:465–470, 2013
67. UNICANCER - Les chiffres-clés Available from: <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles>

# Annexes

## Annexe 1 : Frise chronologique d'ouverture des essais cliniques thérapeutiques de sénologie entre 2015 et 2019.









« 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

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 : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : VILLEMIN Maud

TITRE DE LA THESE : Étude de cohorte rétrospective monocentrique visant à objectiver les inégalités d'accès aux thérapies innovantes des hommes atteints de cancer du sein suivis au Centre François Baclesse entre 2015 et 2019.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

**Introduction** : Le cancer du sein (BC) chez l'homme (MBC) est une entité distincte des BC féminins. Avec < 1% de tous les BC, il reste sous étudié. La prise en charge (PEC) est extrapolée de celle validée chez la femme. La sous-représentation dans les essais cliniques (EC) a conduit en France à des autorisations de mise sur le marché genrées leur fermant l'accès aux nouveaux traitements. L'objectif de ce travail était d'évaluer les inégalités d'accès aux thérapies innovantes des hommes suivis pour un BC au Centre François Baclesse (CFB) de 2015 à 2019.

**Méthodes** : Étude rétrospective incluant les hommes traités au CFB pour un BC toutes histologies et lignes thérapeutiques confondues entre 2015 et 2019. Les femmes répondant aux mêmes critères ont été quantifiées. Le critère de jugement principal était le taux d'inclusion dans les EC. Les critères secondaires étaient le taux d'éligibilité, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

**Résultats** : Cinquante-huit hommes ont été inclus et 8053 femmes quantifiées. Les taux d'inclusion masculin et féminin étaient de 1,7% et 5,8% respectivement, sans différence significative ( $p = 0,26$ ). Seul 48% des EC étaient ouverts aux hommes ( $p < 0,01$ ). Sur l'ensemble de la PEC, il existait une différence significative entre le nombre d'EC disponible et le nombre d'EC qui aurait été disponible en l'absence de mention de sexe dans les critères d'inclusion ( $p < 0,01$ ). Les taux de SSP et de SG tous stades confondus respectivement à 5 ans étaient de 61% et de 72%.

**Conclusion** : Malgré une inégalité d'éligibilité aux EC liée au genre, il n'existait pas de différence dans le taux d'inclusion des hommes par rapport aux femmes.

MOTS CLES : Cancer du sein chez l'homme, essais cliniques, critères d'inclusion, éligibilité

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Single-center retrospective cohort study aimed at objectifying the inequalities in access to innovative therapies for men with breast cancer followed at the Center François Baclesse from 2015 to 2019.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

**Introduction**: Male breast cancer (MBC) is a distinct entity from female BC. With <1% of all BC, MBC remains under studied. The management is extrapolated from that validated in women. The under-representation in clinical trials (CT) has led in France to gendered authorizations denying them access to new treatments. The objective of this work was to assess the disparities in access to innovative therapies for men followed for a BC in the Center François Baclesse (CFB) from 2015 to 2019.

**Methods**: Retrospective study including men treated in the CFB for BC regardless of pathology and treatment line between 2015 and 2019. Women meeting the same criteria were quantified. The primary outcome was the inclusion rate in CTs. Secondary endpoints were eligibility rate, progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

**Results**: Fifty-eight men were included, and 8053 women quantified. The male and female inclusion rates were 1.7% and 5.8% respectively, with no significant difference ( $p = 0.26$ ). Only 48% of CTs were open to men ( $p < 0.01$ ). All during the treatment, there was a significant difference between the number of CTs available and the number of CTs that would have been available in the absence of gender in the inclusion criteria ( $p < 0.01$ ). The rates of PFS and OS, all stages combined, at 5 years were respectively 61% and 72%.

**Conclusion**: Despite a gender inequality in eligibility for CTs, there was no difference in the inclusion rate of men compared to women.

KEY WORDS: Male Breast Cancer; Clinical trials, inclusion criteria, eligibility