

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 Lyon cedex 08

Année 2008

THESE N° 32-2008

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu devant le jury interrégional le 11 septembre 2008 par

Guillaume GALY

Né le 25 mai 1978 à Fontainebleau

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988, tient lieu de

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**IMPACTS CLINIQUE ET ECONOMIQUE DE L'UTILISATION DE NOUVELLES
MOLECULES DE CHIMIOETHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN
METASTATIQUE : ETUDE COMPARATIVE DE 2 COHORTES DE PATIENTES
1994-1998 et 2003-2006**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jérôme GUITTON
Membres : Monsieur le Docteur Joseph CICCOLINI
Monsieur le Docteur Bertrand FAVIER
Monsieur le Docteur Jean Paul GUASTALLA
Madame le Docteur Christine PIVOT

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jérôme GUITTON

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de nos respectueuses considérations.

A Monsieur le Docteur Jean-Paul GUASTALLA

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre compétence et votre gentillesse, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Christine PIVOT

D'avoir accepté de juger ce travail et de me permettre de continuer à travailler dans le domaine de la cancérologie.

A Monsieur le Docteur Joseph CICCOLINI

Un grand merci de ta part pour avoir accepté de juger ce travail et te déplacer de Marseille
Bon courage pour le GPCO.

A Monsieur le Docteur Bertrand FAVIER

Qui a encadré ce travail.

Je te remercie Bertrand de m'avoir proposé ce sujet, j'espère ne pas t'avoir déçu.

Cette thèse est également l'occasion de te remercier de l'énergie que tu dépenses pour transmettre ton savoir ainsi que de la constance que tu peux avoir au travail. Encore merci et j'espère que notre collaboration ne s'arrêtera pas là.

A Monsieur le Docteur David PEROL

Un grand merci au service biostatistiques du Centre Léon Bérard et plus particulièrement à vous et votre interne Cécilia pour votre aide et votre patience.

A mes parents

Qui me supportent et me financent depuis tant d'années, j'arrive au bout, je vous l'avais promis, je l'ai fait. Encore merci de votre soutien

A ma famille

Mamie, Antoine, Florence, Julien, Lilirose et Cécile

A toute l'équipe de la pharmacie du CHG de Villefranche sur Saône

Fabienne, Patricia (s), Lucie, Séverine, et ceux que j'oublie

Merci pour ce semestre très agréable en votre compagnie.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Léon Bérard

Miloulou, Audrey, Lolo, Corinne, Isabelle, Hélène, Catherine, Dominique, Béatrice, Marie, Martine, Jean, Valérie, Essen, Christophe, Bruno et tous les autres

Ça a été un vrai plaisir de travailler avec vous et je vous en remercie.

A Hervé Bontemps

Un grand merci à vous, ça a été un grand plaisir de travailler avec vous et un semestre que je ne suis pas prêt d'oublier.

Aux pharmaciennes Catherine et Carole de l'UPCP de l'hôpital Edouard Herriot

Que je remercie pour leur formation et leur confiance.

Catherine : bon courage pour la suite.

Carole : à bientôt...

A mes co-internes

Julia, Marie, Sandra, Nga, Christelle, véro, Pauline, Mymy, et plus particulièrement un grand merci à Anne pour ton aide et tes relectures.

A mes amis

François-Xavier, Landry, Mathieu, Baptiste, Malek et Olfa, Mimi et Tito, Reza, Anne-Charlotte, Ludy, Alexandre, Anne-Emilie, Mohamed, Fadi, et Claudine, Julie, Marie-Anne, Bénédicte, Marion, et tous les autres.

Sans qui la vie serait bien plus triste.

A Fabien et Véronique

Un vrai grand plaisir de vous avoir rencontré et bon courage pour la préparation de votre mariage.

A Hélène

Je te dois tellement, certainement trop pour une vie, je pense que je ne serais pas là ou j'en suis arrivé sans toi. Merci pour tout.

A Intidhar

Un énorme merci à celle qui me supporte tous les jours surtout dans les moments les plus difficiles. Je te remercie tout particulièrement pour l'investissement que tu as donné à travers tes relectures mais aussi au sacrifice de nos vacances. J'espère que tu es fière du résultat. Je remercie également l'internat de la Timone à Marseille qui a permis que nos chemins se croisent et plein de bonnes choses pour l'avenir.

Enfin, Je dédie ce travail à **RENEE**, un petit bout de femme inoubliable. On t'embrasse tous.

Merci

SOMMAIRE

SOMMAIRE	6
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
PARTIE I JUSTIFICATIONS DE L'ETUDE	15
1. RAPPELS SUR LE CANCER DU SEIN	16
1.1. Définition du cancer	16
1.2. Epidémiologie	16
1.3. Classification histologique des tumeurs du sein	16
1.4. La classification TNM, pTNM.....	18
1.5. Les facteurs pronostiques	21
1.6. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein primaire	21
1.6.1. La chirurgie	22
1.6.2. La radiothérapie.....	23
1.6.3. Les traitements systémiques : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées	23
1.6.3.1 L'hormonothérapie	24
1.6.3.2 La chimiothérapie.....	24
1.6.3.3 Les thérapeutiques ciblées.....	25
2. LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE	25
2.1. Définition	25
2.2. Epidémiologie du cancer du sein métastatique	26
2.3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein métastatique	26
2.3.1. Facteurs cliniques	26
2.3.1.1 L'âge.....	27
2.3.1.2 Etat clinique ou Performance Statut (PS).....	27
2.3.1.3 Nombres et sites métastatiques.....	27
2.3.1.4 Intervalle Libre	27
2.3.1.5 Chimiothérapie adjuvante	27
2.3.1.6 Réponse au traitement de première ligne	28
2.3.2. Facteurs histologiques	28
2.3.2.1 L'envahissement ganglionnaire.....	28
2.3.2.2 Le grade histo-pronostique.....	28
2.3.2.3 Les récepteurs hormonaux.....	29
2.3.2.4 La surexpression de l'oncogène HER-2.....	29
2.4. Le traitement du cancer du sein métastatique	29
2.4.1. La chirurgie	29
2.4.2. La radiothérapie.....	30
2.4.3. Les traitements systémiques : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées	30
2.4.3.1 L'hormonothérapie	30
2.4.3.2 La chimiothérapie.....	31
2.4.3.2.1 Les anthracyclines	32

2.4.3.2.2	Les taxanes	32
2.4.3.2.3	Les antimétabolites.....	33
2.4.3.2.4	Les vinca-alcaloïdes	34
2.4.3.2.5	Autres chimiothérapies.....	34
2.4.3.3	Les thérapeutiques ciblées.....	34
2.4.3.4	Chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques	35
2.4.4.	Soins oncologiques de support.....	35
2.5.	Coût de la chimiothérapie.....	36
2.5.1.	Marché hospitalier.....	37
2.5.2.	Marché officinal	37
2.5.3.	Prise en charge des chimiothérapies par l'assurance maladie.....	37
2.5.3.1	Chimiothérapies incluses dans le forfait d'hospitalisation	38
2.5.3.2	Chimiothérapies inscrites sur la liste T2A	39
2.5.3.3	Chimiothérapies rétrocédées par une Pharmacie à Usage Intérieur.....	40
2.5.3.4	Chimiothérapies dispensées en officines de ville.....	40
3.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	40
3.1.	Justification de l'étude	40
3.2.	Objectifs de l'étude	41
3.2.1.	Objectif principal.....	41
3.2.2.	Objectifs secondaires.....	41

PARTIE II MATERIELS ET METHODES 42

1.	CHOIX DU SITE DE L'ETUDE.....	43
1.1.	File active de patientes atteintes de cancer du sein au CLB.....	43
1.2.	Outils informatiques	43
1.2.1.	Le dossier patient informatisé	43
1.2.2.	Le logiciel de prescription des chimiothérapies	44
1.2.3.	Le logiciel de rétrocession.....	44
2.	CONSTITUTION DES GROUPES DE PATIENTES ET SUIVI DE L'ETUDE ..	44
3.	SELECTION DES PATIENTES	45
3.1.	Critères d'inclusion	45
3.2.	Critères d'exclusion.....	46
4.	DEFINITION D'UNE LIGNE DE TRAITEMENT (LDT)	46
5.	CONSTITUTION DES DIFFERENTES BASES DE DONNEES	47
5.1.	Base de données cliniques.....	47
5.2.	Base de données des lignes de chimiothérapie.....	48
5.2.1.	Chimiothérapies administrées dans l'institution	49
5.2.2.	Chimiothérapies prescrites dans le cadre de la rétrocession (SAD).....	49
5.2.3.	Chimiothérapies dispensées en ville	49
6.	ANALYSES STATISTIQUES	50
6.1.	Analyse descriptive	50
6.2.	Analyse de la survie	50
7.	CALCUL DES COÛTS DE LDT DE CHIMIOETHERAPIE.....	51
7.1.	Chimiothérapies administrées au CLB.....	51
7.2.	Chimiothérapies rétrocédées par la PUI du CLB	52
7.3.	Chimiothérapies dispensées en officine de ville	52
7.4.	Actualisation des coûts.....	52

PARTIE III	RESULTATS	53
1.	ANALYSE DESCRIPTIVE	54
1.1.	Caractéristiques cliniques et histologiques du cancer du sein primaire	54
1.1.1.	Age	54
1.1.2.	Taille tumorale	54
1.1.3.	Grade histo-pronostique SBR	54
1.1.4.	Envahissement ganglionnaire	55
1.1.5.	Statut des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP)	55
1.1.6.	Surexpression d'HER-2	55
1.1.7.	Statut métastatique d'emblée	55
1.2.	Traitements adjuvants	56
1.2.1.	Chimiothérapie	56
1.2.2.	Radiothérapie	57
1.2.3.	Hormonothérapie	57
1.3.	Récidive métastatique	58
1.3.1.	Age au diagnostic de la rechute métastatique	58
1.3.2.	Intervalle libre	58
1.3.3.	Sites métastatiques	58
1.3.3.1	Site unique ou multiple	58
1.3.3.2	Métastases osseuses	58
1.3.3.3	Métastases viscérales	59
1.3.3.4	Métastases ganglionnaires et cutanées	59
1.3.3.5	Autres sites de localisations métastatiques	59
1.3.4.	Performance Status (PS)	59
1.3.5.	Etat des patientes à la date des dernières nouvelles	59
1.4.	Caractéristiques du traitement au stade métastatique	60
1.4.1.	Traitement par radiothérapie	61
1.4.2.	Traitement par hormonothérapie	61
1.4.3.	Traitement par chimiothérapie	61
1.4.4.	Traitement par chimiothérapie intensive	61
1.5.	Types de dispensation des chimiothérapies	62
1.5.1.	Chimiothérapies dispensées au CLB	62
1.5.2.	Chimiothérapies dispensées par une officine de ville	62
1.5.3.	Chimiothérapies rétrocédées par la PUI du CLB	62
1.6.	Caractéristiques des LDT de chimiothérapie	63
1.6.1.	Nombre de LDT	63
1.6.2.	Durée des LDT	64
1.6.3.	Composition des LDT	65
1.6.3.1	Les taxanes	66
1.6.3.2	Les anthracyclines	66
1.6.3.3	La vinorelbine	66
1.6.3.4	La capecitabine	66
1.6.3.5	Le trastuzumab	66
1.6.3.6	Molécules onéreuses	67
2.	ANALYSE DE LA SURVIE	69
2.1.	Survie globale (SG)	69
2.1.1.	Analyse univariée de la survie globale	70
2.1.1.1	Survie globale en fonction du statut des récepteurs hormonaux	70
2.1.1.1.1	Analyse en sous-groupe pour les patientes qui expriment les récepteurs hormonaux	71

2.1.1.1.2	Analyse en sous-groupe pour les patientes qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux.....	72
2.1.1.2	Analyse de la survie globale en fonction du statut HER-2	72
2.1.1.3	Autres facteurs pronostiques	73
2.1.2.	Analyse multivariée.....	75
2.2.	Survie sans progression (SSP).....	76
2.2.1.	Analyse univariée de la survie sans progression.....	76
2.2.1.1	Survie sans progression en fonction des récepteurs hormonaux....	76
2.2.1.2	Autres facteurs pronostiques	77
2.2.2.	Analyse multivariée de la survie sans progression.....	79
2.2.3.	Survie sans progression au-delà de la première ligne de traitement	79
3.	ANALYSE DES COÛTS DE CHIMIOThERAPIE	80
3.1.	Coût par année de survie	80
3.2.	Coût par groupe et par LDT	80
3.3.	Coûts des molécules onéreuses	82
3.4.	Dépenses des médicaments dispensés en officine de ville.....	83
PARTIE IV DISCUSSION.....		84
1.	DESCRIPTION DE LA POPULATION	85
2.	REPONSE A NOTRE OBJECTIF PRINCIPAL	86
3.	REPONSE A NOS OBJECTIFS SECONDAIRES	87
3.1.	Facteurs pronostiques de la survie globale.....	87
3.2.	Ligne de traitement de chimiothérapie.....	88
3.2.1.	Caractéristiques des lignes de traitement de chimiothérapie	89
3.2.2.	Composition des lignes de traitement	89
3.2.3.	Coût des lignes de traitement	89
4.	LIMITES ET PERSPECTIVES	90
CONCLUSION.....		91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		94
ANNEXE		103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification histologique des tumeurs du sein selon l’OMS (1981).....	17
Tableau II : Classification TNM des cancers du sein, 2003.....	18
Tableau III : Classification pTNM des cancers du sein, 2003	20
Tableau IV : Liste des principaux médicaments inclus dans le GHS et indiqués dans le cancer du sein métastatique	38
Tableau V : Liste des médicaments T2A utilisés dans le cancer du sein métastatique.....	39
Tableau VI : Caractéristiques cliniques et histologiques du cancer du sein primaire.....	56
Tableau VII : Caractéristiques du traitement adjuvant.....	57
Tableau VIII : Caractéristiques cliniques au moment de la récurrence métastatique	60
Tableau IX : Principaux traitements associés à la chimiothérapie en phase métastatique.....	62
Tableau X : Types de dispensation des chimiothérapies.....	63
Tableau XI : Caractéristiques des lignes de traitement (LDT) de chimiothérapie.....	64
Tableau XII : Principales classes de molécules de chimiothérapie prescrites par LDT dans les deux groupes de patientes	65
Tableau XIII : Principales molécules de chimiothérapie prescrites dans les trois premières Lignes De Traitement (LDT)	67
Tableau XIV : Répartition des molécules onéreuses pour les 3 premières lignes de traitement	68
Tableau XV : Analyse univariée de la survie globale.....	74
Tableau XVI : Analyse multivariée de la survie globale	75
Tableau XVII : Analyse univariée de la survie sans progression	77
Tableau XVIII : Analyse multivariée de la survie sans progression.....	79
Tableau XIX : Coût de la chimiothérapie par patiente et par groupe	80
Tableau XX : Description des coûts des lignes de traitement (LDT) dans les deux groupes de patientes.....	81
Tableau XXI : Répartition des molécules onéreuses dans les deux groupes par ligne de traitement.....	82
Tableau XXII : Impacts des dépenses des trois molécules les plus onéreuses par groupe	83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Courbes de survie globale des deux groupes de patientes estimées par la méthode de <i>Kaplan Meier</i>	69
Figure 2 : Courbes de survie globale en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) estimées par la méthode de <i>Kaplan Meier</i>	70
Figure 3 : Courbes de survie globale des patientes qui expriment les RH en fonction du groupe de traitement.....	71
Figure 4 : Courbes de survie globale des patientes n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (RH) en fonction du groupe de traitement	72
Figure 5 : Courbes de survie globale des patientes qui expriment HER-2 en fonction du groupe.....	73
Figure 6 : Courbes de la survie sans progression (SSP) des deux groupes de patientes estimées par la méthode de <i>Kaplan Meier</i>	76

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marche
ASCO : American Society of Clinical Oncology
CCIS: Carinome intraCanalaire In Situ
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CHD : Chimiothérapie à Hautes Doses (CHD)
CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ
CLB: Centre Léon Bérard
CMF: Cyclophosphamide, Methotrexate et 5-Fluorouracile
CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
DES : Diplôme d'Etude Spécialisé
DESC : Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire
DDN : Date de Dernières Nouvelles
DIM : Département d'Information Médicale
DPI : Dossier Patient Informatisé
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
FAC : 5-Fluorouracile, Adriblastine et Cyclophosphamide
FEC : 5-Fluorouracile, et Cyclophosphamide
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GHS : Groupe Homogène de Séjour
HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HDJ : Hospitalisation De Jour
HR : Hazard Ratio
IA : Inhibiteurs de l'Aromatase
ITK : Inhibiteur Tyrosine-Kinase
LDT : Ligne De Traitement
LM : Ligne Métastatique
NS : Non Significatif
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PS : Performance Status
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RC : Réponse Complète

RE : Récepteurs aux Estrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteur à la progestérone

SAI : Sans Autre Indication

SAD : Soins à Domicile

SBR: Scarff-Bloom and Richardson

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

T2A : Tarification à l'Activité

TAC : Taxotère, Adriablastine, 5-Fluorouracile

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TTC : Toutes Taxes Comprises

UCD : Unité Commune de Dispensation

URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Chimiothérapies

PARTIE I
JUSTIFICATIONS DE L'ETUDE

1. RAPPELS SUR LE CANCER DU SEIN

1.1. Définition du cancer

Le terme cancer est défini comme une tumeur liée à la prolifération, à la fois anarchique et indéfinie, d'un clone cellulaire conduisant à la destruction du tissu originel et à l'extension locale et régionale.

1.2. Epidémiologie

Le cancer du sein est la pathologie tumorale la plus fréquente chez la femme occidentale et représente la première cause de décès féminin par cancer dans le monde.

L'incidence du cancer du sein a progressé régulièrement ces dernières années (+ 60% en 20 ans entre 1978 et 2000) (1). Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein invasif diagnostiqués chez les femmes est passé de 35316 en 1995, à 41845 en 2000. Une femme sur huit développera au cours de sa vie un cancer du sein (2), ce qui souligne l'importance de cette pathologie en terme de santé publique (3).

Le cancer du sein est également le cancer entraînant le plus de décès chez la femme en France. En 2000, il a représenté 37,5 % des cancers féminins et a été responsable de 11637 décès (dont 4354 femmes âgées de moins de 65 ans), soit 17,8 décès pour 100 000 habitants. Plus généralement, il représente 7,5% des décès par cancer et entraîne une mortalité prématurée importante. Le cancer du sein est à lui seul responsable de 4,7% des décès chez les femmes ménopausées (4-6).

1.3. Classification histologique des tumeurs du sein

La classification histologique des tumeurs du sein la plus utilisée est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiée en 1981 (7). (Cf tableau I)

Tableau I : Classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS (1981)

Tumeurs épithéliales bénignes	<ul style="list-style-type: none"> - Papillome intra-canaire - Adénome du mamelon - Adénome tubuleux - Adénome lactant - Autres
Tumeurs épithéliales malignes	<ul style="list-style-type: none"> - Non infiltrantes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinome intracanaire in situ (CCIS) ➤ Carcinome lobulaire in situ (CLIS) - Infiltrantes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinome canalaire infiltrant sans autre indication (SAI) ➤ Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaire prédominante ➤ Carcinome lobulaire infiltrant ➤ Carcinome mucineux (colloïde) ➤ Carcinome médullaire ➤ Carcinome papillaire ➤ Carcinome tubuleux ➤ Carcinome adénoïde kystique ➤ Carcinome sécrétant juvénile ➤ Carcinome apocrine ➤ Carcinome métaplasique : (de type épidermoïde à cellules fusiformes, chondroïde et osseux, mixte) ➤ Maladie de Paget du mamelon
Tumeurs épithéliales et conjonctives mixtes	<ul style="list-style-type: none"> - Fibroadénome - Tumeur phyllode - Carcinosarcome
Tumeurs diverses	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs des parties molles - Tumeurs cutanées - Tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes

Les carcinomes représentent 98% des tumeurs du sein et sont composés essentiellement d'adénocarcinomes. Les formes les plus fréquentes sont les carcinomes canaux infiltrants (75%) et les carcinomes lobulaires infiltrants (10%). Ils se distinguent par le point de départ histologique de la tumeur.

1.4. La classification TNM, pTNM

La classification TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) publiée par Pierre Denoix et adoptée par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) en 1953 est devenue la norme, régulièrement mise à jour pour la classification des tumeurs malignes par stade clinique et histologique.

Le système TNM est intéressant car il peut s'appliquer à toutes les localisations et détermine l'extension anatomique de la tumeur (8). (Cf tableau II)

- **La lettre T** détermine la taille de la tumeur primitive évaluée par l'examen clinique et l'imagerie
- **La lettre N** est associée à la présence ou non de localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (axillaire, mammaire interne ou sus claviculaire).
- **La lettre M** caractérise la présence ou non de métastases à distance de la tumeur primitive.

Dans le cas de tumeurs multiples dans le même sein, sera retenue la tumeur ayant la classification TNM la plus élevée.

Tableau II : Classification TNM des cancers du sein, 2003 (8)

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome in situ Carcinome canalaire in situ Carcinome lobulaire in situ Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T1	T \leq 2cm dans sa plus grande dimension T1mic : microinvasion \leq 0,1cm dans sa plus grande dimension

	<p>T1a : $0,1\text{cm} \leq T \leq 0,5\text{cm}$ dans sa plus grande dimension</p> <p>T1b : $0,5\text{cm} \leq T \leq 1\text{cm}$ dans sa plus grande dimension</p> <p>T1c : $1\text{cm} \leq T \leq 2\text{cm}$ dans sa plus grande dimension</p>
T2	$2\text{cm} \leq T \leq 5\text{cm}$ dans sa plus grande dimension
T3	$> 5\text{cm}$ dans sa plus grande dimension
T4	<p>Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)</p> <p>T4a : Extension à la paroi thoracique sans inclusion du muscle pectoral</p> <p>T4b : Œdème ou ulcération de la peau du sein ou nodule de perméation cutané localisé sur le même sein</p> <p>T4c : Association de T4a et T4b</p> <p>T4d : Carcinome inflammatoire</p>
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) métastatique(s) axillaire(s), homolatérale(s) mobile(s)
N2	<p>Adénopathies métastatiques axillaires homolatérales fixées entre elles ou indurées</p> <p>N2a : Adénopathies métastatiques axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure</p> <p>N2b : Adénopathies métastatiques mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes sans adénopathie axillaire clinique</p>
N3	<p>Adénopathies métastatiques sous-claviculaires homolatérales</p> <p>ou adénopathies métastatiques mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes sans adénopathies axillaires cliniquement décelables</p> <p>ou adénopathies métastatiques sus-claviculaires homolatérales avec ou sans adénopathies métastatiques axillaires ou adénopathies métastatiques mammaires internes</p> <p>N3a : Adénopathies métastatiques sous-claviculaires homolatérales avec adénopathies métastatiques axillaires</p> <p>N3b : Adénopathies métastatiques mammaires internes homolatérales avec adénopathies métastatiques axillaires</p> <p>N3c : Adénopathies métastatiques sus-claviculaires homolatérales</p>

Le système pTNM correspond à une classification histo-pathologique post-chirurgicale (Cf tableau III).

- **pT** détermine la taille de la tumeur, mais nécessite l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Les catégories pT correspondent aux catégories T
- **pN** détermine l'envahissement ganglionnaire par la tumeur et nécessite l'exérèse et l'examen des ganglions axillaires inférieurs de niveau I. Un minimum de six ganglions sera nécessaire pour affirmer un statut N-. La catégorie pN1 est divisée en sous-catégories selon la localisation et le nombre de ganglions envahis
- **pM** correspond aux catégories M cliniques

Tableau III : Classification pTNM des cancers du sein, 2003 (8)

pT	Tumeur primitive. Elle correspond à la classification T
pNx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
pN0	Pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée
pN1	Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement pN1mi : Micrométastase 0,2mm < mi < 2mm pN1a : Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires pN1b : Métastases atteignant les ganglions mammaires internes pN1c : Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes
pN2	Métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires ou mammaires internes sans atteinte des ganglions axillaires pN2a : Métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2mm) pN2b : Métastases atteignant les ganglions mammaires internes de façon cliniquement apparente sans atteinte métastatique des ganglions axillaires
pN3	Métastases atteignant au moins 10 ganglions axillaires pN3a : Atteinte métastatique ≥10 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2mm) ou métastases ganglionnaires infra-claviculaires

	<p>pN3b : Métastases cliniquement apparentes dans les ganglions mammaires internes homolatéraux avec présence d'au moins un ganglion axillaire positif ou métastases atteignant plus de trois ganglions axillaires et ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente</p> <p>pN3c : Métastases atteignant les ganglions supra-claviculaires homolatéraux</p>
--	---

Actuellement, la classification TNM ou pTNM définit des critères pronostiques de la rechute et de la survie.

1.5. Les facteurs pronostiques

La détermination des facteurs pronostiques est essentielle, car elle permet de recueillir les informations disponibles caractérisant la tumeur afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique possible. Ces facteurs pronostiques s'établissent au début de la maladie et sont associés à un taux de rechute et à un taux de mortalité.

Les principaux facteurs pronostiques du cancer du sein sont :

- la taille de la tumeur
- l'envahissement ganglionnaire
- le grade histologique Scarff-Bloom and Richardson (SBR) de la tumeur
- la présence ou l'absence des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone)
- la surexpression d'HER-2
- l'âge

1.6. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein primaire

Le traitement du cancer du sein a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Sa prise en charge thérapeutique est pluridisciplinaire : elle est à visée curative et fait intervenir un certain nombre de spécialités médicales : chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes et oncologues.

Plusieurs sociétés savantes, comme par exemple la conférence de consensus de Saint-Gallen a établi des arbres décisionnels pour le choix des différents traitements en fonction des situations cliniques et histologiques (9).

1.6.1. La chirurgie

L'exérèse chirurgicale constitue la phase essentielle du traitement du cancer du sein car elle permet de guérir la plupart des tumeurs. Elle est indiquée d'emblée pour les tumeurs localisées.

La chirurgie a plusieurs objectifs :

- ✓ Etablir un diagnostic histologique si ce dernier n'a pas été réalisé par biopsie préopératoire
- ✓ Assurer le contrôle loco-régional de la maladie cancéreuse
- ✓ Permettre l'établissement d'un pronostic et d'un projet thérapeutique.

Il existe plusieurs types de chirurgies :

- ✓ Chirurgie de la tumeur mammaire

Quelque soit la technique utilisée, la chirurgie au niveau du sein doit assurer le contrôle de la maladie par une résection emportant toute la tumeur. En fonction de la taille et de la localisation de la tumeur, ainsi que la taille du sein, la chirurgie sera conservatrice (tumorectomie) avec une marge suffisante au niveau de la zone saine, ou radicale (mastectomie).

- ✓ Chirurgie des aires ganglionnaires

La connaissance du statut ganglionnaire est indispensable pour établir le stade de la maladie, poser un pronostic et proposer un éventuel traitement adjuvant. Actuellement, il existe principalement deux techniques chirurgicales :

1) Le ganglion sentinelle

C'est le premier relais lymphatique susceptible d'être envahi par une métastase à partir d'une tumeur mammaire. Cette technique présente l'avantage d'éviter le curage axillaire si le ganglion sentinelle n'est pas envahi ce qui permet de réduire le risque de complications éventuelles.

2) Le curage ganglionnaire

Il est réalisé après la constatation d'un envahissement du ganglion sentinelle par la tumeur, ou d'emblée s'il existe une atteinte clinique (N1) des ganglions axillaires. Le curage ganglionnaire concerne les ganglions axillaires de niveau I et II avec un minimum de sept ganglions enlevés.

✓ Chirurgie reconstructrice

La reconstruction mammaire est un des éléments de la prise en charge du cancer du sein primitif. Elle peut être immédiate ou différée et utilise plusieurs techniques (prothèse rétro-musculaire, lambeau de grand dorsal, prothèse synthétique,...).

1.6.2. La radiothérapie

La radiothérapie vient compléter la chirurgie dans le traitement local du cancer du sein primaire. Elle permet de diminuer le risque de récurrence loco-régionale de l'ordre de 65% et augmente la survie des patientes (10). La radiothérapie est appliquée sur :

- ✓ La paroi thoracique si le traitement chirurgical a été radical
- ✓ La glande mammaire restante si la chirurgie a été conservatrice
- ✓ Les aires ganglionnaires sus claviculaires si les ganglions axillaires sont envahis.

1.6.3. Les traitements systémiques : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées

Le traitement systémique peut être néo-adjuvant ou adjuvant :

- ✓ **Le traitement néo-adjuvant** (essentiellement chimiothérapie néo-adjuvante) précède le traitement loco-régional et répond à deux objectifs :
 - 1) Réduire le volume de la tumeur initiale afin de faciliter la résection chirurgicale
 - 2) Identifier les tumeurs résistantes au traitement systémique

- ✓ **Le traitement adjuvant** fait suite au traitement loco-régional dans le but d'éliminer la maladie micro-métastatique résiduelle. L'objectif est de diminuer le risque de rechute et d'augmenter la survie globale.

1.6.3.1. L'hormonothérapie

La prédiction de la réponse à l'hormonothérapie est définie par la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) sur la tumeur primitive. Le but de l'hormonothérapie est de bloquer l'action des œstrogènes, facteur de croissance tumorale. Les deux principales thérapeutiques sont :

- **Les anti-œstrogènes** dont le chef de file est le tamoxifène. Il est indiqué chez les femmes non ménopausées. Le tamoxifène réduit le risque de rechute ainsi que le risque de cancer du sein controlatéral.
- **Les inhibiteurs de l'aromatase** dont les chefs de file sont l'anastrozole et le letrozole, sont indiqués chez les femmes ménopausées. Ils réduisent les risques de rechute.

L'hormonothérapie est indiquée chez les femmes ayant une tumeur hormonosensible et pendant une durée de 5ans (11).

1.6.3.2. La chimiothérapie

Longtemps la chimiothérapie a été réservée à la situation métastatique. Par la suite, ses indications ont été étendues à la situation adjuvante, chez les patientes à haut risque de rechute en se basant sur le concept de maladie générale et non plus localisée. La publication en 1992 d'une grande méta-analyse (12), actualisée en 1998 (13), a montré que la chimiothérapie apportait un bénéfice net de 7 à 11% sur la survie à 10 ans chez les femmes âgées de moins de 50 ans, et 2 à 3% chez les femmes âgées de 50 à 69 ans.

Actuellement la chimiothérapie adjuvante est indiquée chez la majorité des patientes. Les deux principales familles de cytotoxiques utilisés sont les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine) et les taxanes (paclitaxel et docetaxel). Ils sont le plus souvent associés au cyclophosphamide et au 5-fluorouracile.

1.6.3.3. Les thérapeutiques ciblées

Depuis 2005, les stratégies thérapeutiques du cancer du sein primaire ont été bouleversées pour les patientes surexprimant la protéine HER-2 (*Human Epidermal growth factor receptor 2*). Le trastuzumab, un anticorps monoclonal anti HER-2, est la première thérapeutique ciblée mise sur le marché dans le cancer du sein (14). Il agit spécifiquement sur le récepteur HER-2 en le bloquant.

Les patientes qui présentent une surexpression de HER-2 peuvent bénéficier d'un traitement à base de trastuzumab en association avec la chimiothérapie. La principale toxicité du trastuzumab est cardiaque. Elle est favorisée par les comorbidités cardiaques et les traitements cardiotoxiques de type anthracyclines.

2. LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

2.1. Définition

L'évolution métastatique est caractérisée par la capacité des cellules cancéreuses à migrer, à s'implanter dans un site distant de la tumeur primaire, puis à proliférer. Dans le cancer du sein, deux formes sont décrites classiquement :

- le cancer du sein métastatique **d'emblée** défini par la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire. Il représente 6 à 10% des cas de cancers du sein (15).
- le cancer du sein traité au stade primaire qui rechute sous forme métastatique. Le délai qui sépare la date de diagnostic initial et l'évolution métastatique est appelé **intervalle libre**.

Malgré les progrès du dépistage, du traitement loco-régional (chirurgie, radiothérapie) et du traitement néo-adjuvant/adjuvant systémique (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapeutiques ciblées), les récurrences métastatiques sont encore fréquentes. Le risque métastatique, faible pour les tumeurs de moins de 5 mm, croît proportionnellement avec la taille de la tumeur primaire et le nombre de ganglions loco-régionaux envahis (16).

Les principaux sites métastatiques

- le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytiques,
- l'appareil respiratoire sous la forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural,
- la peau,
- le foie,
- le cerveau et les méninges.

2.2. Epidémiologie du cancer du sein métastatique

D'une façon générale, on observe qu'environ 30% des cancers du sein deviennent métastatiques (17) et 6 à 10% des cancers du sein sont métastatiques d'emblée (15). La prévalence estimée du cancer du sein en situation métastatique en France est d'environ 44 000 (18). La médiane de survie des cancers du sein métastatique est de 2 à 3 ans (19).

2.3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein métastatique

Le cancer du sein métastatique est aujourd'hui une maladie incurable. Le traitement est à visée purement palliative. Cependant, les durées de survie des patientes sont très variables et dépendent à la fois des caractéristiques de la tumeur primaire et de la situation clinique au moment des métastases.

2.3.1. Facteurs cliniques

Ils correspondent à des caractéristiques de l'état clinique des patientes lors du diagnostic de la maladie métastatique. Ils comprennent l'âge, l'état clinique, le nombre et le site des métastases, l'intervalle libre, la chimiothérapie adjuvante ainsi que la réponse au traitement.

2.3.1.1. L'âge

L'âge n'est pas un facteur pronostique consensuel : certains auteurs décrivent une évolution plus rapidement péjorative chez les patientes les plus âgées ; néanmoins des formes plus agressives sont observées chez les patientes les plus jeunes (20, 21).

2.3.1.2. Etat clinique ou Performance Statut (PS)

L'état général d'une personne est souvent défini par le *Performance Status* (PS) dont les grades ont été établis par une société savante : l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Cette échelle est comprise entre 0, pour une personne très bien portante et 5, pour une personne décédée (22). Le PS est un facteur pronostique retrouvé dans la plupart des pathologies tumorales avancées et dans le cancer du sein métastatique en particulier (20) (23).

2.3.1.3. Nombres et sites métastatiques

Le nombre et le type de sites métastatiques ont un rôle prépondérant dans l'évolution de la maladie : plus le nombre de sites, de localisations au sein d'un même site ou de métastases augmente, plus le pronostic s'aggrave (24, 25).

Les localisations non viscérales telles que la peau, les parties molles et l'os ont un meilleur pronostic que les localisations viscérales (20), (26, 27). Les principales localisations viscérales sont le foie, les poumons et le cerveau (28).

2.3.1.4. Intervalle Libre

L'intervalle libre est défini comme le délai séparant la date de diagnostic de la tumeur primaire et la date d'apparition des métastases. Plus un intervalle libre est long, meilleur est le pronostic, indépendamment du type de métastase (cutanées, osseuses, viscérales) (21).

Un intervalle libre court (<6mois) peut traduire une résistance au traitement adjuvant et/ou une cinétique de prolifération rapide.

2.3.1.5. Chimiothérapie adjuvante

Un antécédent de chimiothérapie adjuvante est un facteur péjoratif retrouvé par plusieurs auteurs (25, 29). Il est associé à une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie lors de la

phase métastatique, suggérant l'existence préalable ou l'induction de mécanismes de résistance à la chimiothérapie.

2.3.1.6. Réponse au traitement de première ligne

Une réponse objective (partielle ou complète) à une chimiothérapie de première ligne est un facteur pronostique indépendant favorable (30). Une méta-analyse regroupant plus de 2 000 cas a montré que les patientes en réponse complète après une première ligne de chimiothérapie avaient une médiane de survie de 29 mois contre 14 mois pour les patientes non répondeuses (31).

2.3.2. Facteurs histologiques

Certaines caractéristiques histologiques de la tumeur primaire sont des facteurs pronostiques majeurs lors de la phase métastatique. Des informations telles que le statut des récepteurs hormonaux ou l'expression de l'oncogène HER-2 sont également des facteurs prédictifs de la réponse à des traitements spécifiques (32).

2.3.2.1. L'envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire loco-régional ainsi que le nombre de ganglions atteints initialement est corrélé avec un moins bon pronostic en phase métastatique (33, 34). Ce facteur pourrait traduire une agressivité tumorale plus importante.

2.3.2.2. Le grade histo-pronostique

Le grade histo-pronostique ou grade SBR est déterminé à partir de trois critères :

- Le degré de différenciation (aptitude à former des tubules)
- Le pléomorphisme nucléaire (anisocaryose)
- L'index mitotique (nombre de mitose par champ).

Le grade SBR permet de mesurer la prolifération tumorale, qui lorsqu'elle est élevée, est corrélée avec une survie globale plus courte (21).

2.3.2.3. Les récepteurs hormonaux

L'expression par la tumeur mammaire des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) est le principal facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie (35). La négativité de ces récepteurs a été décrite comme péjorative dans plusieurs séries (21, 33).

2.3.2.4. La surexpression de l'oncogène HER-2

La protéine *Human Epidermal growth factor Receptor protein 2* (HER-2) est une glycoprotéine membranaire présente à la surface des cellules cancéreuses mammaires. Elle appartient à la famille HER, qui est une sous-famille de récepteurs aux facteurs de croissances épidermiques (Erb-2), eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire. La surexpression de la protéine HER-2 est présente dans environ 25 à 30% des cancers du sein. Cette surexpression représente un facteur de mauvais pronostic au stade métastatique (36, 37), et un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'hormonothérapie (38).

La surexpression de HER-2 est un facteur prédictif de réponse à l'anticorps monoclonal anti-HER-2 : le trastuzumab (Herceptin[®]), ainsi qu'à l'inhibiteur des récepteurs couplés aux tyrosine-kinases qui cible HER-2 : le lapatinib (Tyverb[®]) (39). L'expression de cet oncogène serait également associée à un risque accru de métastases cérébrales (40).

2.4. Le traitement du cancer du sein métastatique

Si le traitement du cancer du sein primaire a un but curatif, au stade métastatique il a pour objectif d'allonger la survie des patientes et de réduire les symptômes liés à l'évolution (41). La médiane de survie varie entre 2 et 3 ans (42).

Définir des stratégies thérapeutiques pertinentes dans la prise en charge du cancer du sein métastatique constitue un enjeu important du fait de la multiplicité des situations, des possibilités thérapeutiques, et des coûts de traitements.

2.4.1. La chirurgie

Quand on parle de chirurgie dans le cancer du sein métastatique, il y a plusieurs aspects à considérer. Pour les cancers du sein d'emblée métastatiques, certaines études rétrospectives ont montré un bénéfice au niveau de la survie globale avec un gain estimé à 40% quand on

résèque la tumeur primitive (43, 44). La chirurgie peut-être également indiquée pour les métastases ganglionnaires s'il n'y a pas d'autres sites métastatiques.

La chirurgie des métastases viscérales (foie, poumon, cerveau) est rarement indiquée hormis lorsqu'il s'agit de métastases cérébrales uniques et résécables. Concernant les métastases osseuses, certaines indications chirurgicales sont validées : la douleur, le risque fracturaire et le risque neurologique (compression de la moelle osseuse). Toutes ces approches chirurgicales en phase métastatique nécessitent une étroite collaboration entre chirurgiens et oncologues.

2.4.2. La radiothérapie

La radiothérapie dans le cancer du sein métastatique est essentiellement à visée palliative. Elle est utilisée à des fins antalgiques pour les métastases osseuses (45), et constitue un traitement de choix des métastases cérébrales afin de contrôler les symptômes de type hypertension intracrânienne (46). Elle peut être également indiquée pour le contrôle local de la maladie mammaire.

2.4.3. Les traitements systémiques : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées

Toutes les patientes présentant un cancer du sein métastatique peuvent bénéficier d'un traitement systémique (hormonothérapie et/ou chimiothérapie et/ou thérapeutique ciblée). Le choix entre l'hormonothérapie et la chimiothérapie se fait en fonction de divers facteurs dont l'âge de la patiente, l'intervalle libre, la présence ou non de récepteurs hormonaux et la localisation des métastases.

2.4.3.1. L'hormonothérapie

Elle est indiquée chez les patientes dont les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux et qui ont des métastases ne mettant pas en jeu le pronostic vital. On dispose de plusieurs classes thérapeutiques d'hormonothérapie :

- **La suppression ovarienne temporaire ou définitive** est la première arme thérapeutique hormonale à utiliser chez une patiente pré-ménopausée. Elle est le plus souvent temporaire avec l'administration des analogues de LH-RH et

peut-être définitive par ovariectomie. Seule, elle permet d'obtenir 33% de réponse. Néanmoins, elle est généralement associée au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, ce qui permet d'obtenir 42% de réponse en première ligne métastatique (47, 48).

- **Les anti-oestrogènes** : le chef de file est le tamoxifène (Novaldex[®], Kessar[®], Tamofène[®]). Ils sont indiqués en première ligne chez les femmes pré ménopausées avec un taux de réponse de l'ordre de 30% (11). Sa tolérance est correcte. Les principaux effets indésirables sont le risque thromboembolique et les bouffées de chaleur.
- **les inhibiteurs de l'aromatase (IA)** de troisième génération: il existe deux sous-classes, les IA non stéroïdiens tels que l'anastrozole (Arimidex[®]) et le letrozole (Femara[®]) ; et les IA stéroïdiens tels que le formestane (Lentaron[®]) ou exémostane (Aromasine[®]). Tous les IA bloquent l'aromatase, enzyme responsable de la formation des œstrogènes, dans les tissus périphériques, à partir des androgènes surrénaliens. Ils sont supérieurs aux autres hormonothérapies en termes de survie globale et de survie sans rechute chez les femmes ménopausées, avec une moindre toxicité (49).
- **Les progestatifs** : l'acétate de mégestol (Megace[®]) et la médroxiprogesterone (Farlutal[®]) sont les deux principaux produits. Ils agissent en bloquant l'axe hypophyso-ovarien et surrénalien. Il n'ont pas permis d'améliorer la survie lors des différentes études et ne sont donc pas utilisés dans le traitement adjuvant, mais réservés aux stades métastatiques en troisième ligne d'hormonothérapie (11).

2.4.3.2. La chimiothérapie

Il n'y a pas de standardisation de la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique. La plupart des cytotoxiques utilisés en oncologie sont actifs dans cette maladie. Néanmoins, les deux classes majeures sont les anthracyclines et les taxanes (50).

Les recommandations édictées pour la prise en charge du cancer du sein métastatique visent essentiellement à établir une liste des molécules disponibles et de traitements possibles. Plusieurs sociétés savantes ont essayé d'établir des attitudes consensuelles basées sur différents critères tels que l'intervalle libre, la localisation métastatique, l'expression des récepteurs hormonaux et le statut HER-2 (51).

2.4.3.2.1. Les anthracyclines

Les anthracyclines constituent des drogues de référence dans le cancer du sein métastatique depuis plus de trente ans. Elles ont un double mécanisme d'action : elles peuvent s'intercaler entre les deux bras d'ADN et inhiber la topo-isomérase II, entraînant ainsi une inhibition de la croissance cellulaire tumorale. La première molécule commercialisée a été la doxorubicine (Adriblastine[®]) puis ultérieurement l'épirubicine (Farmorubicine[®]) qui a montré une efficacité comparable mais une moindre toxicité cardiaque (52).

En monochimiothérapie, les anthracyclines obtiennent des taux de réponse de l'ordre de 30 à 40% (53). Les associations les plus prescrites sont les schémas FAC (5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide) et FEC (5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide) ainsi que récemment l'association anthracyclines-taxanes.

Les principales toxicités des anthracyclines sont hématologiques, digestives, capillaires et cardiaques. La toxicité cardiaque de cette classe thérapeutique est très spécifique et est cumulative. Les doses cumulées doivent être inférieures à 550 mg/m² pour la doxorubicine et 900 mg/m² pour l'épirubicine (54).

Pour diminuer le risque de cardiotoxicité, des formes liposomales encapsulées de doxorubicine ont été développées (55). Le Myocet[®] est une forme de doxorubicine liposomale non pégylée et le Caelyx[®] une forme de doxorubicine liposomale pégylée, c'est-à-dire couplée à des molécules de polyéthylène glycol. Le Caelyx[®] a le principal avantage de ne pas entraîner d'alopécie dans 80% des cas mais par contre peut provoquer un syndrome mains-pieds chez la moitié des patientes (56).

Les formes liposomales de doxorubicine ont une efficacité comparable à la doxorubicine en première ligne avec un taux de réponse objective à 33%, contre 38% pour la doxorubicine (56). Elles sont le plus souvent prescrites en monothérapie.

La toxicité cardiaque des anthracyclines empêche leur association avec le trastuzumab chez les patientes surexprimant HER-2 malgré des taux de réponse importants à 56% dont 8% de rémission complète (57).

2.4.3.2.2. Les taxanes

Les taxanes ont été développés dans les années quatre-vingt-dix et se sont rapidement imposés comme des médicaments de référence. Il s'agit de molécules extraites de différentes variétés d'If. Ils stabilisent le fuseau mitotique en se fixant sur les microtubules et inhibent ainsi leur dépolymérisation, ce qui entraîne la mort des cellules tumorales. Deux molécules sont

actuellement disponibles : le paclitaxel (Taxol[®]) et le docetaxel (Taxotere[®]). En monochimiothérapie, les taux de réponse vont de 30 à 60% suivant les études (58). Ils peuvent être administrés selon un schéma hebdomadaire ou toutes les 3 semaines.

Le docetaxel a montré un léger bénéfice en termes de taux de réponse et de survie sans progression par rapport à la doxorubicine (59) et au paclitaxel (60), mais il n'a pas amélioré la survie globale. Le paclitaxel semble avoir une plus grande efficacité en administration hebdomadaire plutôt que toutes les 3 semaines (61).

La combinaison associant anthracyclines et taxanes en première ligne métastatique est supérieure en termes de taux de réponse (59% vs 47%) et de survie sans progression comparée à l'association anthracyclines et cyclophosphamide (62), mais il n'existe pas d'amélioration de la survie globale.

Les principales toxicités sont hématologiques pour le docetaxel et neurologique (neuropathie périphérique) pour le paclitaxel. Les taxanes sont également très allergisants, nécessitant une prémédication par des corticoïdes. Actuellement de nouveaux taxanes sont en cours de développement clinique.

2.4.3.2.3. Les antimétabolites

Les antimétabolites utilisés dans le cancer du sein métastatique sont principalement le 5-fluorouracile (5-FU) et le methotrexate. Ils agissent en bloquant la synthèse de l'ADN. Jusqu'aux années 2000, les antimétabolites avaient une place secondaire dans le traitement du cancer du sein métastatique. Ils permettent des taux de réponse de 26 à 34% en monochimiothérapie et sont souvent utilisés en association avec les anthracyclines (63).

La capecitabine (Xeloda[®]) a été commercialisée en 2002. Il s'agit d'un précurseur du 5-FU métabolisé par le foie puis par les tissus sains en 5-FU. Son schéma d'administration est de 1250mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours sur 21. Le Xeloda[®] est indiqué dans le cancer du sein métastatique après échec des anthracyclines et des taxanes. Le taux de réponse à la capecitabine en monochimiothérapie est de l'ordre 15 à 30% (64, 65). Elle peut-être également associée au docetaxel en première ligne de chimiothérapie avec un bénéfice significatif en terme de survie globale et survie sans progression (66) par rapport au docetaxel seul. Le principal avantage de la capecitabine est son administration par voie orale, ce qui évite aux patientes des hospitalisations récurrentes et améliore leur qualité de vie. Les toxicités sont essentiellement hématologiques, digestives (diarrhées) et cutanées (syndrome pieds-mains).

Un autre antimétabolite, la gemcitabine (Gemzar[®]), peut-être utilisée dans le cancer du sein métastatique. C'est un analogue nucléosidique qui entraîne une diminution de la synthèse d'ADN et conduit à une apoptose cellulaire. Son efficacité dans le cancer du sein métastatique est limitée avec des taux de réponse entre 14 et 37% (67). La gemcitabine peut-être administrée en première ligne de chimiothérapie en association avec les taxanes. Son principal avantage est sa bonne tolérance hématologique (68).

2.4.3.2.4. Les vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes interfèrent avec l'assemblage des tubulines empêchant ainsi la cellule cancéreuse de se multiplier. Un de leurs dérivés, la vinorelbine (Navelbine[®]) a une activité significative dans le cancer du sein métastatique. En monochimiothérapie et en première ligne, elle permet d'obtenir des taux de réponse de 35 à 50% (69). Elle est administrée selon un rythme hebdomadaire. Les toxicités limitantes sont principalement de type hématologique et neurologique (neuropathie périphérique).

2.4.3.2.5. Autres chimiothérapies

D'autres chimiothérapies peuvent être utilisées dans le cancer du sein métastatique mais la plupart du temps, elles sont administrées au-delà de la 3^{ème} ligne de traitement après les anthracyclines, les taxanes et la capecitabine. Il s'agit le plus souvent d'anciennes drogues ayant montré une activité dans le cancer du sein métastatique. Le taux de réponse dépasse rarement 10% (70). Ces chimiothérapies peuvent être administrées en monothérapie ou en association. On note parmi ces drogues le methotrexate, le cyclophosphamide, la mitomycine, la novantrone, la bléomycine et l'étoposide.

2.4.3.3. Les thérapeutiques ciblées

L'avènement des thérapeutiques ciblées a modifié le pronostic des cancers du sein métastatiques surexprimant la protéine HER-2 dont le traitement de référence aujourd'hui est l'association taxanes-trastuzumab. Le trastuzumab (Herceptin[®]) agit en bloquant la protéine HER-2 et en activant l'immunité anti-tumorale par le mécanisme *antibody-dependent cell cytotoxicity* (ADCC) (71). En monothérapie, le trastuzumab donne un taux de réponse de l'ordre de 10% (72, 73). En association à un taxane, il permet d'obtenir une réponse globale

de 61% et augmente également la survie sans progression ainsi que la survie sans rechute de manière significative (57, 74). On rappelle que le trastuzumab ne peut pas être associé aux anthracyclines du fait de sa toxicité cardiaque (57).

En juillet 2008, une nouvelle thérapie ciblée bloquant l'oncogène HER-2 a obtenu son AMM : le lapatinib (Tyverb[®]) (75). Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs couplés aux tyrosine-kinases (ITK) qui a montré son efficacité en deuxième ligne métastatique en association avec la capecitabine chez les patientes qui surexpriment HER-2 (75). Sa toxicité est principalement cardiaque et hépatique.

Enfin, des thérapeutiques ciblées qui bloquent l'angiogenèse, c'est-à-dire la vascularisation tumorale, ont montré leur efficacité. Le bevacizumab (Avastin[®]) est un anticorps monoclonal qui bloque le *Vascular endothelial growth factor* (VEGF). Il est actuellement indiqué en première ligne de traitement en association avec le paclitaxel. Le taux de réponse objective obtenu est de 36%. Un doublement de la survie sans progression est également observé sans amélioration de la survie globale (76). Les principaux effets indésirables du bevacizumab sont les accidents thrombo-emboliques, les accidents hémorragiques et l'hypertension artérielle. D'autres anti-angiogéniques sont en cours de développement tels que le sunitinib (77) et le sorafenib (78).

2.4.3.4. Chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques

La chimiothérapie à hautes doses (CHD) repose sur le concept d'intensité de doses. Plusieurs essais randomisés ont été menés dans les années 1990, la plupart ont été publiés (79, 80). A ce jour, il n'a pas été démontré la supériorité de la CHD par rapport à une chimiothérapie à doses conventionnelles en situation métastatique. On ne peut donc pas proposer une intensification thérapeutique hors essai clinique.

2.4.4. Soins oncologiques de support

Les traitements complémentaires, ou soins oncologiques de support, sont multiples et permettent d'améliorer la qualité de vie des patients :

- les antalgiques de palier OMS un à trois,
- les psychotropes utilisés pour contrôler les douleurs neuropathiques,

- les biphosphonates en cas d'atteinte osseuse permettent de diminuer les risques d'hypercalcémie et d'événements osseux,
- les corticoïdes, indiqués en cas de compression médullaire, de signes d'hypertension intracrânienne ou d'occlusion intestinale par carcinose péritonéale.

Les facteurs de croissance érythropoïétiques peuvent être prescrits en cas d'anémie afin de réduire les besoins transfusionnels mais n'ont pas d'effet direct sur l'asthénie.

Enfin, une prise en charge psychiatrique et psychologique des patientes en situation métastatique s'avère souvent nécessaire du fait de la fréquence des troubles anxieux et dépressifs.

2.5. Coût de la chimiothérapie

Le coût de la prise en charge du cancer comprend entre autres les honoraires des médecins et des auxiliaires médicaux, les dépenses de pharmacie, de biologie et d'hospitalisation. Ce coût est très variable d'un pays à un autre du fait d'une prise en charge différente des soins, ce qui rend difficile la comparaison des études publiées dans la littérature.

En France comme dans bon nombre de pays industrialisés, il existe une forte augmentation des dépenses liées à la prise en charge du cancer depuis la fin des années 1980 avec une accélération de celle-ci durant les années 90 jusqu'à nos jours. (81). Cette augmentation est due à plusieurs facteurs :

- ❖ A l'augmentation du nombre de patients traités liée à :
 - l'augmentation de l'incidence et la prévalence du cancer
 - l'évolution des prescriptions avec l'extension des indications de la chimiothérapie en situation adjuvante et métastatique
- ❖ A l'augmentation des coûts d'achat des nouveaux médicaments mis sur le marché :

Elle a pour conséquence une croissance des dépenses des médicaments anticancéreux qui ont représenté pour l'assurance maladie 1,5 milliard d'euros soit 1,4% des dépenses totales de santé en 2002 (82).

Les médicaments anticancéreux sont disponibles soit par l'intermédiaire des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), soit par les officines de ville et la prise en charge du coût de ces traitements par l'assurance maladie est multiple et dépend du statut du médicament (médicaments T2A, hors T2A, ...).

2.5.1. Marché hospitalier

Le médicament est un poste à croissance rapide dans le budget hospitalier et cela est particulièrement marqué pour les médicaments anticancéreux. Leur croissance moyenne annuelle est estimée à 23% (83). La classe L « antinéoplasiques et immunomodulateurs » dans la classification ATC apparaît au premier rang des classes les plus vendues en valeur sur le marché hospitalier en 2006 et a représenté 25% du marché (1 308 millions €) (81), contre 20,5% en 2000 (363 millions €) et seulement 10% en 1998 (251 millions €) (82). En 2006, les deux premiers chiffres d'affaire de médicament hospitalier correspondent à l'Herceptin[®] et au Taxotere[®] (83).

2.5.2. Marché officinal

Bien que le marché officinal représente une part modeste, il a beaucoup évolué ces dernières années notamment avec la sortie de la réserve hospitalière de certains médicaments anticancéreux. En effet, en 2000 les antinéoplasiques représentait 0,11% du chiffre d'affaire total des médicaments vendus en officine de ville soit environ 16 millions d'euros (82). En 2005, ce pourcentage atteignait 0,3% des ventes officinales ce qui représente 165 millions d'euros (81).

La forte croissance de la classe L01 « antinéoplasiques et immunomodulateurs » est notamment due à la sortie de la réserve hospitalière du Glivec[®] destiné au traitement des leucémies myéloïdes chroniques et aux tumeurs stromales, ainsi qu'au Xeloda[®]. Cette tendance s'accroît avec notamment la sortie de la réserve hospitalière du Nexavar[®] et du Sutent[®] indiqués dans le cancer du rein.

2.5.3. Prise en charge des chimiothérapies par l'assurance maladie

L'augmentation des coûts des antinéoplasiques pose avec acuité la question du financement de ces traitements. Depuis 2004, avec la mise en place d'un nouveau mode de financement

basé sur l'activité des établissements de santé, le mode de prise en charge des médicaments anticancéreux a évolué et varie d'un médicament à l'autre. Ainsi la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments peut se faire par l'intermédiaire des forfaits d'hospitalisations, par le remboursement en sus des forfaits (médicaments inscrits sur la liste T2A), par les rétrocessions hospitalières ou encore par les ventes en officine de ville.

2.5.3.1. Chimiothérapies incluses dans le forfait d'hospitalisation

Certaines chimiothérapies sont incluses dans le forfait d'hospitalisation. Leur remboursement à l'établissement de santé par l'assurance maladie est de type indirect par l'intermédiaire de forfaits des Groupes Homogène de Séjour (GHS) auxquels les patients sont rattachés. Ces chimiothérapies correspondent à des molécules peu coûteuses, commercialisées avant 1995. Par exemple, pour une patiente traitée par de la doxorubicine en hospitalisation de jour (HDJ), le coût de ce médicament est inclus dans le forfait HDJ, qui sera remboursé par l'assurance maladie à l'établissement de santé à hauteur d'environ 450 euros.

La liste des médicaments inclus dans le GHS et utilisés dans le cancer du sein métastatique est présentée dans le tableau IV.

Tableau IV : Liste des principaux médicaments inclus dans le GHS et indiqués dans le cancer du sein métastatique

Libellé de la spécialité	Dénomination Commune Internationale	Prix CRLCC 2008 estimés en milligramme
Adriamicine [®]	Doxorubicine	0,163 €
Ametycine [®]	Mitomycine	3,471 €
Carboplatine [®]	Carboplatine	0,0363 €
Cispaltine [®]	Cisplatine	0,0679 €
Endoxan [®]	Cyclophosphamide	0,0127 €
Fluorouracile [®]	5-Fluorouracile	0,000774 €
Holoxan [®]	Ifosfamide	0,0315 €
Methotrexate [®]	Methotrexate	0,00651 €
Novantrone [®]	Mitoxantrone	9,72 €

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer.

2.5.3.2. Chimiothérapies inscrites sur la liste T2A

Certains médicaments, dits très onéreux, dépassent à eux seuls le prix de remboursement du GHS. Ils ont donc été inscrits sur une liste dite hors GHS dite « liste T2A » publiée dans le Journal Officiel de la République Française. Ils sont facturables par les établissements en plus du tarif du GHS. Le remboursement de ces médicaments est fixé sur la base d'un tarif de responsabilité correspondant à un prix de vente fixé au niveau national entre les industriels et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Ce mode de financement permet à tous les patients un accès à ces médicaments et ceci quelque soit l'établissement où ils sont traités. Depuis 2007, tous les établissements de santé sont tenus de facturer, nominativement pour chaque patient, en Unité Commune de Dispensation (UCD) ou en fraction d'UCD, toutes les spécialités inscrites sur la liste T2A.

La liste des médicaments T2A utilisés dans le cancer du sein métastatique est présentée dans le tableau V.

Tableau V : Liste des médicaments T2A utilisés dans le cancer du sein métastatique

Libellé de la spécialité	Dénomination Commune Internationale	Prix CRLCC 2008 estimés en milligramme
Avastin [®]	Bevacizumab	3,269 €
Caelyx [®]	Doxorubicine liposomale	22,105 €
Farmorubicine [®]	Epirubicine	1,882 €
Gemzar [®]	Gemcitabine	0,204 €
Herceptin [®]	Trastuzumab	4,346 €
Myocet [®]	Doxorubicine liposomale	12,3 €
Navelbine [®]	Vinorelbine	2,948 €
Navelbine [®] capsule	Vinorelbine	4,37 €
Taxol [®]	Paclitaxel	2,17 €
Taxotere [®]	Docetaxel	8,75 €

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer.

2.5.3.3. Chimiothérapies rétrocédées par une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

Certains médicaments de chimiothérapie inscrits sur une liste prévue par l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique appelée liste de rétrocession¹ peuvent être vendus au public par un établissement de santé selon certaines conditions. Ils sont délivrés par les établissements hospitaliers afin d'être administrés par une infirmière au domicile du patient. La marge d'intéressement pour les établissements de santé a beaucoup évolué au cours du temps. Ainsi, jusqu'en 2005 le prix facturé à l'assurance maladie était celui du médicament majoré de 15% de sa valeur et aujourd'hui le coût de cette marge n'est plus que de 28 euros par médicament, quel que soit le prix du médicament.

2.5.3.4. Chimiothérapies dispensées en officines de ville

Ces chimiothérapies sont prises en charge à 100% par l'assurance maladie, leur prix est fixé par le CEPS. Ce sont des médicaments à prescription restreinte, ils doivent être prescrits par un médecin ayant un Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) ou un Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire (DESC) en oncologie, sur une ordonnance d'affection longue durée.

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.1. Justification de l'étude

Dans le cancer du sein métastatique, plusieurs études rétrospectives ont montré une amélioration modérée mais significative de la survie globale des patientes au cours des vingt dernières années. Cette amélioration est due à l'extension de l'arsenal thérapeutique avec la commercialisation de nouvelles molécules d'hormonothérapie, de chimiothérapie ainsi que les thérapeutiques ciblées.

La chimiothérapie est essentiellement palliative et a pour but principal une amélioration de la qualité de vie des patientes. L'arrivée de nouvelles molécules de chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique débute au milieu des années 1990 avec l'AMM du Taxol[®]. Depuis cette date un grand nombre de médicaments ont eu leur AMM dans cette indication. La plupart de ces médicaments ont montré un gain modeste mais significatif de la survie sans

¹ La rétrocession correspond à la vente au public de médicaments par l'établissement de santé.

progression mais peu d'études ont montré un gain significatif de la survie globale. C'est le cas par exemple du bevacizumab associé au paclitaxel qui a obtenu son AMM dans le cancer du sein métastatique en mars 2007 et qui a permis un doublement de la survie sans progression mais n'a pas amélioré la survie globale. Parallèlement, nous assistons à une « explosion » des coûts des médicaments anticancéreux. Ainsi le coût d'une cure de chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique peut varier d'un facteur 1 à 100 en fonction des médicaments prescrits.

Depuis plus d'une dizaine d'années, il existe en France comme dans tous les pays développés, une politique de maîtrise des dépenses de santé. Le cancer du sein étant le plus fréquent chez la femme, toute modification d'une stratégie thérapeutique dans cette pathologie peut avoir un impact financier important.

3.2. Objectifs de l'étude

3.2.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de comparer la survie globale de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, traitées par chimiothérapie au cours de deux périodes : 1994-1998 et 2003-2006.

Ces deux périodes ont été choisies afin de refléter les impacts clinique et économique de l'arrivée des molécules onéreuses innovantes. En effet, la période 1994-1998 correspond à une époque où ces médicaments obtenaient leurs premières AMM (AMM du paclitaxel en 1994 et 1998 pour le docetaxel). Il s'agit donc d'une période où les molécules innovantes seront peu utilisées au cours de la phase initiale de la maladie métastatique. En revanche, la période 2003-2006 correspond à l'utilisation en routine de toute la classe de ces médicaments.

3.2.2. Objectifs secondaires

Le premier objectif secondaire est l'analyse des facteurs pronostiques de la survie globale et la survie sans progression de la cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Le deuxième objectif secondaire est l'étude des différentes caractéristiques des Lignes De Traitement (LDT) de chimiothérapie (durée de la LDT, nombre de LDT par patientes, composition et coût des LDT).

PARTIE II

MATERIELS ET METHODES

1. CHOIX DU SITE DE L'ETUDE

L'étude a été menée au Centre Léon Bérard (CLB), établissement privé participant au service public hospitalier, membre de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Le choix du CLB est fondé à la fois sur ses capacités à fournir un nombre suffisant de patientes pour l'étude et également sur l'efficacité de son système d'information totalement informatisé depuis plus de 15 ans.

1.1. File active de patientes atteintes de cancer du sein au CLB

Le premier critère justifiant le choix du CLB pour cette étude est que cet établissement est le centre anticancéreux régional de la région Rhône-Alpes. Sa file active de patientes prises en charge pour un cancer du sein est importante, et croît parallèlement à l'incidence de la maladie. Ainsi, elle était de 808 patientes en 1997 et de 1172 patientes en 2003.

1.2. Outils informatiques

Le second critère justifiant le choix du CLB est le développement d'un système d'information informatisé depuis 1993. Il est accessible à tous les utilisateurs à l'aide d'un code d'accès nominatif. Le système d'information est ainsi composé :

- d'un Dossier Patient Informatisé (DPI)
- d'un logiciel de prescription des chimiothérapies
- d'un logiciel de rétrocession

1.2.1. Le dossier patient informatisé

Le dossier patient informatisé (DPI) est la partie centrale du système d'information. Il permet un accès aux informations médicales et administratives relatives au patient qui sont classées par ordre chronologique. Ce dossier comporte :

- Les renseignements administratifs (date de naissance, adresse, emploi, coordonnées des médecins traitants, ...)
- Les comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation

- Les résultats biologiques (bilans hématologiques, biochimiques,....)
- Les comptes-rendus d'examens (scanner, scintigraphie, échographie, ...)
- Les comptes-rendus anatomopathologiques (de la tumeur initiale ou des prélèvements métastatiques)
- Les comptes-rendus des cures de chimiothérapie administrées (date, dose, produit,...)
- Les renseignements concernant une éventuelle inclusion dans un essai thérapeutique.

1.2.2. Le logiciel de prescription des chimiothérapies

Le circuit du médicament concernant les chimiothérapies est entièrement informatisé au sein de l'établissement (prescription, préparation et administration). Le système informatique utilisé fonctionne en réseau. Les utilisateurs ont un accès, à l'aide de leur code personnel, à des fonctionnalités propres à leurs activités. Ainsi, seul le personnel pharmaceutique peut accéder à la partie « préparation de chimiothérapie », permettant d'éditer par exemple des fiches de travail et des étiquettes nominatives pour chaque chimiothérapie à fabriquer.

1.2.3. Le logiciel de rétrocession

Certaines chimiothérapies peuvent être administrées à l'extérieur du CLB dans le cadre des réseaux de soins à domicile (SAD). Ces chimiothérapies sont alors rétrocédées par la pharmacie du CLB. Toutes les dispensations des médicaments rétrocédés sont gérées informatiquement par la pharmacie à partir d'un logiciel nommé « Cegid® ». La base de données des consommations pondérales concernant ces données de rétrocessions est ainsi obtenue à l'aide de la consultation de ce logiciel.

2. CONSTITUTION DES GROUPES DE PATIENTES ET SUIVI DE L'ETUDE

La prise en charge du cancer du sein métastatique a évolué au cours du temps. Elle a été marquée par l'arrivée des taxanes au milieu des années 90, et plus récemment avec les thérapeutiques ciblées. Ces nouveaux médicaments se caractérisent notamment par une augmentation exponentielle de leur prix par rapport aux anciens médicaments. Nous avons donc choisi de comparer les traitements de chimiothérapie de manière rétrospective, sur deux

périodes c'est à dire avant et après l'arrivée des nouvelles thérapeutiques (taxanes, thérapeutiques ciblées,...).

Pour cela nous avons constitué une cohorte de 301 patientes réparties en 2 groupes selon la date de leur première ligne de chimiothérapie :

- **Le groupe 1 (G1)** : Ce groupe est composé de femmes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et ayant reçu leur première ligne de chimiothérapie **entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 1998** c'est à dire avant l'utilisation en routine des taxanes et des nouvelles thérapeutiques.
- **le groupe 2 (G2)** : Ce groupe est composé de femmes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et ayant reçu leur première ligne de chimiothérapie entre le **1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2006** c'est à dire depuis l'utilisation des taxanes et des thérapeutiques ciblées en routine.

Pour toutes les patientes, la durée de suivi a été réalisée sur une période de 15 ans entre 1994 et 2008 et la dernière mise à jour des données a été effectuée le 30 avril 2008.

3. SELECTION DES PATIENTES

Afin de réaliser la sélection des patientes, nous avons demandé au Département d'Information Médicale (DIM) de nous fournir la liste des patientes ayant consulté au Centre Léon Bérard pour une pathologie mammaire. Cette liste incluait toutes les femmes suivies pour un cancer du sein. A partir de cette liste, nous avons consulté les dossiers des patientes afin d'en extraire celles qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude.

3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de notre étude sont les suivants :

- Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée ou en rechute après un cancer du sein primaire

- Patientes traitées par chimiothérapie au Centre Léon Bérard ou à l'extérieur de l'établissement à condition de disposer de la date de diagnostic du cancer primaire, de la date de l'évolution métastatique et de toutes les LDT de chimiothérapies avec les dates de début, les dates de fin de traitement, les dates de progression et les doses de chimiothérapie reçues
- Périodes d'inclusion
 - pour le groupe 1 : Patientes ayant reçu leur première ligne de chimiothérapie entre le **01/01/1994 et 31/12/1998**
 - pour le groupe 2 : patientes ayant reçu leur première ligne de chimiothérapie entre le **01/01/2003 et le 31/12/2006**

3.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de notre étude sont les suivants :

- Patientes ayant reçu tout leur traitement ou une partie en dehors du CLB, car ces conditions ne permettant pas d'obtenir toutes les informations requises pour l'étude
- Patientes ayant reçu leur première ligne de chimiothérapie entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2002, ou avant le 1^{er} janvier 1994.
- Les hommes atteints d'un cancer du sein
- Patientes atteintes de plusieurs pathologies cancéreuses.

4. DEFINITION D'UNE LIGNE DE TRAITEMENT (LDT)

L'étude se base sur les durées et les doses de chimiothérapies administrées en fonction de l'évolution de la maladie métastatique de chaque patiente exprimée en Lignes De Traitement (LDT).

Le terme LDT correspond à un traitement pour un stade de la maladie. En situation métastatique, une patiente change de LDT à chaque poussée évolutive de sa maladie. Chaque LDT débute le premier jour de traitement et se termine le jour de la progression. La progression peut-être clinique (établie par l'oncologue lors de sa consultation) ou radiologique

(scintigraphie, scanner, échographie, ...). Elle peut-être également confirmée par un examen anatomopathologique de la biopsie d'une nouvelle métastase.

Les LDT sont exprimées en Lignes Métastatiques (LM) appelées « 1^{ère} LM », « 2^{ème} LM » jusqu'à la nième ligne métastatique. Il existe également des lignes d'hormonothérapie qui sont généralement administrées avant les lignes de chimiothérapie. Dans notre étude, nous nous intéressons uniquement aux lignes de chimiothérapie. Les LDT de chimiothérapie sont composées de protocoles de chimiothérapie incluant un ou plusieurs cytotoxiques.

5. CONSTITUTION DES DIFFERENTES BASES DE DONNEES

Afin de répondre aux objectifs de notre étude, il a été nécessaire de constituer plusieurs bases de données. Toutes les données ont été recueillies à l'aide du système d'information du CLB. Nous avons établi une fiche de recueil (annexe 1) sur laquelle nous avons noté les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans notre étude. Les données ont été saisies sous forme anonyme dans une base de données relationnelle (ACCESS).

Deux bases de données ont été nécessaires :

- Base de données cliniques
- Base de données sur les lignes de chimiothérapie

5.1. Base de données cliniques

Les facteurs pronostiques du cancer sein métastatique ont été déterminés grâce à la base de données cliniques. Elle sera composée des informations administratives, des caractéristiques au diagnostic du cancer primaire, des caractéristiques d'un éventuel traitement adjuvant ainsi que des caractéristiques de la rechute métastatique.

➤ Informations administratives

- Numéro de dossier de la patiente, les trois premières lettres du nom et du prénom, date de naissance, date de dernières nouvelles, date et cause du décès.

➤ **Caractéristiques tumorales au diagnostic du cancer primaire**

- Date de diagnostic du cancer du sein primaire qui correspond à la date de la chirurgie ou de la biopsie
- Taille de la tumeur (en millimètre)
- Grade histo-pronostique de la tumeur (SBR)
- L'envahissement ganglionnaire (N±)
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP)
- Surexpression d'HER-2
- Statut métastatique d'emblée ou non

➤ **Caractéristiques du traitement adjuvant**

- Le fait de recevoir de la radiothérapie durant phase adjuvante
- Le fait de recevoir de l'hormonothérapie durant la phase adjuvante
- Le fait de recevoir de la chimiothérapie durant la phase adjuvante, et si celle-ci a comporté des anthracyclines et/ou des taxanes.

➤ **Caractéristiques de la récurrence métastatique**

- Date de la récurrence, c'est-à-dire la date du premier examen permettant de mettre en évidence des localisations secondaires, soit par imagerie, soit par examen anatomopathologique à la suite d'une ponction
- Intervalle libre
- Site(s) métastatique(s) à la date de la rechute métastatique
- Etat général de la patiente à la date du diagnostic métastatique évalué par le PS
- Date des dernières nouvelles
- Etat de la patiente aux dernières nouvelles (maladie stable, en réponse partielle, en réponse complète, en progression ou patiente décédée).

5.2. Base de données des lignes de chimiothérapie

La base de données des lignes de chimiothérapie nous a permis de déterminer pour chaque patiente :

- le nombre de LDT de chimiothérapie
- la durée de chaque LDT

- les molécules de chimiothérapie(s) pour chaque LDT
- les consommations pondérales de chaque médicaments par LDT

Pour cela nous avons analysé chaque dossier patient informatisé et nous avons déterminé toutes les LDT de chimiothérapie par patiente, aussi bien pour les chimiothérapies administrées dans l'institution, que celles administrées au domicile des patientes dans le cadre du réseau ville hôpital ou encore celles qui ont été dispensées par une officine de ville comme le Xeloda[®] ou la Navelbine[®] *per os*.

5.2.1. Chimiothérapies administrées dans l'institution

Le CLB a mis en place une unité de reconstitution centralisée des chimiothérapies (URCC) depuis 1992. Depuis 1997 toutes les chimiothérapies administrées aux patients, y compris celles du service de jour, sont préparées dans cette unité. Cette URCC fonctionne avec le logiciel de prescription précédemment décrit. A partir de la base de données fournie par ce logiciel nous avons obtenu les informations suivantes :

- le nom du protocole
- le nom de chaque médicament
- les doses totales administrées en milligramme
- la date d'administration
- la date de dernière prise du traitement.

Au sein de l'URCC, les consommations relevées sont effectuées au milligramme près.

5.2.2. Chimiothérapies prescrites dans le cadre de la rétrocession (SAD)

La base de données des consommations pondérales concernant les rétrocessions a été obtenue à l'aide du logiciel « Cegid[®] ». Nous avons pu identifier à partir de cette base toutes les dispensations pour une patiente donnée grâce à son numéro de dossier et ce sur une période définie. A noter que la rétrocession des chimiothérapies s'effectue à l'UCD près (au flacon), et non au milligramme comme c'est le cas dans l'URCC.

5.2.3. Chimiothérapies dispensées en ville

Pour les médicaments dispensés par une officine de ville comme le Xeloda[®], nous avons extrait des comptes-rendus de consultation les données qui permettent de calculer les doses de

chimiothérapie reçues par LDT (date de première prise du traitement, posologie, nombre de jours de traitement par cycle et nombre de cycles).

6. ANALYSES STATISTIQUES

Une fois les informations saisies sous forme anonyme dans une base de données relationnelle (ACCESS[®]), les analyses statistiques ont été effectuées avec l'aide du département de Santé Public du CLB. Les analyses ont été faites en utilisant le logiciel SAS.

6.1. Analyse descriptive

Les données ont fait l'objet d'analyses descriptives avec effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, médianes et extrêmes pour les variables quantitatives. Nous avons comparé les variables qualitatives par un test du Chi-2 ou par un test exact de Fisher, et les variables quantitatives par un test t de Student. Les tests statistiques sont considérés comme significatifs au risque alpha de 5%. A noter également que pour la comparaison des variables entre les deux groupes de patientes, nous n'avons pas pris en compte les données manquantes.

6.2. Analyse de la survie

Les courbes de survie sont calculées avec la méthode de *Kaplan-Meier*, et comparées avec le test de *Log-rank* en analyse univariée avec risque alpha à 5%. Une différence est considérée comme statistiquement significative, si la valeur de p trouvée par le test du *Log-rank* est inférieure ou égale à 0,05. Nous avons également calculé le *Hazard ratio* (HR). Un HR supérieur à 1 correspond à une augmentation du risque de décès et à une survie plus courte. Un HR inférieur à 1 correspond donc à un facteur influençant positivement la survie.

La survie globale (SG) est définie comme l'intervalle entre la date de diagnostic de métastases à distance et le décès, quelque soit la cause. Toutes les patientes vivantes à la date de fin de l'étude sont censurées. La survie sans progression (SSP) est définie comme l'intervalle entre la date de diagnostic de métastases à distance et la première progression, qu'elle soit clinique ou radiologique.

Nous avons réalisé une analyse univariée des facteurs pronostiques de la SG et de la SSP. Les facteurs pronostiques étudiés étaient les suivants :

- l'âge
- la taille de la tumeur primaire (grâce au pTNM de 2003)
- le grade histo-pronostique SBR
- l'envahissement ganglionnaire par la tumeur primaire
- le statut des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP)
- la surexpression d'HER-2
- la chimiothérapie adjuvante
- la radiothérapie adjuvante
- l'hormonothérapie adjuvante
- l'intervalle libre
- le nombre de métastases
- le siège des métastases (os, peau/ganglions, viscères, autre)
- le Performance Status (PS)
- le fait de recevoir une anthracycline en première ligne de traitement métastatique
- le fait de recevoir un taxane en première ligne de traitement métastatique
- l'intensification thérapeutique
- le groupe de patientes (1 ou 2)

Pour l'analyse multivariée, nous avons utilisé un modèle de Cox. Nous avons inclus dans ce modèle les variables qui étaient statistiquement significatives en analyse univariée ($p < 0,05$).

7. CALCUL DES COÛTS DE LDT DE CHIMIOTHÉRAPIE

7.1. Chimiothérapies administrées au CLB

A l'aide du logiciel de prescription de chimiothérapies nous avons déterminé les quantités en milligramme de chaque médicament administré par patiente et par LDT et ce, aussi bien pour les molécules incluses dans le GHS d'hospitalisation que pour celles inscrites sur la liste T2A. Afin de déterminer les coûts des LDT de chimiothérapie administrées au CLB, nous avons utilisé les tarifs des médicaments 2008 des Centres Régionaux de Lutte Contre Le Cancer

(CRLCC) et nous avons ramené le prix d'un flacon à un prix en milligramme afin d'être le plus précis possible.

7.2. Chimiothérapies rétrocédées par la PUI du CLB

Chaque rétrocession de médicament est associée à une facturation de ces médicaments à l'aide du logiciel Cegid[®]. A partir de la base de données des factures, nous avons extrait pour chaque patiente toutes les cures de médicaments administrés à domicile et dispensés en flacons. Pour le calcul de coûts, nous avons utilisé les prix en UCD facturés à l'assurance maladie. A noter que pour les médicaments T2A le tarif que nous avons utilisé est le tarif publié par le Journal Officiel et pour les médicaments non inscrit sur la liste T2A nous avons utilisé les tarifs 2008 négociés par les CRLCC.

Par exemple pour une patiente qui recevait 250 mg d'Herceptin[®] par cure, il lui a été rétrocédé deux flacons de 150 mg soit au total 300 mg. Le coût de la chimiothérapie pris en compte dans notre étude a été calculé sur la base de 300mg. En effet, les deux flacons ont été reconstitués, les reliquats d'Herceptin[®] étant jetés au domicile de la patiente.

7.3. Chimiothérapies dispensées en officine de ville

Pour les chimiothérapies administrées *per os* et disponibles en officine de ville, nous avons utilisé les prix fixés par le CEPS et qui correspondent aux prix inscrits sur les vignettes. Nous avons utilisé les prix par boîte vendue en officine et nous les avons ramenés à un prix par milligramme.

7.4. Actualisation des coûts

Aucune actualisation des coûts n'est nécessaire dans cette étude. En effet nous comparons les coûts de situations thérapeutiques entre deux types de patientes en considérant qu'il s'agit d'une comparaison pouvant être envisagée aujourd'hui.

PARTIE III

RESULTATS

1. ANALYSE DESCRIPTIVE

Nous avons consulté 957 dossiers de patientes ayant consulté pour une pathologie mammaire entre 1994 et 2006. Nous avons inclus dans notre étude 301 patientes qui correspondent à nos critères d'inclusion. Ces patientes traitées pour un cancer du sein métastatique entre 1994 et 2006 sont réparties en deux groupes avec 149 patientes dans le groupe 1 et 152 dans le groupe 2.

1.1. Caractéristiques cliniques et histologiques du cancer du sein primaire

Les caractéristiques du diagnostic du cancer du sein primaire de notre cohorte de patientes sont résumées dans le tableau VI.

1.1.1. Age

Les patientes du groupe 1 sont plus jeunes que les patientes du groupe 2. En effet l'âge médian au moment du diagnostic du cancer du sein primaire est de 45 ans pour le groupe 1 (22-75 ans) et 52 ans pour le groupe 2 (27-81 ans) et cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

1.1.2. Taille tumorale

En ce qui concerne la taille tumorale, nous avons utilisé la classification pTNM de 2003 (8) : Nous constatons que 30 patientes présentent une tumeur pT1 dans le groupe 1 (20%) contre 40 patientes dans le groupe 2 (26,3%) ; 46 patientes présentent une tumeur de taille supérieure ou égale à un pT2 dans le groupe 1 (30,9%) contre 87 dans le groupe 2 (57,2%). Enfin, pour 73 patientes du groupe 1 (49%) et 25 du groupe 2 (16,5%) la taille de la tumeur n'est pas renseignée. Ces différences étaient statistiquement significatives ($p < 0,01$).

1.1.3. Grade histo-pronostique SBR

La répartition du grade histo-pronostique SBR est comparable dans les deux groupes. En effet 6 patientes ont un grade SBR 1 dans le groupe 1 (4%) contre 7 patientes dans le groupe 2 (4,6%), 43 patientes ont un grade SBR 2 dans le groupe 1 (28,9%) contre 61 dans le groupe 2

(40,1%) et 36 patientes ont un grade SBR 3 dans le groupe 1 (24,2%) contre 67 dans le groupe 2 (44%). On note également que le nombre de patientes dont le grade SBR n'est pas renseigné est nettement plus important dans le groupe 1 avec 64 patientes (43%) contre 17 patientes dans le groupe 2 (11,2%). Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

1.1.4. Envahissement ganglionnaire

La majorité des patientes des deux groupes présentent un envahissement ganglionnaire lors du curage ganglionnaire initial. En effet 95 patientes du groupe 1 (63%) et 87 patientes du groupe 2 (58%) ont un envahissement ganglionnaire. Enfin chez 24 patientes du groupe 1 (16,1%) et 28 patientes du groupe 2 (18,4%), le statut ganglionnaire est inconnu. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p = \text{Non Significatif (NS)}$).

1.1.5. Statut des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP)

Les récepteurs aux œstrogènes sont positifs chez 67 patientes du groupe 1 (45%), et 81 patientes du groupe 2 (53,3%). Les récepteurs à la progestérone sont positifs chez 79 patientes du groupe 1 (53%) et 66 patientes du groupe 2 (43,4%).

Au total les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) sont positifs chez 84 patientes du groupe 1 (56,4%) et 88 patientes du groupe 2 (57,9%). A noter que le statut des récepteurs hormonaux est inconnu chez 32 patientes du groupe 1 (21,5%) et 8 patientes du groupe 2 (5,3%).

1.1.6. Surexpression d'HER-2

Le statut HER-2 recherché sur la tumeur initiale est connu pour seulement 8 patientes du groupe 1 (5,4%) contre 123 patientes du groupe 2 (80,9%). La surexpression d'HER-2 est similaire dans les deux groupes avec 2 patientes dans le groupe 1 (25%) et 39 patientes dans le groupe 2 (25,7%).

1.1.7. Statut métastatique d'emblée

Parmi les 301 patientes de notre étude, 29 patientes du groupe 1 (19,5%) et 33 patientes du groupe 2 (21,7%) présentent des métastases au moment diagnostique de la maladie.

Tableau VI : Caractéristiques cliniques et histologiques du cancer du sein primaire

		Groupe 1		Groupe 2		P
		n		n		
Age	Médiane	45	ans	52	ans	<0,001
	≤50	108	(72,5%)	71	(46,7%)	
	<50	41	(27,5%)	81	(53,3%)	
Taille tumorale	PT1	30	(20%)	40	(26,3%)	<0,01
	≥pT2	46	(30,9%)	87	(57,2%)	
	Inconnu	73	(49%)	25	(16,5%)	
Grade SBR	1	6	(4%)	7	(4,6%)	} NS
	2	43	(29,9%)	61	(40,1%)	
	3	36	(24,2%)	67	(44%)	
	Inconnu	64	(43%)	17	(11,2%)	<0,001
Envahissement ganglionnaire	N+	95	(63,8%)	87	(57,3%)	NS
	N-	30	(20,1%)	37	(24,3%)	
	Inconnu	24	(16,1%)	28	(18,4%)	
Récepteurs hormonaux	RH+	84	(56,4%)	88	(57,9%)	NS
	RH-	33	(22,1%)	56	(36,8%)	
	Inconnu	32	(21,5%)	8	(5,3%)	
Surexpression d'HER2	Positif	2	(25% des HER-2 connus)	39	(25,7%)	NS
	Négatif	6	(75% des HER-2 connus)	84	(68,3%)	
	Inconnu	141		29		
Métastatique d'emblée	Oui	29	(19,5%)	33	(21,7%)	NS
	Non	120	(79,5%)	119	(78,3%)	

1.2. Traitements adjuvants

Parmi les 301 patientes de notre cohorte, 120 du groupe 1 (80,5%) et 119 du groupe 2 (78,3%) ont reçu au moins un traitement adjuvant à type de chimiothérapie et/ou radiothérapie et/ou hormonothérapie (Cf tableau VII).

1.2.1. Chimiothérapie

La majorité des patientes des deux groupes ont reçu de la chimiothérapie en situation adjuvante avec 88 patientes du groupe 1 (73,3%) et 91 patientes du groupe 2 (76,5%). Parmi

ces patientes, 77 patientes du groupe 1 (64,2%) et 87 patientes du groupe 2 (72,5%) ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Une seule patiente du groupe 1 (0,8%) et 18 patientes du groupe 2 (15,1%) ont reçu des taxanes. Nous observons une différence statistiquement significative ($p<0,001$) entre les deux groupes uniquement pour le traitement à base de taxanes.

1.2.2. Radiothérapie

La radiothérapie en situation adjuvante a été administrée de façon comparable dans les deux groupes. En effet 101 patientes du groupe 1 (84,2%) et 112 patientes du groupe 2 (73,7%) ont reçu de la radiothérapie ($p=NS$).

1.2.3. Hormonothérapie

Les patientes du groupe 1 ont reçu davantage d'hormonothérapie comparativement au groupe 2 et ce de manière statistiquement significative ($p<0,001$). En effet 84 patientes du groupe 1 (70%) contre 64 patientes du groupe 2 (53,8%) ont bénéficié d'une hormonothérapie.

Tableau VII : Caractéristiques du traitement adjuvant

		Groupe 1 (n=120)		Groupe 2 (n=119)		P
		n		N		
Chimiothérapie	Oui	88	(73,3%)	91	(76,5%)	NS
	Non	32	(26,7%)	28	(23,5%)	
Type de chimiothérapie	Anthracyclines					NS
	- Oui	77	(64,2%)	87	(72,5%)	
	- Non	43	(35,8%)	32	(27,5%)	
	Taxanes					<0,001
- Oui	1	(0,8%)	18	(15,1%)		
- Non	119	(99,2%)	101	(84,9%)		
Radiothérapie	Oui	101	(84,2%)	112	(93,3%)	NS
	Non	12	(10%)	7	(5,9%)	
	Inconnu	7	(5,8%)	0		
Hormonothérapie	Oui	84	(70%)	64	(53,8%)	<0,001
	Non	29	(24,2%)	54	(45%)	
	Inconnu	7	(5,8%)	1	(8,3%)	

1.3. Récidive métastatique

Les caractéristiques des 301 patientes lors de la rechute métastatique de leur cancer du sein sont résumées dans le tableau VIII.

1.3.1. Age au diagnostic de la rechute métastatique

Au moment de la rechute métastatique les patientes du groupe 1 sont significativement plus jeunes que celles du groupe 2 ($p < 0,001$). En effet l'âge médian est de 49 ans pour le groupe 1 (24-78 ans) et 55 ans pour le groupe 2 (30- 82 ans).

1.3.2. Intervalle libre

Nous rappelons que l'intervalle libre est la période qui sépare la date de diagnostic de la tumeur primaire et la date de rechute métastatique. Nous avons trouvé des résultats comparables pour les deux groupes : la médiane est de 27,5 mois pour le groupe 1 et 25,7 mois pour le groupe 2 ($p = \text{NS}$).

1.3.3. Sites métastatiques

L'analyse de la localisation des sites métastatiques s'est faite au moment du diagnostic du stade métastatique uniquement, et non au cours de l'évolution de la maladie.

1.3.3.1. Site unique ou multiple

Concernant le nombre de métastases, 88 patientes du groupe 1 (59%) et 86 patientes du groupe 2 (57,3%) ont un seul site métastatique tandis que 61 patientes du groupe 1 (41%) et 66 patientes du groupe 2 (42,7%) en ont plusieurs au moment du diagnostic.

1.3.3.2. Métastases osseuses

Les métastases osseuses sont fréquentes et équivalentes dans les deux groupes avec 86 patientes du groupe 1 (57,7%) et 85 patientes du groupe 2 (56%) atteintes ($p = \text{NS}$).

1.3.3.3. Métastases viscérales

Les métastases viscérales comprennent principalement les localisations hépatiques pulmonaires et cérébrales. Elles sont retrouvées chez 84 patientes du groupe 1 (56,4%) et 86 patientes du groupe 2 (56,6%) ($p=NS$).

1.3.3.4. Métastases ganglionnaires et cutanées

Les métastases ganglionnaires sont principalement situées au niveau des aires sus-claviculaires. Les métastases cutanées sont situées dans la grande majorité des cas sur la paroi thoracique. 35 patientes du groupe 1 (23,5%) et 29 patientes du groupe 2 (19%) présentent des métastases ganglionnaires et/ou cutanées.

1.3.3.5. Autres sites de localisations métastatiques

Les autres sites métastatiques, principalement péritoine, ovaire et moelle osseuse, sont relativement rares puisque seules 7 patientes du groupe 1 (4,7%) et 9 patientes du groupe 2 (6%) ont présenté ce type de localisation métastatique.

1.3.4. Performance Status (PS)

Le PS étudié est celui relevé par le médecin lors de la première consultation de la rechute métastatique. Les résultats sont comparables entre les deux groupes avec 147 patientes du groupe 1 (98,7%) et 147 du groupe 2 (96,7%) qui ont un PS inférieur ou égal à 1 ($p=NS$). Seulement 2 patientes du groupe 1 (1,3%) et 4 patientes du groupe 2 (2,6%) présentent un état général altéré avec un PS supérieur ou égal à 2.

1.3.5. Etat des patientes à la date des dernières nouvelles

A la date des dernières nouvelles (DDN), après un suivi médian de 140 mois pour le groupe 1 et 73 mois pour le groupe 2, 4 patientes du groupe 1 (2,6%) et 35 patientes du groupe 2 (23%) sont vivantes. L'état de la réponse à la DDN est le suivant :

- 2 patientes du groupe 1 (1,3%) et 6 patientes du groupe 2 (3,9%) sont en réponse complète
- 2 patientes du groupe 1 (1,3%) et 3 patientes du groupe 2 (1,9%) sont en réponse partielle

- 2 patientes du groupe 1 (1,3%) et 17 patientes du groupe 2 (11,2%) ont une maladie stabilisée
- 9 patientes du groupe 2 (5,9%) sont en progression.

Tableau VIII : Caractéristiques cliniques au moment de la récurrence métastatique

		Groupe 1		Groupe 2		P
		N		n		
Age au diagnostic métastatique	Médiane	49	ans	55	ans	<0,001
	≤ 50	82	(55%)	51	(35,6%)	
	< 50	67	(67%)	101	(66,5%)	
Intervalle libre	Médiane		27,5		25,7	NS
	≤2 ans	67	(45%)	70	(46%)	
	>2 ans	82	(55%)	82	(54%)	
Nombre de sites métastatiques	Unique	88	(59%)	86	(57,3%)	NS
	Multiple	61	(41%)	66	(42,7%)	
Type de sites métastatiques	Os	86	(57,7%)	85	(56%)	} NS
	Viscéral	84	(56,4%)	86	(56,6%)	
	Peau/ganglions	35	(23,5%)	29	(19,1%)	
	Autres	7	(4,7%)	9	(6%)	
PS	0-1	147	(98,7%)	147	(96,7%)	} NS
	≥ 2	2	(1,3%)	4	(2,6%)	
	Inconnu	0		1	(0,7%)	
Etat au DDN	Décès	145	(97,3%)	117	(77%)	
	Réponse complète	2	(1,3%)	6	(3,9%)	
	Réponse partielle	2	(1,3%)	3	(1,9%)	
	Stable	0		17	(11,2%)	
	Progression	0		9	(5,9%)	

1.4. Caractéristiques du traitement au stade métastatique

Nous avons recherché et déterminé de façon exhaustive les différents traitements administrés au stade métastatique (radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie) quel que soit les lignes de traitement.

1.4.1. Traitement par radiothérapie

Le traitement par radiothérapie est le plus souvent administré à visée palliative pour traiter les douleurs osseuses et les métastases cérébrales. Nous avons constaté que 104 patientes du groupe 1 (69,8%) et 85 patientes du groupe 2 (55,9%) ont reçu de la radiothérapie durant leur phase métastatique. L'information est manquante pour seulement une patiente du groupe 1.

1.4.2. Traitement par hormonothérapie

Les lignes d'hormonothérapies ne sont pas analysées avec précision. Nous avons seulement relevé si une patiente a reçu ou pas d'hormonothérapie durant sa phase métastatique.

Les patientes du groupe 1 ont reçu beaucoup plus d'hormonothérapie que le groupe 2. En effet, 135 patientes du groupe 1 (90,6%) contre 93 patientes du groupe 2 (61,2%) en ont bénéficié et cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

1.4.3. Traitement par chimiothérapie

Les résultats sont détaillés dans le paragraphe **1.6**.

1.4.4. Traitement par chimiothérapie intensive

Plusieurs essais cliniques explorant les chimiothérapies intensives avec autogreffe de cellules souches périphériques ont été mis en place au CLB dans les années 1990. 27 patientes du groupe 1 (18,1%) ont participé à l'un de ces essais. Par contre aucune patiente du groupe 2 n'a reçu de chimiothérapie intensive, car cette thérapeutique n'a pas montré sa supériorité à une chimiothérapie conventionnelle. A noter également que l'âge médian des patientes recevant une chimiothérapie intensive est de 37 ans.

Tableau IX : Principaux traitements associés à la chimiothérapie en phase métastatique

		Groupe 1		Groupe 2		P
		n		n		
Radiothérapie	Oui	104	(69,8%)	85	(55,9%)	<0,01
	Non	44	(29,5%)	67	(44,1%)	
	Inconnu	1	(0,7%)	0		
Hormonothérapie	Oui	135	(90,6%)	93	(61,2%)	<0,001
	Non	12	(8%)	59	(38,8%)	
	Inconnu	2	(1,4%)	0		
Chimiothérapie intensive	Oui	27	(18,1%)	0		<0,001
	Non	122	(81,9%)	152	(100%)	

1.5. Types de dispensation des chimiothérapies

Il existe trois modes de dispensation et d'administration des chimiothérapies. Elles peuvent être préparées et administrées au CLB. Elles peuvent être également dispensées par une officine de ville ou enfin rétrocédées par la PUI du CLB.

1.5.1. Chimiothérapies dispensées au CLB

Les 301 patientes ont reçu au moins une LDT en hospitalisation de jour ou de semaine au CLB.

1.5.2. Chimiothérapies dispensées par une officine de ville

Il s'agit de chimiothérapies orales. 14 patientes du groupe 1 (9,3%) et 109 patientes (71,7%) du groupe 2 ont reçu au moins une chimiothérapie dispensée par une officine de ville. La capecitabine (73%) et la vinorelbine *per os* (6%) sont les deux principales molécules délivrées.

1.5.3. Chimiothérapies rétrocédées par la PUI du CLB

Nous avons relevé une progression majeure du nombre de patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie à domicile dans le cadre du SAD. En effet, seulement 3 patientes (2%) du

groupe 1 contre 49 patientes (32,2%) du groupe 2 ont reçu au moins une LDT à domicile. Les molécules chimiothérapies les plus fréquemment administrées au domicile des patientes sont :

- Le trastuzumab (45%)
- La vinorelbine (23%)
- Le paclitaxel (13%)
- La gemcitabine (7%)

Tableau X : Types de dispensation des chimiothérapies

	Groupe 1		Groupe 2		<i>P</i>
	n		n		
Administration au CLB	149	(100%)	152	(100%)	NS
Dispensation par une officine de ville	14	(9,3%)	109	(71,7%)	<0,001
Rétrocession par la PUI du CLB	3	(2%)	49	(32,2%)	<0,001

1.6. Caractéristiques des LDT de chimiothérapie

Dans ce paragraphe nous présentons les caractéristiques de LDT, c'est à dire le nombre de LDT, leurs durées, ainsi que les molécules chimiothérapie qu'elles comportent (Cf tableau XI).

1.6.1. Nombre de LDT

Le nombre médian de LDT est de 3 pour les patientes des deux groupes (1-11). La moyenne est de 3,6 pour le groupe 1 et 3,5 pour le groupe 2. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=NS$).

Nous nous sommes également intéressés au nombre de patientes traitées par LDT. Ce nombre est naturellement maximal à la première LDT, puis décroît progressivement et parallèlement dans les deux groupes.

1.6.2. Durée des LDT

Nous observons une décroissance progressive de la durée médiane des LDT au fur et à mesure de la progression de la maladie. Nous nous sommes intéressés aux trois premières LDT :

- La durée médiane de la 1^{ère} LDT est de 7,7 mois pour le groupe 1, et 5,9 mois pour le groupe 2 ($p < 0,001$)
- La durée médiane de la 2^{ème} LDT est de 5,1 mois pour le groupe 1, et 4,6 mois pour le groupe 2 ($p = \text{NS}$)
- La durée médiane de la 3^{ème} LDT est de 3,9 mois pour le groupe 1, et 3,5 mois pour le groupe 2 ($p = \text{NS}$).

Tableau XI : Caractéristiques des lignes de traitement (LDT) de chimiothérapie

		Groupe 1		Groupe 2		P
		n		n		
Nombre de LDT	Médiane	3		3		} NS
	Moyenne	3,6		3,5		
	Min	1		1		
	Max	11		11		
Nombre de patientes par LDT	1 ^{ère} LDT	149	(100%)	152	(100%)	} NS
	2 ^{ème} LDT	136	(91,3%)	131	(86%)	
	3 ^{ème} LDT	105	(70,5%)	94	(61,8%)	
	4 ^{ème} LDT	69	(46,3%)	64	(42,1%)	
	5 ^{ème} LDT	43	(28,9%)	40	(26,3%)	
	6 ^{ème} LDT	20	(13,4%)	23	(15,1%)	
	7 ^{ème} LDT	9	(6%)	14	(9,2%)	
	8 ^{ème} LDT	5	(3,4%)	9	(5,9%)	
	9 ^{ème} LDT	3	(2%)	6	(3,9%)	
	10 ^{ème} LDT	2	(1,3%)	3	(2%)	
	11 ^{ème} LDT	1	(0,7%)	1	(0,6%)	
Durée médiane des LDT	1 ^{ère} LDT	7,7 mois		5,9 mois		<0,001
	2 ^{ème} LDT	5,1 mois		4,6 mois		NS
	3 ^{ème} LDT	3,9 mois		3,5 mois		NS

1.6.3. Composition des LDT

Les lignes de traitement (LDT) de chimiothérapie comportent une à trois molécules de chimiothérapie. Le choix des molécules dépend notamment des traitements adjuvants que les patientes ont reçus.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux 5 principales classes de molécules prescrites dans le cancer du sein métastatique qui sont les anthracyclines, les taxanes, le trastuzumab, la capecitabine et la vinorelbine.

Les drogues les plus fréquemment prescrites sont les taxanes qui ont été administrées chez 236 patientes (78%), puis les anthracyclines (71%), la vinorelbine (65%), la capecitabine (37%) et le trastuzumab (14%). Les résultats sont détaillés pour les deux groupes dans le tableau XII.

Tableau XII : Principales classes de molécules de chimiothérapie prescrites par LDT dans les deux groupes de patientes

	Groupe 1		Groupe 2		P
	n		n		
Anthracyclines	139	(93,3%)	76	(50%)	<0,001
Taxanes	107	(71,8%)	129	(84,9%)	<0,01
Capecitabine	7	(4,7%)	105	(69%)	<0,001
Vinorelbine	112	(75,2%)	84	(55,3%)	<0,001
Trastuzumab	3	(100% des HER-2+)	40	(100% des HER-2+)	NS

Compte tenu que le nombre médian de LDT est égal à 3 dans les deux groupes de patientes, nous avons analysé la composition des 3 premières LDT seulement. Au-delà le nombre de patientes est insuffisant pour permettre une analyse comparative.

1.6.3.1. Les taxanes

On rappelle que les deux taxanes sont le paclitaxel et le docetaxel. Ils ont été administrés en 1^{ère} LDT chez la grande majorité des patientes du groupe 2 (67,8%) contre 16,8% pour le groupe 1. Tandis que les patientes du groupe 1 ont reçu des taxanes surtout en 2^{ème} LDT (34%) contre 18,3% pour le groupe 2. A noter que ces différences étaient statistiquement significatives ($p < 0,01$).

1.6.3.2. Les anthracyclines

Les trois principales molécules d'anthracyclines sont la doxorubicine, l'épirubicine et la novantrone. Elles ont été administrées en 1^{ère} LDT chez la majorité des patientes du groupe 1 (77%), et seulement 34% du groupe 2.

Au total, nous constatons que 13 patientes du groupe 1 (8,7%) et 40 patientes du groupe 2 (26,3%) ont reçu en association anthracyclines et taxanes.

1.6.3.3. La vinorelbine

La vinorelbine a été prescrite principalement en 2^{ème} et 3^{ème} LDT dans les deux groupes de patientes.

1.6.3.4. La capecitabine

La capecitabine a été prescrite essentiellement chez les patientes du groupe 2 (n=107) et surtout en 2^{ème} LDT (40%).

1.6.3.5. Le trastuzumab

Le trastuzumab a été systématiquement prescrit chez les 43 patientes qui surexpriment HER-2. Il a été très souvent reconduit d'une LDT à une autre en changeant la molécule associée.

Tableau XIII : Principales molécules de chimiothérapie prescrites dans les trois premières Lignes De Traitement (LDT)

		Groupe 1		Groupe 2		P
		n		n		
Anthracyclines	1 ^{ère} LDT	115/149	(77,2%)	52/152	(34,2%)	<0,001
	2 ^{ème} LDT	43/136	(31,6%)	9/131	(6,9%)	<0,001
	3 ^{ème} LDT	20/105	(19%)	13/94	(13,8%)	NS
Taxanes	1 ^{ère} LDT	25/149	(16,8%)	103/152	(67,8%)	<0,001
	2 ^{ème} LDT	47/136	(34,6%)	24/131	(18,3%)	<0,01
	3 ^{ème} LDT	30/105	(28,6%)	22/94	(23,4%)	NS
Vinorelbine	1 ^{ère} LDT	14/149	(9,4%)	7/152	(4,6%)	NS
	2 ^{ème} LDT	49/136	(36%)	37/131	(28,2%)	NS
	3 ^{ème} LDT	43/105	(41%)	20/94	(21,3%)	<0,01
Capecitabine	1 ^{ère} LDT	0		26/152	(17,1%)	<0,001
	2 ^{ème} LDT	0		43/131	(32,8%)	<0,001
	3 ^{ème} LDT	2/105	(1,9%)	24/94	(25,5%)	<0,001
Trastuzumab	1 ^{ère} LDT	0		32/152	(21%)	<0,001
	2 ^{ème} LDT	0		28/131	(21%)	<0,001
	3 ^{ème} LDT	1/105	(0,9%)	14/94	(14,8%)	<0,001

1.6.3.6. Molécules onéreuses

Les principales molécules onéreuses sont le paclitaxel (Taxol[®]), le docetaxel (Taxotere[®]), le trastuzumab (Herceptin[®]), la capecitabine (Xeloda[®]), la gemcitabine (Gemzar[®]), l'oxaliplatine (Eloxatine[®]), la doxorubicine liposomale pegylée (Caelyx[®]), la doxorubicine liposomale non pegylée (Myocet[®]), le lapatinib (Tyverb[®]) et le bevacizumab (Avastin[®]).

Les molécules onéreuses sont plus fréquemment prescrites dans le groupe 2 que le groupe 1. Toutes lignes de traitement confondues, 107 patientes (71%) du groupe 1 et 149 patientes (98%) du groupe 2 ont reçu au moins une molécule onéreuse de chimiothérapie. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

Nous avons relevé la répartition des molécules onéreuses par LDT :

- Elles sont prescrites en 1^{ère} LDT chez 25 patientes (16,7%) du groupe 1 et 131 patientes (86,2%) du groupe 2
- Elles sont prescrites en 2^{ème} LDT chez 47 patientes (34,5%) du groupe 1 et 95 patientes (72,5%) du groupe 2
- Elles sont prescrites en 3^{ème} LDT chez 31 patientes (29,5%) du groupe 1 et 70 patientes (74,4%) du groupe 2.

Tableau XIV : Répartition des molécules onéreuses pour les 3 premières lignes de traitement

	Groupe 1		Groupe 2		<i>P</i>
	n		n		
1 ^{ère} LDT	25/149	(16,8%)	131/152	(86,2%)	<0,001
2 ^{ème} LDT	47/136	(34,6%)	95/131	(72,5%)	<0,001
3 ^{ème} LDT	31/105	(29,5%)	70/94	(74,5%)	<0,001

2. ANALYSE DE LA SURVIE

Pour l'étude de la survie, nous avons utilisé la méthode de *Kaplan Meier*. Au moment de l'analyse, 4 patientes (2,6%) du groupe 1 et 35 patientes (23%) du groupe 2 étaient encore vivantes. Ces patientes vivantes ont été censurées à la date des dernières nouvelles.

2.1. Survie globale (SG)

La médiane de la survie globale pour l'ensemble des 301 patientes est estimée à 33 mois à partir de la date de diagnostic des métastases. Cette médiane est de 33,1 mois pour le groupe 1 et 32,1 mois pour le groupe 2. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,52$) (Figure 1).

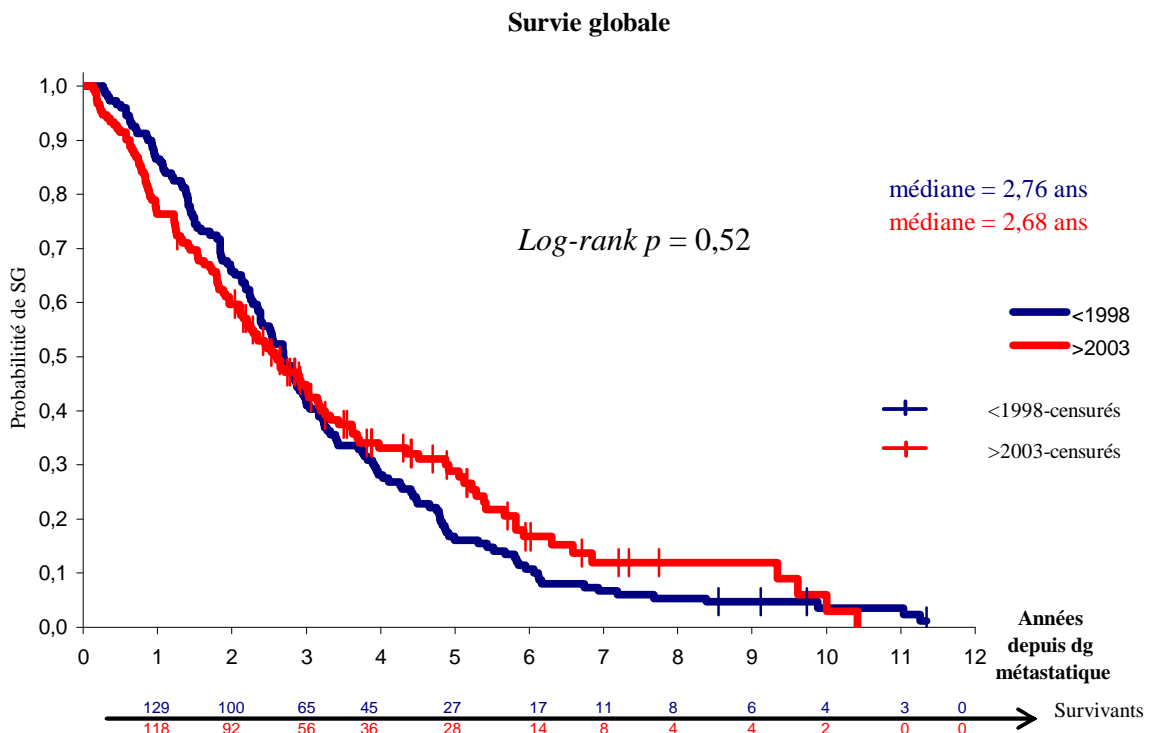


Figure 1 : Courbes de survie globale des deux groupes de patientes estimées par la méthode de *Kaplan Meier*

2.1.1. Analyse univariée de la survie globale

Nous avons étudié l'impact des facteurs pronostiques reconnus sur la survie globale (SG). Les deux groupes de patientes sont analysés ensemble en une seule cohorte de 301 patientes, avec un ajustement sur le groupe.

2.1.1.1. Survie globale en fonction du statut des récepteurs hormonaux

La survie globale est nettement plus élevée chez les patientes exprimant les récepteurs hormonaux (RE et/ou RE) avec une médiane à 35,8 mois contre 21 mois pour les patientes qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux. Cette différence est statistiquement significative (HR=0,55 ; $p<0,0001$).

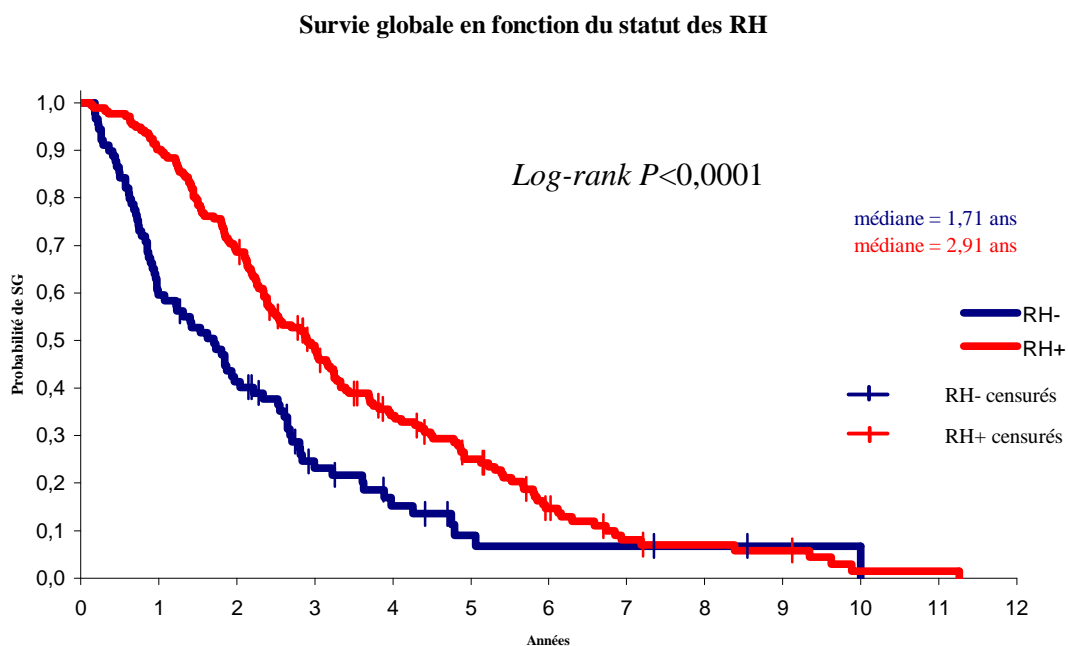


Figure 2 : Courbes de survie globale en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) estimées par la méthode de Kaplan Meier

2.1.1.1.1. Analyse en sous-groupe pour les patientes qui expriment les récepteurs hormonaux

Au sein de notre cohorte, 172 patientes expriment les récepteurs hormonaux (RH). Nous avons analysé la survie globale de ces patientes en fonction du groupe.

Nous observons une amélioration de la médiane de la SG qui est de 38,8 mois pour le groupe 2 contre 31 mois pour le groupe 1. Mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,13$).

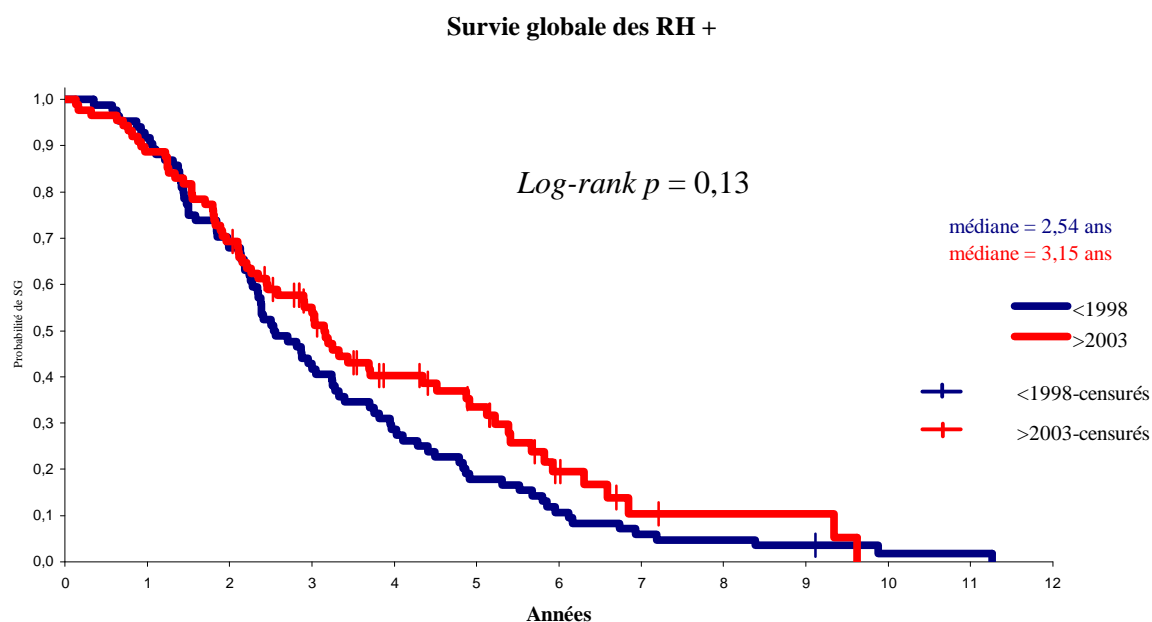


Figure 3 : Courbes de survie globale des patientes qui expriment les RH en fonction du groupe de traitement

2.1.1.1.2. Analyse en sous-groupe pour les patientes qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux

Au sein de notre cohorte 89 patientes n'expriment pas les récepteurs hormonaux. Nous avons analysé la survie globale de ces patientes en fonction de leur appartenance au groupe 1 ou 2. La médiane de la SG est de 22 mois pour le groupe 1 et 16,1 mois pour le groupe 2. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,76$).

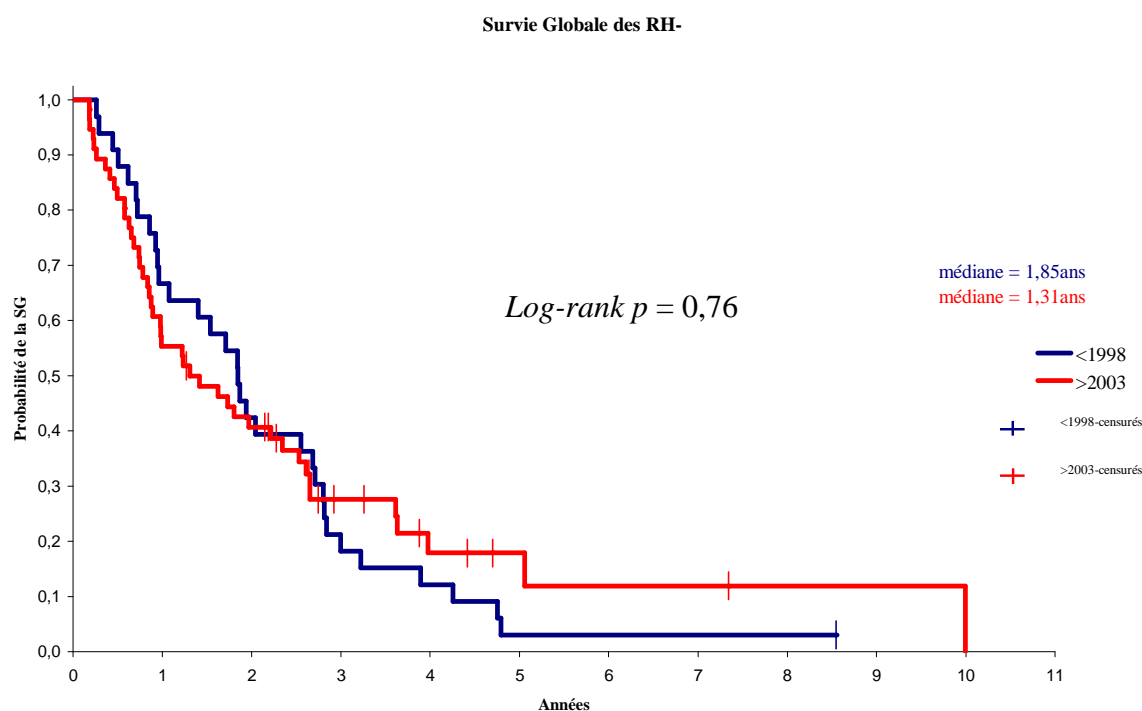


Figure 4 : Courbes de survie globale des patientes n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (RH) en fonction du groupe de traitement

2.1.1.2. Analyse de la survie globale en fonction du statut HER-2

Le statut HER-2 est connu chez 131 patientes (43%). La médiane de la survie globale est comparable dans les deux groupes de patientes. Elle est de 33 mois pour les patientes surexprimant HER-2, et 30,4 mois pour les patientes qui ne surexpriment pas HER-2 (HR=0,99 ; $p=0,99$).

Survie globale en fonction du statut HER-2

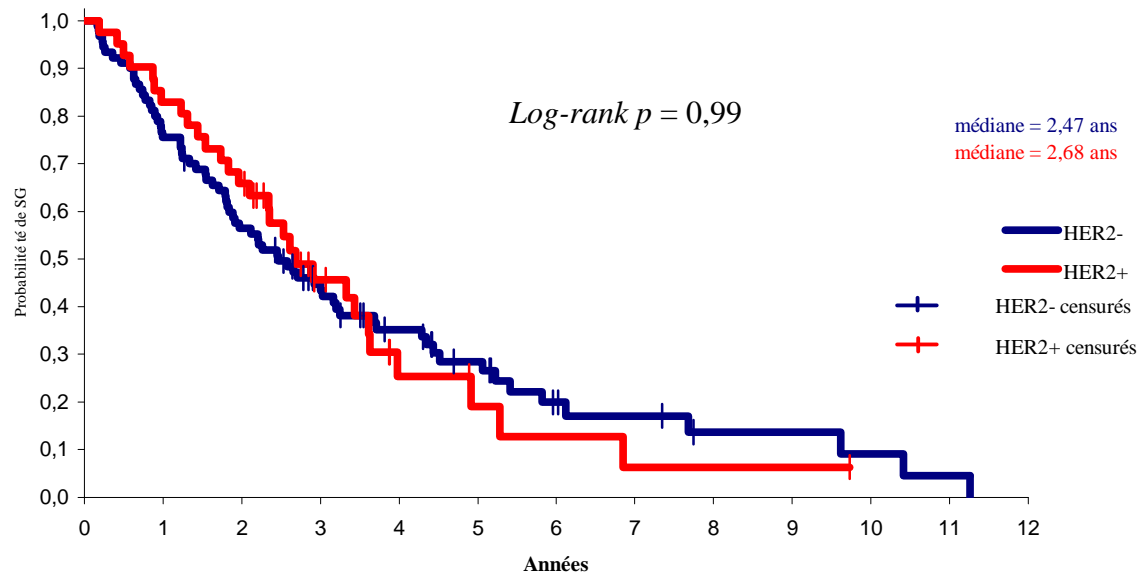


Figure 5 : Courbes de survie globale des patientes qui expriment HER-2 en fonction du groupe

2.1.1.3. Autres facteurs pronostiques

Nous avons trouvé 7 facteurs pronostiques qui influencent de façon significative la survie globale :

- Trois facteurs sont associés à une amélioration de la survie ($HR < 1$) :
 - L'administration d'anthracyclines en première ligne ($HR=0,72$; $p=0,02$)
 - La présence de métastases osseuses ($HR=0,76$; $p=0,03$)
 - Un intervalle libre supérieur à 2 ans ($HR=0,78$; $p=0,04$)

- Quatre facteurs sont associés à une survie plus courte ($HR > 1$) :
 - La présence de métastases ganglionnaires/cutanées ($HR=1,64$; $p=0,001$)
 - La présence de métastases viscérales ($HR=1,56$; $p=0,0001$)
 - La présence de plusieurs métastases ($HR=1,74$; $p < 0,0001$)
 - Un PS supérieur ou égal à 2 ($HR=3,55$; $p=0,006$).

L'ensemble des résultats sont résumés dans le tableau XV.

Tableau XV : Analyse univariée de la survie globale

Survie globale ajustée sur le groupe				
Variable	n	HR	IC 95%	P
Age au diagnostic initial				
≤50	179	1	-	
>50	122	1,07	0,82-1,38	0,62
Taille de la tumeur primaire				
T1	70	1	-	
≥T2	133	1,25	0,97-1,61	0,09
Grade SBR				
1	13	1	-	
2	104	1,23	0,64-2,38	
3	103	1,64	0,85-3,15	0,10
Nombre de ganglions envahis				
0	67	1	-	
≥1	182	0,95	0,70-1,28	0,72
Récepteurs hormonaux				
Non	89	1	-	
Oui	172	0,55	0,42-0,73	<0,0001
Surexpression de HER-2				
Non	90	1	-	
Oui	41	0,99	0,64-1,55	0,99
Chimiothérapie adjuvante				
Non	57	1	-	
Oui	179	1,02	0,75-1,40	0,89
Hormonothérapie adjuvante				
Non	83	1	-	
Oui	148	0,77	0,57-1,03	0,08
Radiothérapie adjuvante				
Non	19	1	-	
Oui	213	0,97	0,58-1,63	0,91
Age au diagnostic des métastases				
≤50	133	1	-	
>50	168	0,85	0,66-1,09	0,20
Intervalle libre				
≤2ans	137	1	-	
>2ans	164	0,78	0,61-0,99	0,04
Nombre de sites métastatiques				
Unique	174	1	-	
Multiple	125	1,74	1,36-2,24	<0,0001
Métastases osseuses				
Non	130	1	-	
Oui	171	0,76	0,59-0,97	0,03
Métastases ganglionnaires/peau				
Non	237	1	-	
Oui	64	1,64	1,22-2,21	0,001
Métastases viscérales				
Non	131	1	-	
Oui	170	1,56	1,21-2,00	0,0001

PS				
0-1	294	1	-	
>1	6	3,55	1,45-8,66	0,006
Anthracyclines en 1^{ère} LDT				
Non	128	1	-	
Oui	172	0,72	0,55-0,94	0,02
Taxanes en 1^{ère} LDT				
Non	173	1	-	
Oui	128	0,99	0,73-1,35	0,95

HR : Hazard Ratio ; IC95% : intervalle de confiance ; LDT : ligne de traitement ; SBR : Scarff Bloom and Richardson ; PS : Performance Status.

2.1.2. Analyse multivariée

Pour l'analyse multivariée nous avons choisi un modèle de Cox dans lequel tous les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée ont été inclus. Trois facteurs pronostiques se sont avérés indépendants :

- deux d'entre eux sont associés à un bon pronostic :
 - la présence de métastases osseuses (HR=0,67 ; $p=0,007$)
 - l'expression des récepteurs hormonaux par la tumeur (HR=0,56 ; $p=0,0002$).
- la présence de plusieurs sites métastatiques est associée quant à elle à un mauvais pronostic (HR=2,06 ; $p<0,0001$).

Tableau XVI : Analyse multivariée de la survie globale

Variables	Survie globale ajustée sur le groupe		
	HR	IC 95%	P
Nombre de sites métastatiques	2.06	1.56-2.73	<0.0001
Métastases osseuses	0.67	0.50-0.90	0.007
Récepteurs hormonaux	0.56	0.42-0.77	0.0002
Groupe	1.04	0.70-1.55	0.83

HR : Hazard Ratio ; IC95% : intervalle de confiance.

2.2. Survie sans progression (SSP)

La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date de diagnostic des métastases jusqu'à la date de la première progression. La médiane de survie sans progression de l'ensemble des 301 patientes est de 14 mois. Elle est comparable dans les deux groupes avec une médiane de 14,8 mois pour le groupe 1 et 13,3 mois pour le groupe 2 ($p=0,98$).

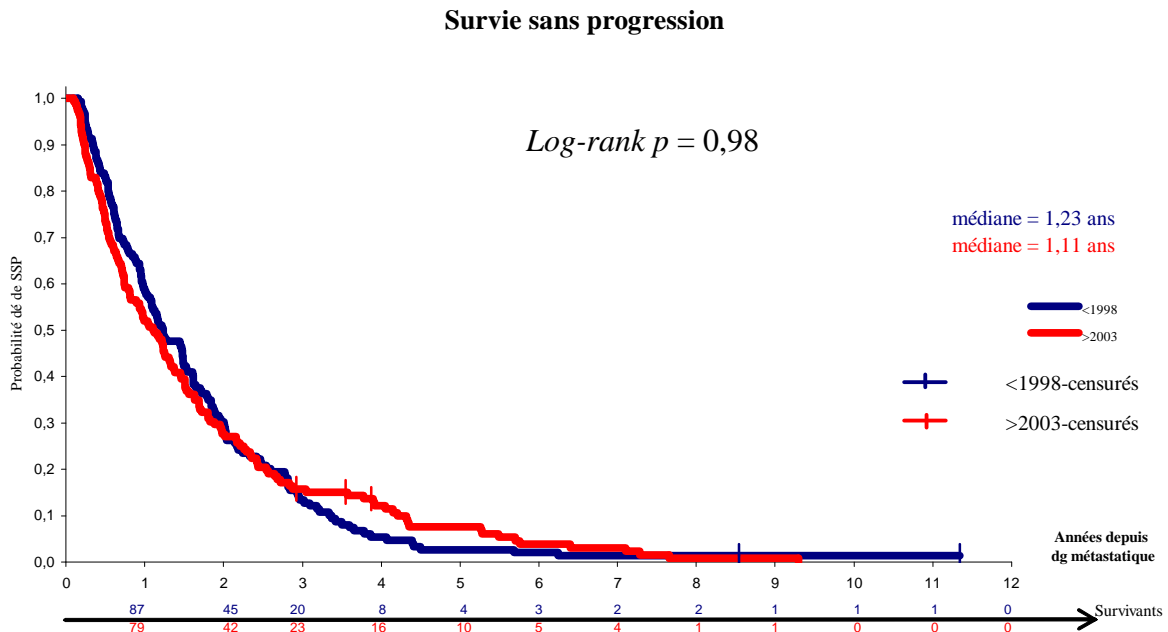


Figure 6 : Courbes de la survie sans progression (SSP) des deux groupes de patientes estimées par la méthode de *Kaplan Meier*

2.2.1. Analyse univariée de la survie sans progression

Nous avons étudié l'impact des facteurs pronostiques connus sur la survie sans progression. Les deux groupes de patientes ont été analysés ensemble en une seule cohorte de 301 patientes, avec un ajustement sur le groupe.

2.2.1.1. Survie sans progression en fonction des récepteurs hormonaux

La survie sans progression est meilleure chez les patientes exprimant les récepteurs hormonaux (RE et/ou RE), avec une médiane à 17,8 mois contre 7,3 mois pour les patientes qui n'expriment pas les RH. Cette différence est statistiquement significative ($HR=0,54$; $p<0,0001$).

2.2.1.2. Autres facteurs pronostiques

Nous avons trouvé 8 facteurs pronostiques qui influencent de façon significative la survie sans progression :

- Quatre facteurs sont associés à une amélioration de la survie (HR<1) :
 - L'administration de radiothérapie adjuvante (HR=0,6 ; $p=0,04$)
 - L'administration d'hormonothérapie adjuvante (HR=0,68 ; $p=0,006$)
 - La présence de métastases osseuses (HR=0,71 ; $p=0,004$)
 - L'administration d'anthracyclines en première ligne (HR=0,72 ; $p=0,01$)

- Quatre facteurs sont associés à une survie plus courte (HR>1) :
 - La présence de métastases viscérales (HR=1,66 ; $p<0,0001$)
 - La présence de métastases ganglionnaires/cutanées (HR=1,69 ; $p=0,0003$)
 - La présence de plusieurs métastases (HR=1,88 ; $p<0,0001$)
 - Un PS supérieur ou égal à 2 (HR=3,29 ; $p=0,04$).

A noter que l'administration de taxanes en première ligne n'avait pas d'impact sur la survie.

Tableau XVII : Analyse univariée de la survie sans progression

Variables	Survie sans progression ajustée sur le groupe			
	n	HR	IC 95%	p
Age au diagnostic initial				
≤50	179	1	-	
>50	122	1.13	0,88-1,44	0,33
Taille				
T1	70	1	-	
≥T2	133	1.12	0,88-1,42	0,38
Grade SBR				
1	13	1	-	
2	104	1,13	0,62-2,05	
3	103	1,40	0,77-2,57	0,23
Envahissement ganglionnaire				
0	67	1	-	
≥1	182	0,93	0,70-1,24	0,63
Récepteurs hormonaux				
Non	89	1	-	
Oui	172	0,54	0,41-0,70	<0,0001

Surexpression de HER-2				
Non	90	1	-	
Oui	41	1,16	0,79-1,70	0,46
Chimiothérapie adjuvante				
Non	57	1	-	
Oui	179	1,20	0,88-1,62	0,25
Hormonothérapie adjuvante				
Non	83	1	-	
Oui	148	0,68	0,52-0,90	0,006
Radiothérapie adjuvante				
Non	19	1	-	
Oui	213	0,6	0,37-0,98	0,04
Age au diagnostic des métastases				
≤50	133	1	-	
>50	168	0,91	0,71-1,15	0,41
Intervalle libre				
≤2an	137	1	-	
>2ans	164	0,86	0,68-1,08	0,19
Nombre de sites métastatiques				
Unique	174	1	-	
Multiple	125	1,88	1,48-2,38	<0,0001
Métastases osseuses				
Non	130	1	-	
Oui	171	0,71	0,56-0,90	0,004
Metastases ganglionnaires/peau				
Non	237	1	-	
Oui	64	1,69	1,27-2,24	0,0003
Métastases viscérales				
Non	131	1	-	
Oui	170	1,66	1,31-2,11	<0,0001
PS				
0-1	294	1	-	
>1	6	3,29	1,45-7,46	0,004
Anthracyclines en 1^{ère} LDT				
Non	128	1	-	
Oui	172	0,72	0,56-0,93	0,01
Taxanes en 1^{ère}LDT				
Non	173	1	-	
Oui	128	1,20	0,90-1,60	0,22

HR : Hazard Ratio ; IC95% : intervalle de confiance ; LDT : ligne de traitement ; SBR : Scarff Bloom and Richardson ; PS : Performance Status.

2.2.2. Analyse multivariée de la survie sans progression

En analyse multivariée selon le modèle de Cox, nous avons inclus tous les facteurs pronostiques significatifs lors de l'analyse univariée. Nous avons trouvé trois facteurs pronostiques indépendants :

- deux d'entre eux sont associés à un bon pronostic :
 - la présence de métastases osseuses (HR=0,62 ; $p=0,0004$)
 - l'expression des récepteurs hormonaux par la tumeur (HR=0,57 ; $p<0,0001$).
- la présence de plusieurs sites métastatiques est associée quant à elle à un mauvais pronostic (HR=2,05 ; $p<0,0001$).

Tableau XVIII : Analyse multivariée de la survie sans progression

Variables	Survie sans progression ajustée sur le groupe		
	HR	IC 95%	<i>p</i>
Métastases osseuses	0.62	0.47-0.81	0,0004
Nombre de sites métastatiques	2.05	1.57-2.68	<0,0001
Récepteurs hormonaux	0.57	0.43-0.75	<0,0001
Groupe	0.98	0.76-1.26	0,86

HR : Hazard Ratio ; IC95% : intervalle de confiance.

2.2.3. Survie sans progression au-delà de la première ligne de traitement

Nous constatons un raccourcissement progressif la SSP au-delà de la première ligne de traitement dans les deux groupes. Parallèlement, on observe une diminution du nombre de patientes :

- Deuxième ligne : la SSP médiane est de 5 mois dans le groupe 1 et 4,6 dans le groupe 2
- Troisième ligne : la SSP médiane est de 3,8 mois dans le groupe 1 et 3,5 dans le groupe 2
- Quatrième ligne : la SSP médiane est de 3,2 mois dans le groupe 1 et 3,4 dans le groupe 2
- Cinquième ligne : la SSP médiane est de 2,3 mois dans le groupe 1 et 3,4 dans le groupe 2.

3. ANALYSE DES COÛTS DE CHIMIOThERAPIE

Nous nous sommes intéressés uniquement au coût d'acquisition des chimiothérapies. Ce coût par dose administrée a été déterminé sur la base du prix d'achat hospitalier 2008 Toutes Taxes Comprises (TTC) renseigné par les centres de lutte contre le cancer (CRLCC). Le coût total des molécules de chimiothérapie des 301 patientes à partir de la première administration de chimiothérapie jusqu'au décès ou à la date des dernières nouvelles est estimé à 5 209 771 euros repartis en 1 321 023 euros dans le groupe 1 et 3 848 748 euros dans le groupe 2.

Tableau XIX : Coût de la chimiothérapie par patiente et par groupe

	Groupe 1 (n=149)	Groupe 2 (n=152)	<i>P</i>
Coût moyen par patiente	8 865	25 320	<0,001
Coût global	1 321 023	3 848 748	<0,001

3.1. Coût par année de survie

Le coût moyen de la chimiothérapie par patiente et par année de survie est estimé à 6293 euros. Il est estimé à 3223 euros par patiente et par année de survie dans le groupe 1, et 9483 euros par patiente et par année de survie dans le groupe 2.

3.2. Coût par groupe et par LDT

Le coût d'une LDT de chimiothérapie est en moyenne 3 fois plus élevé dans le groupe 2 que dans le groupe 1. En effet, le coût moyen d'une LDT est estimé à 2437 euros pour le groupe 1 et 7167 euros pour le groupe 2.

Globalement le coût moyen de la chimiothérapie est plus élevé en 1^{ère} ligne puis décroît progressivement pour les LDT suivantes, et ce dans les 2 groupes (Tableau X).

Tableau XX : Description des coûts des lignes de traitement (LDT) dans les deux groupes de patientes

		Groupe 1	Groupe 2
Coût de la 1 ^{ère} LDT (en €)	Global de la ligne	344 390	1 627 230
	Moyenne	2 311	10 705
	Médiane	1 269	5 744
	Min	1,50	11
	Max	12 994	137 074
Coût de la 2 ^{ème} LDT (en €)	Global de la ligne	414 820	874 359
	Moyenne	3 050	6 675
	Médiane	1 421	2 625
	Min	0*	0*
	Max	18 900	53 564
Coût de la 3 ^{ème} LDT (en €)	Global de la ligne	214 932	457 779
	Moyenne	2 047	4 360
	Médiane	1 074	2 315
	Min	0,40	0*
	Max	14 484	30 509
Coût de la 4 ^{ème} LDT (en €)	Global de la ligne	124 901	329 798
	Moyenne	1 810	4 780
	Médiane	321	2 428
	Min	0,33	0*
	Max	33 163	25 359
Coût de la 5 ^{ème} LDT (en €)	Global de la ligne	51 861	304 303
	Moyenne	1 206	7 077
	Médiane	318	2 829
	Min	0*	0*
	Max	9188	45 443
Coût de la 6 ^{ème} LDT (en €)	Global de la ligne	50 885	304 224
	Moyenne	2 544	7 800
	Médiane	489	2829
	Min	22	0*
	Max	21 204	45 443
Coût de la 7 ^{ème} LDT (en €)	Global de la ligne	8 017	304 224
	Moyenne	890	7 800
	Médiane	107	2 829
	Min	6	0*
	Max	5 869	45 443

(*)Les valeurs des LDT à zéro euro correspondent aux patientes incluses dans un essai thérapeutique et dont les chimiothérapies sont données à titre gratuit par l'industrie pharmaceutique.

3.3. Coûts des molécules onéreuses

Le coût des molécules onéreuses est estimé à 4 622 265 euros soit 88,7% du coût total des chimiothérapies avec 967 284 euros dans le groupe 1 (73,2%) et 3 654 981 euros dans le groupe 2 (94,9%).

Nous avons évalué le coût des molécules onéreuses par ligne de traitement:

- En 1^{ère} LDT, elles ont représenté 43% des coûts du groupe 1 et 97% du groupe 2
- En 2^{ème} LDT, elles ont représenté 91% des coûts du groupe 1 et 93% des coûts du groupe 2
- En 3^{ème} LDT, elles ont représenté 70% des coûts du groupe 1 et 88% des coûts du groupe 2.

Tableau XXI : Répartition des molécules onéreuses dans les deux groupes par ligne de traitement

	Groupe 1		Groupe 2	
	% de patientes	% de coûts	% de patientes	% de coûts
1 ^{ère} LDT	16,7	43	86,2	97
2 ^{ème} LDT	34,5	91	72,5	93
3 ^{ème} LDT	29,5	70	74,4	88

LDT : ligne de traitement.

Les trois molécules onéreuses les plus prescrites sont le trastuzumab, le docetaxel et le paclitaxel. Elles ont représenté à elles seules 66,7% du coût total des molécules de chimiothérapie.

Les dépenses générées par le trastuzumab sont les plus importantes. Elles se sont élevées à 1 880 007 euros, soit 36,35% du coût total de la chimiothérapie pour l'ensemble des 301 patientes. Sachant que seulement 43 patientes ont bénéficié d'un traitement par trastuzumab, le coût moyen du trastuzumab par patiente est de 43 721 euros. On peut également estimer son coût moyen par patiente et par année de survie à 15 898 euros.

La deuxième molécule onéreuse est le docetaxel. Les dépenses générées par le docetaxel se sont élevées à 1 193 386 euros, soit 22,9% du coût total de la chimiothérapie. Les dépenses moyennes par patiente sont estimées à 6521 euros.

La troisième molécule onéreuse est le paclitaxel. Le coût du paclitaxel s'est élevé à 402 163 euros soit 7,7% du coût total de la chimiothérapie. Le coût moyen par patiente est de 4 278 euros.

Tableau XXII : Impacts des dépenses des trois molécules les plus onéreuses par groupe

	Groupe 1		Groupe 2	
	n	% de coûts	n	% de coûts
Trastuzumab	3 (2%)	11,6	40 (26,3%)	44,8
Docetaxel	94 (63%)	47,2	89 (58,6%)	14,7
Paclitaxel	22 (14,7%)	7,8	72 (47,4%)	7,7

3.4. Dépenses des médicaments dispensés en officine de ville

Les dépenses des molécules de chimiothérapie dispensées en officine de ville ont représenté 35 318 euros pour les patientes du groupe 1 (n=14), et 479 233 euros pour les patientes du groupe 2 (n=109).

Globalement, elles ont représenté 2,6% des dépenses de chimiothérapie dans le groupe 1 et 12,4% dans le groupe 2.

PARTIE IV
DISCUSSION

Notre étude porte sur une série rétrospective de 301 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein au stade métastatique au cours de deux périodes : 1994-1998 et 2003-2006. Le choix des périodes a été motivé par la commercialisation, à partir de 1994, de nouvelles thérapeutiques qui ont eu un impact majeur sur la prise en charge de cette pathologie. La période 1994-1998 correspond à la commercialisation des taxanes, avec le paclitaxel qui a obtenu l'AMM dans cette indication en 1994 et le docetaxel en 1998. La période 2003-2006 correspond à l'utilisation en routine de ces nouveaux traitements ainsi que le trastuzumab qui a obtenu l'AMM en 2000 et la capecitabine en 2002.

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Nous avons comparé les caractéristiques cliniques des deux groupes de patientes. Les patientes du groupe 1 sont plus jeunes que celles du groupe 2 et cette différence est significative ($p < 0,001$). Cette différence est probablement due à l'évolution des pratiques cliniques entre ces deux périodes. En effet, nous avons constaté lors de la consultation des 957 dossiers que la grande majorité des patientes âgées de plus de 70 et traitées dans les années 1990 ne recevaient pas de chimiothérapie mais essentiellement de l'hormonothérapie. Par ailleurs, il y a eu un recrutement sélectif de patientes jeunes au CLB pendant la période 1994-1998 en raison de la mise en place d'essais cliniques comportant de la chimiothérapie intensive en vue de réaliser une autogreffe de cellules souches. Ainsi, 27 patientes du groupe 1 ont été greffées et leur âge médian était de 37 ans.

Concernant les caractéristiques histologiques de la tumeur initiale, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux populations sauf pour ce qui est de la taille tumorale. En effet, les patientes du groupe 2 présentent des tumeurs primaires de plus petite taille que celles du groupe 1. Cette évolution s'explique certainement par la généralisation du dépistage de masse du cancer du sein depuis le début des années 2000 en France (84).

Nos résultats mettent également en évidence une recherche plus fréquente du statut HER-2 dans le groupe 2 par rapport au groupe 1. En effet cette analyse s'est standardisée avec l'utilisation systématique du trastuzumab pour toutes les patientes HER-2 à partir de 1999. Avant cette date, il n'y avait pas d'intérêt thérapeutique à évaluer la surexpression de HER-2.

En ce qui concerne le traitement adjuvant, il comporte de la radiothérapie, de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie. Nous notons que la majorité des patientes des deux groupes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Nous avons néanmoins constaté une augmentation de la prescription d'anthracycline chez les patientes du groupe 2. Cette évolution est probablement en rapport avec la publication en 1998 d'une méta-analyse qui a montré un avantage significatif des anthracyclines par rapport au protocole CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-Fluorouracile) avec une réduction de la mortalité de 11% (13). Nous avons également observé une augmentation de la prescription des taxanes en adjuvant dans le groupe 2. En effet, plusieurs essais publiés dès 2002 ont montré un gain de survie chez les patientes à haut risque de rechute traitées par une association taxanes et anthracyclines (85, 86).

Enfin, nos résultats mettent en exergue une prescription plus fréquente de l'hormonothérapie adjuvante dans le groupe 1 alors que la fréquence des récepteurs hormonaux (RH) est similaire dans les deux groupes. Cette différence peut s'expliquer par la prescription de l'hormonothérapie dans les années 1990 à certaines patientes n'exprimant pas les RH. En effet, les patientes à haut risque de rechute pouvaient également en bénéficier (87). Vers la fin des années 1990, les pratiques cliniques ont changé car la méta-analyse des essais comportant du tamoxifène en traitement adjuvant a montré que seule la présence de RH est un facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie (35). Cela explique également une recherche plus systématique du statut de la tumeur *vis à vis* de l'expression des RH dans le groupe 2.

2. REPONSE A NOTRE OBJECTIF PRINCIPAL

Notre étude met en évidence un résultat inattendu pour ce qui est de la survie globale (SG). En effet, la médiane de survie est estimée à 33 mois et n'est pas différente entre les deux groupes. Cependant, il est important de noter qu'elle se situe dans la tranche supérieure des valeurs rapportées dans la littérature (88-90), ce qui montre la qualité de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique au CLB. De plus, l'absence d'amélioration de cette survie pourrait s'expliquer par une similarité de traitement, tout d'abord en terme de nombre de lignes de traitements, entre les deux groupes. En effet la médiane du nombre de lignes de traitement est égale à trois et ce dans les deux groupes.

Nous avons également constaté une similarité concernant l'utilisation des drogues majeures du cancer du sein métastatique (anthracyclines et taxanes). En effet ces deux drogues ont été prescrites chez la majorité des patientes des deux groupes.

Les différences de traitements entre les deux périodes 1994-1998 et 2003-2006 sont principalement liées à l'introduction des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées et à la prescription de trastuzumab chez les patientes surexprimant les récepteurs HER-2. Ces modifications concernent seulement quelques sous-groupes de patientes, et donc le bénéfice attendu est limité du point de vue de l'ensemble des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique.

3. REPONSE A NOS OBJECTIFS SECONDAIRES

3.1. Facteurs pronostiques de la survie globale

En analyse univariée, nous avons retrouvé plusieurs facteurs associés à une meilleure survie globale notamment :

- un intervalle libre supérieur à 2 ans qui témoigne une maladie lentement évolutive. C'est un facteur pronostique important bien décrit dans la littérature (21, 88).
- l'administration d'anthracyclines en première ligne de chimiothérapie. Par contre l'utilisation des taxanes n'est pas associée à un bénéfice en terme de SG. Ces résultats sont en accord avec une méta-analyse récemment publiée par Piccart-Gebhart et al qui montre que les anthracyclines administrées en première ligne et en monothérapie sont supérieures aux taxanes (91).

Parmi les facteurs associés à une survie globale plus courte, nous avons trouvé :

- les localisations viscérales (foie, poumon, cerveau). En effet la défaillance d'un de ces organes, en particulier le foie, peut contre-indiquer l'emploi de chimiothérapies et mettre en jeu rapidement le pronostic vital (92).
- un état général altéré de la patiente au moment de la rechute métastatique (PS supérieur ou égal à 2), qui témoigne de l'avancée de la maladie. Cet état est souvent le résultat d'une atteinte des organes vitaux (93, 94).

Nous avons également retrouvé trois facteurs pronostiques corrélés à une meilleure survie globale en analyse multivariée:

- La présence d'un seul site métastatique, ce qui entraîne une masse tumorale plus faible, donc plus accessible à un traitement local radical et souvent plus sensible à un traitement systémique (90)
- Une localisation osseuse des métastases. Ces métastases sont peu chimio-sensibles mais évoluent plus lentement que les métastases viscérales (88).
- L'expression des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) par la tumeur témoigne le plus souvent d'une hormonosensibilité (95).

Ces facteurs ont été largement décrits dans la littérature et confirment la validité de notre cohorte de patientes (90, 96, 97).

Nous avons également observé une amélioration de la survie globale des patientes traitées pendant la période 2003-2006 et exprimant les RH, par rapport à la période 1994-1998. Ceci est probablement dû à la mise sur le marché de nouvelles molécules d'hormonothérapie après 1998, principalement les inhibiteurs de l'aromatase. Cette hypothèse a déjà été évoquée dans une étude antérieure (90) et devra être confirmée par une étude spécifique.

Dans notre étude, la survie globale des patientes surexprimant HER-2, qui était historiquement un facteur de mauvais pronostic (38), est similaire voire meilleure que celle des patientes ne surexprimant pas l'oncogène. Ainsi, ces patientes ont toutes reçu du trastuzumab, entraînant une amélioration de la survie. Ce résultat corrobore ce qui a été présenté par Dawood et al au congrès de cancérologie de l'ASCO en 2008 (98).

3.2. Ligne de traitement de chimiothérapie

Notre deuxième objectif secondaire est l'étude des différentes caractéristiques des Lignes De Traitement (LDT) de chimiothérapie (durée de la LDT, nombre de LDT par patientes, composition et coût des LDT).

3.2.1. Caractéristiques des lignes de traitement de chimiothérapie

Le nombre médian de LDT de chimiothérapie est égal à 3 dans les deux groupes de patientes. Ce nombre est comparable à ceux rapportés dans la littérature. Une étude rétrospective ayant porté sur 2150 patientes traitées dans les années 1990 a montré que le nombre médian de LDT était égal à deux (96).

De plus, on remarque dans la littérature que la durée des lignes de traitement est corrélée à la réponse tumorale (99), la succession des lignes de chimiothérapie entraînant une sélection progressive de clones tumoraux résistants. Nous avons donc observé, sans surprise, chez nos patientes, un raccourcissement progressif de la durée des LDT avec une durée médiane maximale à la première ligne.

3.2.2. Composition des lignes de traitement

Les deux principales molécules de chimiothérapie prescrites sont les anthracyclines et les taxanes dans les deux groupes. Nous avons noté une évolution au cours du temps de la composition de la première LDT. Les anthracyclines majoritairement prescrites pour les patientes du groupe 1 ont été remplacées par les taxanes pour les patientes du groupe 2. Ceci confirme l'utilisation en routine des taxanes dès la première LDT.

Le trastuzumab et la capecitabine ont été prescrites essentiellement chez les patientes du groupe 2 car ces médicaments ont obtenu leur AMM dans les années 2000.

3.2.3. Coût des lignes de traitement

Notre étude est intéressante car elle permet d'évaluer de manière globale l'évolution des coûts des chimiothérapies. En effet, cette classe de médicaments est celle qui présente un des taux de croissance annuelle les plus élevés en terme de dépenses pour les établissements hospitaliers en France. Ce taux est estimé à 23 % par l'AFSSAPS en 2006 par rapport à 2005 (83).

Dans notre série de patientes, nous avons observé une évolution marquée coûts des chimiothérapies entre les deux périodes 1994-1998 et 2003-2006. Le coût moyen d'une LDT est en moyenne trois fois plus élevé dans le groupe 2 que dans le groupe 1.

Cette évolution est liée à la prescription plus importante de molécules onéreuses aux patientes du groupe 2 par rapport à celles du groupe 1.

Deux molécules onéreuses, le trastuzumab et le docetaxel, sont responsables à elles seules de plus de la moitié des dépenses. On retrouve ces deux molécules en tête de la liste publiée dans le rapport de l'AFSSAPS (83).

4. LIMITES ET PERSPECTIVES

Notre étude est rétrospective et présente par conséquent un biais d'analyse lié aux données manquantes. De plus s'agissant d'une étude monocentrique, l'extrapolation des résultats à la population générale doit se faire avec prudence.

Notre étude de coût doit également être interprétée en tenant compte de quelques limites :

- Le coût des chimiothérapies ne représente qu'une partie des coûts de la prise en charge totale du cancer du sein métastatique.
- Nous n'avons pas évalué la qualité de vie des patientes, étant donné que notre étude est rétrospective.
- Nous n'avons pas utilisé les prix des chimiothérapies au moment où elles ont été administrées mais les prix 2008 TTC renseignés par les CRLCC.

Néanmoins, nos résultats confirment l'augmentation importante des dépenses ces quinze dernières années des médicaments anticancéreux (83). Dans le cancer du sein métastatique, cette augmentation des dépenses est due en partie à l'utilisation du trastuzumab. Or, dans notre sous-groupe de patientes surexprimant HER-2, toutes ont bénéficié du trastuzumab et ont vu leur survie globale s'améliorer considérablement. De plus ce médicament présente l'avantage d'être très bien toléré, ce qui permet d'assurer pour les patientes une qualité de vie satisfaisante (57).

Enfin, il est à noter que nos résultats devront être confirmés par une étude prospective, permettant d'évaluer le coût global de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique en tenant compte de la qualité de vie de ces patientes. En effet, à un stade où la médiane de survie ne dépasse pas 3 ans et dans les circonstances actuelles de maîtrise des dépenses de santé, une étude coût-utilité, évaluant à la fois le coût du traitement et le gain en terme de qualité de vie pour les patientes, pourrait apporter des réponses complémentaires à notre étude.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

Mémoire soutenu par Monsieur Guillaume GALY

Le cancer du sein métastatique est une maladie incurable et constitue la phase ultime d'un cancer du sein primaire dans 30% des cas environ. La prise en charge thérapeutique à ce stade est complexe et a évolué depuis les années 1990 avec l'arrivée de nouvelles chimiothérapies antinéoplasiques. Il s'agit notamment des inhibiteurs du fuseau (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel), d'un antimétabolite (capecitabine) et d'anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab). Le but de ces traitements est avant tout de freiner la progression de la maladie et d'augmenter la survie globale des patients.

L'objectif principal de l'étude, menée au Centre Léon Bérard, est de comparer la survie globale de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, traitées par chimiothérapie sur deux périodes : 1994-1998 et 2003-2006. Nous avons également analysé les facteurs pronostiques de la survie, le nombre de lignes de traitements par chimiothérapie et leurs coûts.

Trois cent une patientes ont été incluses dans notre étude, 149 patientes dans le groupe 1994-1998 et 152 patientes dans le groupe 2003-2006. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la survie globale. Concernant les facteurs pronostiques, nous avons confirmé l'expression des récepteurs hormonaux comme un facteur de bon pronostic. Par contre, dans notre étude la surexpression de HER-2 n'était pas un facteur pronostique péjoratif. Chez les patientes qui expriment les récepteurs hormonaux, nous avons observé une amélioration de la survie dans le groupe 2003-2006.

Les patientes ont reçu en moyenne trois lignes de chimiothérapie, et ce dans les deux groupes. Nous avons observé une progression significative des coûts de chimiothérapie entre les deux périodes avec en moyenne une multiplication du coût d'une ligne de chimiothérapie par un facteur 3.

L'absence d'amélioration de la survie globale entre les deux groupes pourrait s'expliquer par une similarité des traitements administrés, notamment pour les anthracyclines et les taxanes. Concernant l'amélioration de la survie chez les patientes qui expriment les récepteurs hormonaux et traitées durant la période 2003-2006, cela pourrait s'expliquer par l'utilisation de nouvelles hormonothérapies, mais cette hypothèse devra être confirmée par une analyse spécifique.

Enfin, le fait que dans notre population la surexpression d'HER-2 n'était pas un facteur de mauvais pronostic comme on aurait pu s'y attendre est probablement dû à l'utilisation du trastuzumab.

Notre étude rétrospective sur un nombre limité de malades ne retrouve pas, en conditions de pratique clinique, les résultats obtenus au cours des essais randomisés de chimiothérapie. Néanmoins à un stade où la médiane de survie ne dépasse pas 3 ans, l'amélioration bien établie des symptômes liés à la maladie par la chimiothérapie est corrélée à une meilleure qualité de vie des patientes. Dans les circonstances actuelles de maîtrise des dépenses de santé, une étude coût-utilité, évaluant à la fois le coût du traitement et la qualité de vie des patientes pourrait apporter des réponses complémentaires à notre étude.

**Le Président du Jury,
Professeur Jérôme GUITTON**

**Vu et permis d'imprimer
Lyon, le**

**Vu, le Directeur de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard**

Professeur François LOCHER

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 ; 51 (1 Pt 1): 3-30.
- (2) Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France: quoi de neuf depuis l'année dernière. *Bull Cancer*. 2004; 91 (1): 9-14, 2004.
- (3) Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001; 2 (9): 533-43.
- (4) Doridot V, Clough KB. Breast cancers. Epidemiology, pathology, staging, diagnosis, etiology, principles of treatment. *Rev Prat*. 2001; 51 (11): 1239-45.
- (5) Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F et al. Estimations nationales : tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. Institut de Veille Sanitaire : bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2003 ; 41-42: 190-193.
- (6) Tretarre B, Guizard AV, Fontaine D. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. Institut de Veille Sanitaire : bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2004 ; 44: 209-210.
- (7) World Health Organisation. Histological typing of breast cancer, 2nd éd. World Health Organisation, Genève 1981.
- (8) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 (17): 3628-36.
- (9) Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2007; 18 Suppl 6: vi63-5.
- (10) Anonyme. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355 (9217): 1757-70.
- (11) Bremont A. Maladies du sein, 1ère éd. Paris: Masson; 2004.
- (12) Anonyme. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1992; 339 (8784): 1-15.

- (13) Anonyme. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998; 352 (9132): 930-42.
- (14) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9555): 29-36.
- (15) Miller KD, Sledge GW Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999; 13 (2): 415-34.
- (16) Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004; 9(6): 606-16.
- (17) Luporsi E. Cancer du sein métastatique : stratégies thérapeutiques. *Oncologie*. 2007; 9 (suppl 1): s2-s8.
- (18) Luporsi, E. Le cancer du sein métastatique. Définitions actuelles, épidémiologie, présentations cliniques. *i-revues*. 2007, 17-24.
http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/2042/15908/1/SFSPM_2007_17.pdf
consulté le 20 août 2008.
- (19) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (10): 3439-60.
- (20) Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001; 12 (1): 81-7.
- (21) Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge R. M. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer*. 2003; 97 (3): 545-53.
- (22) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5 (6): 649-55.
- (23) Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2007, 18 (2): 215-25.
- (24) Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (19): 1441-5.

- (25) Pierga JY, Asselain B, Jouve M, Dieras V, Carton M, Laurence V, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer*. 2001; 91 (6): 1079-89.
- (26) Alexieva-Figusch J, Van Putten WL, Blankenstein MA, Blonk-Van Der Wijst J, Klijn JG. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer*. 1988; 61 (4): 758-68.
- (27) Kramer JA, Curran D, Piccart M, de Haes JC, Bruning P, Klijn J, et al. Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000; 36 (12): 1498-506.
- (28) Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, Swenerton KD, Gehan EA, Yap HY, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1983 1(12): 776-86.
- (29) Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L, Garrone O, Bertelli G, Guelfi M, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14 (3): 764-73.
- (30) Pierga JY, Robain M, Jouve M, Asselain B, Dieras V, Beuzeboc P, et al. Response to chemotherapy is a major parameter-influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2001; 12 (2): 231-7, 2001.
- (31) Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP, Bastholt L, Danova M, Focan C, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (22): 5117-25.
- (32) Colozza M, de Azambuja E, Personeni N, Lebrun F, Piccart MJ, Cardoso F. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2007; 12 (12): 253-70.
- (33) Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1987; 5 (1): 55-61.
- (34) Rack B, Janni W, Gerber B, Strobl B, Schindlbeck C, Klanner E, et al. Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 82 (2): 83-92.
- (35) Anonyme. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998; 351 (9114): 1451-67.

- (36) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989; 244 (4905): 707-12.
- (37) Muller V, Witzel I, Luck HJ, Kohler G, von Minckwitz G, Mobus V, et al. Prognostic and predictive impact of the HER-2/ neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 86 (1): 9-18.
- (38) Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998; 16 (6): 413-28.
- (39) Whenham N, D'Hondt V, Piccart MJ. HER2-positive breast cancer: from trastuzumab to innovatory anti-HER2 strategies. *Clin Breast Cancer*. 2008; 8 (1): 38-49.
- (40) Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*. 2006; 107 (4): 696-704.
- (41) von Minckwitz G. Evidence-based treatment of metastatic breast cancer - 2006 recommendations by the AGO Breast Commission. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (17): 2897-908.
- (42) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999; 49 (1): 8-31.
- (43) Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (18): 2743-49.
- (44) Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*. 2008; 247 (5): 732-8.
- (45) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (11): 798-804.
- (46) Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (17): 3608-17.
- (47) Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92 (11): 903-11.
- (48) Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (2): 343-53.

- (49) Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 24 (1): CD003370.
- (50) Seidman AD. Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2003; 30 (2 suppl 3): 6-10.
- (51) Anonyme. Cancer du sein : Recommandation pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. *Oncologie.* 2007; 9: 593-644.
- (52) Anonyme. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol.* 1988; 6 (4): 679-88.
- (53) Blomqvist C, Elomaa I, Rissanen P, Hietanen P, Nevasaari K, Helle L. FEC (5-fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide) monthly versus FEC weekly in metastatic breast cancer. First results of a randomized trial. *Acta Oncol.* 1992; 31 (2): 231-6.
- (54) Ferrari E, Gibelin P, Baudouy M, Gunness TK, Jourdan J, Morand P. False image of aortic dissection in transesophageal echography. A pitfall to be known. *Presse Med.* 1993; 22 (17): 829.
- (55) Gabizon A, Catane R, Uziely B, Kaufman B, Safra T, Cohen R, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res.* 1994; 54 (4): 987-92.
- (56) O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (3): 440-9.
- (57) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344 (11): 783-92.
- (58) Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Fjaestad K. Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol.* 2004; 43 (1): 11-4.
- (59) Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (8): 2341-54.

- (60) Vu T, Ellard S, Speers CH, Taylor SC, de Lemos ML, Hu F, et al. Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population-based evaluation. *Ann Oncol.* 2008; 19(3): 461-4.
- (61) Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (25): 5983-92.
- (62) Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (6): 968-75.
- (63) Bremont A. *Maladies du sein*, 1^{ère} éd. Paris: Masson; 2004.
- (64) Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (2): 485-93.
- (65) Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer.* 2001; 92 (7): 1759-68.
- (66) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (12): 2812-23.
- (67) Amadori D, Ceconetto L. Gemcitabine and taxanes in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 5: v173-6.
- (68) Silvestris N, Cinieri S, La Torre I, Pezzella G, Numico G, Orlando L, et al. Role of gemcitabine in metastatic breast cancer patients: A short review. *Breast.* 2008; 17 (3): 220-6.
- (69) Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, Monnier A, Gil Delgado MA, Kerbrat P, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (7): 1245-52.
- (70) Eichbaum MH, Gast AS, Schneeweiss A, Bruckner T, Sohn C. Activity and tolerability of a combined palliative chemotherapy with mitomycin C, folinate, and 5-Fluorouracil in patients with advanced breast cancer after intensive pretreatment: a retrospective analysis. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30(2): 139-45.
- (71) Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer.* 2006; 94 (2): 259-67.

- (72) Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14 (3): 737-44.
- (73) Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol*. 1999; 26 (4 suppl 12): 78-83.
- (74) Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (19): 4265-74.
- (75) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (26): 2733-43.
- (76) Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357 (26): 2666-76.
- (77) Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (11): 1810-16.
- (78) Tran MA, Smith CD, Kester M, Robertson GP. Combining nanoliposomal ceramide with sorafenib synergistically inhibits melanoma and breast cancer cell survival to decrease tumor development. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (11): 3571-81.
- (79) Lotz JP, Cure H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M, et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *Eur J Cancer*. 2005; 41 (1): 71-80.
- (80) Roche H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control*. 2003; 10 (1): 42-7.
- (81) AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1995-2005. Direction des études médico-économiques de l'information scientifique. Juin 2007, 2-117.
http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rapport_vente_medicament_2006.pdf consulté le 20 Aout 2008.
- (82) Levy C, Bonastre J. Le coût de la chimiothérapie. *Bull Cancer*. 2003 ; 90 (11): 976-82

- (83) AFSSAPS. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, Chiffres-clés 2006. Septembre 2007, 3ème éd, 1-13.
http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rapport_vente_medicament_chiffre_2006.pdf consulté le 20 Aout 2008.
- (84) Aubard Y, Genet D, Eyraud JL, Clavere P, Tubiana-Mathieu N, Philippe HJ. Impact of screening on breast cancer detection. Retrospective comparative study of two periods ten years apart. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002; 23 (1): 37-41.
- (85) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (6): 976-83.
- (86) Hortobagyi GN. Progress in systemic chemotherapy of primary breast cancer: an overview. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; (30): 72-9.
- (87) Anonyme. Early stage breast cancer. Consensus Statement. 1990; 8 (6): 1-19.
- (88) Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer.* 2005; 104 (8): 1742-50.
- (89) Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer.* 2004; 100 (1): 44-52.
- (90) Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (16): 3302-8.
- (91) Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (12): 1980-6.
- (92) Pritchard KI. Liver metastases: can our understanding of their biology and prognostic value contribute to a strategy for optimum therapeutic management? *Eur J Cancer.* 1997; 33 Suppl 7: S11-14.
- (93) Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res.* 1979; 39 (5): 1552-62.
- (94) Nomura Y. Different survival determinants of metastatic breast cancer patients treated with endocrine therapy or chemo-endocrine therapy. *Int J Oncol.* 1998; 12 (4): 817-24.

- (95) Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, Asmar L, Theriault RL, Buzdar A, et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer*. 1999; 85(1): 104-11.
- (96) Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007; 110 (5): 973-9.
- (97) Rahman Z, Kavanagh J, Champlin R, Giles R, Hanania E, Fu S, et al. Chemotherapy immediately following autologous stem-cell transplantation in patients with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 1998; 4 (11): 2717-21.
- (98) Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review. *J Clin Oncol*. 2008; 26: (May 20 suppl; abstr 1018).
- (99) Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Altweegg T, Chaigneau L, et al. A. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107 (2): 275-9.

ANNEXE

NOM : **PRENOM :** **NUDOS :**
DDN :

DATE OPERATION / BIOPSIE / DATE DE Δg : -9

GRADE SBR 1 2 3 -9

TAILLE ≤20 >20 mm -9

NB GGL ENVAHIS N+ N- -9

RH **RE** POS NEG % -9

RP POS NEG % -9

STATUT HER2 POS NEG -9

METASTATIQUE D'EMBLEE OUI NON

DATE DU STADE META :

SITES METASTATIQUES INITIAUX OS POU MON CERVEAU FOIE AUTRE

HORMONOTHERAPIE **Adj :** OUI NON **Metas :** OUI NON

RADIOTHERAPIE **Adj :** OUI NON **Metas :** OUI NON

PS DE DEPART AU STADE META :

LIGNE	NOM PROTOCOLE	DATE DE DEBUT	DATE DE DERNIERE CURE	DATE DE PROGRESSION	REPONSE

DDN
ETAT AU DDN RC RP STABLE PROGRESSION DCD

NOM
PRENOM
NUDOS

EN CAS DE PRISE DE XELODA

LIGNE	NOM PROTOCOLE	DATE DE DEBUT	DATE DE DERNIERE PRISE	POSOLOGIE	DUREE DU TT

EN CAS DE TRAITEMENT NON RECUPERABLE PAR INFORMATIQUE :

PRODUIT	POSOLOGIE	DOSES CUMULEES		PRODUIT	POSOLOGIE	DOSES CUMULEES

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard
Lyon 1 n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

GALY Guillaume

Impacts clinique et économique de l'utilisation de nouvelles molécules de chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique: Etude comparative de 2 cohortes de patientes 1994-1998 et 2003-2006

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2008, 101p.

RESUME

Le cancer du sein métastatique est une maladie incurable et constitue la phase ultime d'un cancer du sein primaire dans 30% des cas environ. La prise en charge thérapeutique à ce stade est complexe et a évolué depuis les années 1990 avec l'arrivée de nouvelles chimiothérapies antinéoplasiques.

L'objectif principal de l'étude, menée au Centre Léon Bérard (Lyon), est de comparer la survie globale de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, traitées par chimiothérapie sur deux périodes : 1994-1998 et 2003-2006. Nous avons également analysé les facteurs pronostiques de la survie, le nombre de lignes de traitements par chimiothérapie et leurs coûts.

Trois cent une patientes ont été incluses dans notre étude, 149 patientes dans le groupe 1994-1998 et 152 patientes dans le groupe 2003-2006. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la survie globale. Concernant les facteurs pronostiques, nous avons confirmé l'expression des récepteurs hormonaux comme un facteur de bon pronostic. Par contre, dans notre étude la surexpression de HER-2 n'était pas un facteur pronostique péjoratif. Les patientes ont reçu en moyenne trois lignes de chimiothérapie, et ce dans les deux groupes. Nous avons observé une progression significative des coûts de chimiothérapie entre les deux périodes.

L'absence d'amélioration de la survie globale entre les deux groupes pourrait s'expliquer par une similarité des traitements administrés, notamment pour les anthracyclines et les taxanes.

Notre étude rétrospective sur un nombre limité de malades ne retrouve pas, en conditions de pratique clinique, les résultats obtenus au cours des essais randomisés de chimiothérapie. Néanmoins à un stade où la médiane de survie ne dépasse pas 3 ans, une étude coût-utilité, évaluant à la fois le coût du traitement et la qualité de vie des patientes pourrait apporter des réponses complémentaires.

MOTS CLES

Cancer du sein métastatique
Facteurs pronostiques
Ligne de traitement de chimiothérapie
Evaluation des coûts

JURY

Monsieur le Professeur Jérôme GUITTON
Monsieur le Docteur Joseph CICCOLINI
Monsieur le Docteur Bertrand FAVIER
Monsieur le Docteur Jean Paul GUASTALLA
Madame le Docteur Christine PIVOT

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 11 septembre 2008

ADRESSE DE L'AUTEUR

43 Cours Franklin Roosevelt - 69006 LYON