

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2012

N°156

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**ONCOLOGIE MEDICALE**

Par

Judith RAIMBOURG

née le 23 décembre 1981 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 9 novembre 2012

---

**IMPACT DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE SUR LA SURVIE DES  
CANCERS DU SEIN METASTATIQUES AU COURS DU TEMPS**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Mario CAMPONE

# **TABLES DES MATIERES**

TABLE DES ABREVIATIONS.....	3
1 INTRODUCTION .....	6
2 MATERIELS ET METHODES .....	10
2.1 Sélection des patients .....	10
2.2 Analyses statistiques .....	12
3 RESULTATS.....	14
3.1 Sélection des patients .....	14
3.2 Caractéristiques des patients de l'étude.....	15
3.2.1 Caractéristiques des patients lors de la prise en charge initiale .....	15
3.2.2 Caractéristiques des patients lors de la prise en charge métastatique .....	17
3.3 Analyses des paramètres de l'étude .....	21
3.3.1 Survie globale .....	21
3.3.2 Survie sans progression .....	23
3.3.3 Survie globale et facteurs pronostiques.....	26
3.3.4 Survie sans progression et facteurs pronostiques .....	27
3.3.5 Corrélation entre la survie sans progression et la survie globale .....	28
3.4 Impact de la chimiothérapie de première ligne sur la survie globale et la survie sans progression.....	29
3.4.1 Chimiothérapie de première ligne et survie sans progression.....	29
3.4.2 Corrélation entre la survie sans progression et la survie globale en cas de traitement par chimiothérapie de première ligne métastatique .....	32
4 DISCUSSION .....	33
5 BIBLIOGRAPHIE.....	43
6 ANNEXE.....	49

## TABLE DES ABREVIATIONS

RH + : récepteurs hormonaux positifs

RH- : récepteurs hormonaux négatifs

TP : temps jusqu'à progression

RG : réponse globale

SG : survie globale

LH-RH : luteinising hormone releasing hormone ou hormone de libération de la luteinostimuline

AMM : autorisation de mise sur le marché

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 ou récepteur humain aux facteurs de croissance épidermique de type 2

SSP : survie sans progression

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

TNM : tumor node and metastasis ou tumeur ganglion métastase

pT : taille tumorale histologique

pN : atteinte ganglionnaire histologique

PS : performance status

LDH : lactate deshydrogénase

RIA : radioimmunologic assay ou dosage radio immunologique

FISH : fluorescence in situ hybridization ou hybridation in situ en fluorescence

DFI : disease free interval ou délai avant la rechute

n: nombre de patients

mm : millimètre

N+ : atteinte ganglionnaire

N- : absence d'atteinte ganglionnaire

RO+ : récepteurs aux œstrogènes exprimés

RO- : récepteurs aux œstrogènes non exprimés

RP+ : récepteurs à la progestérone exprimés

RP- : récepteurs à la progestérone non exprimés

HER2+ : récepteurs HER2 surexprimés

HER2- : récepteurs HER2 non exprimés

FEC 50 : 5fluoro-uracile + épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide

FEC 75 : 5fluoro-uracile + épirubicine 75 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide

FEC 100 : 5fluoro-uracile + épirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide

Anthra : anthracyclines

Chimio : chimiothérapie

IC : intervalle de confiance

HR : hasard ratio

CMF+/-V+/-P : cyclophosphamide + méthotrexate + 5fluoro-uracile +/- vincristine +/- prednisolone

A : anthracyclines

T : taxanes

A + T : anthracyclines + taxanes

Doxo : doxorubicine

D : docetaxel

P : paclitaxel

X : capecitabine

Cape : capecitabine

AD : doxorubicine + docetaxel

ED : épirubicine + docetaxel

AC + docetaxel : doxorubicine + cyclophosphamide + docetaxel

A + docetaxel : doxorubicine + docetaxel

AP : doxorubicine + paclitaxel

A + paclitaxel : doxorubicine + paclitaxel

E + paclitaxel : épirubicine + paclitaxel

ED : épirubicine + docetaxel

XD : capecitabine + docetaxel

G : gemcitabine

Gem : gemcitabine

PG : paclitaxel + gemcitabine

FAC : 5fluoro-uracile + doxorubicine + cyclophosphamide

JCO : Journal of Clinical Oncology

# 1 INTRODUCTION

Le cancer du sein est la première cause de cancer chez la femme en France avec 52000 nouveaux cas par an. 5 % des femmes présentent un cancer du sein d'emblée métastatique. Le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec environ 11500 décès en 2010 dus à l'évolution métastatique du cancer.

Cependant, la mortalité liée au cancer du sein diminue en France d'environ 1% par an depuis le milieu des années 90 [1,2]. Cette baisse de la mortalité est en partie le résultat de la mise en place du dépistage qui permet de détecter des tumeurs de plus petite taille et de pronostic histologique favorable [2-4]. L'évolution des traitements locaux et systémiques adjuvants du cancer du sein localisé a permis également d'améliorer la survie des patientes. Plusieurs méta-analyses récentes ont confirmé l'impact positif sur la survie, de la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie avec un recul d'au moins 10 ans [5-8]. La radiothérapie réalisée après chirurgie conservatrice et comparée à la chirurgie seule permet une réduction de la mortalité spécifique par cancer à 15 ans de 4% [6], alors que la radiothérapie post mastectomie diminue le taux de décès par cancer de 5.4% à 15 ans pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire [9]. L'utilisation de polychimiothérapies à base d'anthracyclines (doxorubicine et épirubicine) a permis de diminuer le risque de décès par cancer de 6.5% à 10 ans par rapport à l'absence de traitement. Ce bénéfice a été amélioré grâce à l'utilisation de doses plus élevées d'anthracyclines dans les protocoles récents et à l'introduction de l'association aux taxanes et ce quelque soit l'âge de la patiente, le statut ganglionnaire ou l'expression des récepteurs hormonaux [5]. Il en est de même pour l'utilisation des traitements antihormonaux pour les tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone (RH+). Le tamoxifène a permis de diminuer le taux de récurrence locale ou contralatérale de 40 % à 10 ans et de diminuer de 9% la mortalité spécifique à 15 ans par rapport à l'absence de traitement hormonal [7]. Les anti-aromatases de troisième génération ont démontré leur supériorité par rapport au tamoxifène chez les femmes ménopausées, diminuant encore le risque de décès par cancer de 0.5% à 8 ans pour

le traitement pris pendant 5 ans et de 1.7% à 8 ans pour le traitement séquentiel pris après 2 ou 3 ans de tamoxifène [8].

Si nous constatons depuis plusieurs années une augmentation de l'incidence des cancers du sein (effet du dépistage) il n'en demeure pas moins que la mortalité diminue en raison des progrès thérapeutiques. Cependant malgré ces progrès notables, en situation métastatique le pronostic demeure redoutable.

Différents référentiels ont essayé d'établir la meilleure prise en charge. Si l'effet des traitements sur la mortalité est connu pour les cancers du sein localisés, la situation est moins claire pour les femmes suivies pour un cancer du sein métastatique. Là encore les traitements systémiques ont évolué.

L'hormonothérapie est le traitement de référence des patientes présentant une tumeur métastatique RH+ sans métastases viscérales ou peu symptomatique. Le tamoxifène est le traitement de première intention des patientes non ménopausées, associé ou non aux inhibiteurs de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) [10]. Les anti-aromatases de troisième génération, après avoir prouvé leur efficacité après échec du tamoxifène, représentent depuis 2000 le traitement de première intention des patientes ménopausées puisqu'elles ont démontré leur supériorité par rapport au tamoxifène en terme de temps jusqu'à progression (TP) et de taux de réponse globale (RG) sans amélioration de la survie globale (SG) [11-14]. Le fulvestrant, quant à lui, a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2004 après avoir démontré une efficacité équivalente aux anti-aromatases après échec du tamoxifène puis plus récemment en première ligne de traitement mais sans avantage en terme de survie globale [10].

La chimiothérapie reste le traitement de référence pour les patientes ayant une tumeur métastatique n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (RH-), les patientes ayant une tumeur RH+ avec métastases viscérales ou symptomatiques ainsi que les patientes ayant une tumeur exprimant le récepteur humain aux facteurs de croissance épidermique de type 2 (HER2). Les anthracyclines sont les molécules de référence depuis les années 80. Plusieurs autres molécules ont ensuite été développées pour tenter d'améliorer la survie des patientes et permettre de traiter les patientes réfractaires aux anthracyclines. Les taxanes (paclitaxel et docetaxel) ont obtenu leur AMM respectivement en 1993 et 1995 puis le

trastuzumab en 2000, la capecitabine et la vinorelbine en 2001. Toutes ces molécules ont démontré un bénéfice en survie globale dans des situations différentes. Le docetaxel a démontré une amélioration de la survie globale chez des patientes prétraitées par anthracyclines en adjuvant et/ou en première ligne métastatique par rapport à l'association mytomicine-vinblastine (11.4 mois vs 8.7 mois  $p=0.0097$ ) [15] et en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique en association aux anthracyclines par rapport aux anthracyclines seules (22.6 mois vs 16.2 mois  $p=0.019$ ) [16]. Le paclitaxel a démontré un bénéfice en association aux anthracyclines en première ligne métastatique par rapport aux anthracyclines seules (23.3 mois vs 18.3 mois  $p=0.013$ ) [17]. La capecitabine a démontré une amélioration de la survie globale chez des patientes prétraitées par anthracyclines en association au docetaxel par rapport au docetaxel seul en première, deuxième ou troisième ligne de traitement (14.5 mois vs 11.5 mois  $p=0.0126$ ) [18]. La vinorelbine a démontré un bénéfice pour des patientes prétraitées et réfractaires aux anthracyclines en comparaison au melphalan (8.75 mois vs 7.75 mois  $p=0.034$ ). Le trastuzumab est un anticorps ciblant le récepteur HER2 qui a apporté une amélioration significative de la survie globale en association à la chimiothérapie en première ligne métastatique par rapport à la chimiothérapie seule pour les patientes dont la tumeur surexprime HER2. En association aux anthracyclines ou au paclitaxel la survie médiane passe de 20.3 à 25.1 mois ( $p=0.046$ ) [20], alors qu'avec le docetaxel la survie passe de 22.7 mois à 31.2 mois ( $p=0.0325$ ) [21]. On note une progression de la survie médiane passant de 18 mois lors des études évaluant les anthracyclines à 22 mois pour celles évaluant les associations anthracyclines-taxanes et jusqu'à 30 mois pour les études comprenant du trastuzumab [15-21,33]. Il faut cependant rester prudent avec ces résultats, l'impact des traitements sur la survie restant difficile à évaluer [22,23]. En effet, ces études ciblent des populations sélectionnées, certaines comportent des biais et l'analyse de la survie n'est jamais l'objectif principal de ces études. Or plusieurs études ont démontré que dans le cancer du sein les variables d'évaluation d'efficacité des traitements comme la survie sans progression (SSP), le temps jusqu'à progression ou la réponse globale n'étaient pas bien corrélés à la survie globale [24-26].

Plusieurs auteurs ont évalué l'évolution de la survie globale chez des femmes traitées pour un cancer du sein métastatique dans leurs institutions au cours des 25 dernières années, pour tenter de savoir si l'impact sur la survie des traitements, observé dans les essais

cliniques, se reportait dans la population générale [26-32,34]. Certaines de ces études, bien qu'hétérogènes dans les populations et les périodes évaluées, confirment une amélioration de la survie globale passant de 20-24 mois (extrêmes de 15 à 27 mois) pour le début des années 90 à 26-30 mois (extrêmes 22 à 57 mois) pour la fin des années 90 et le début des années 2000 pour des populations non sélectionnées. Plusieurs de ces auteurs évoquent ainsi l'ensemble des progrès thérapeutiques pour expliquer en partie ces résultats bien qu'il ne soit pas possible de déterminer l'effet de chacun des traitements [28,31,32]. Par ailleurs, toutes les patientes ne semblent pas bénéficier de l'augmentation de la survie globale qui profite essentiellement aux patientes ayant une tumeur RH+ [27,29,32,34]. En effet la survie globale médiane des patientes ayant une tumeur RH- se situe autour de 12 mois et varie peu au cours du temps contrairement aux patientes RH+ dont la survie médiane se situe autour de 28 mois et augmente au cours du temps jusqu'à 60 mois.

Hypothèse de travail :

Nous avons souhaité comparer la survie globale et la survie sans progression des patientes suivies à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest au cours des périodes 1992 - 1995 et 2001 - 2004 afin d'évaluer l'impact sur la survie des modifications thérapeutiques de la chimiothérapie de première ligne.

## 2 MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective et de cohorte.

### 2.1 Sélection des patients

Les critères d'éligibilité de cette étude sont les suivants :

Patients présentant un cancer du sein métastatique (synchrone ou métachrone) au cours des périodes allant du 1 janvier 1992 au 31 décembre 1995 (période I) et du 1<sup>er</sup> janvier 2001 au 31 décembre 2004 (période II) à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO). Les patients ont été identifiés à partir de la base de données BERENICE de l'ICO et les données ont ensuite été collectées de manière rétrospective dans les dossiers de chaque patient. Le cancer du sein devait être prouvé histologiquement, mais il n'y avait pas de biopsie de métastase systématique. L'atteinte métastatique était mise en évidence de manière clinique, radiologique, cytologique ou histologique. La classification TNM de 2003 a été utilisée pour évaluer le stade tumoral.

Définition des périodes :

La période I (du 1<sup>er</sup> janvier 1992 au 31 décembre 1995) correspond à la période antérieure à l'utilisation des nouvelles molécules de chimiothérapie où prédominent les anthracyclines. La période II (du 1<sup>er</sup> janvier 2001 au 31 décembre 2004) est la période post-anthracyclines où les nouveaux agents de chimiothérapie précédemment décrits sont utilisés.

Les données que nous avons étudiées sont cliniques, histologiques et biologiques.

Les données cliniques recueillies sont :

- ✓ l'âge au diagnostic initial et au diagnostic de la maladie métastatique
- ✓ la taille tumorale histologique (pT) au diagnostic initial
- ✓ le statut ganglionnaire histologique (pN) au diagnostic initial
- ✓ le Performance Status (PS) à la rechute

- ✓ le ou les sites métastatiques
- ✓ le nombre de sites métastatiques

Les métastases pulmonaires, pleurales, hépatiques, péritonéales et cérébrales ont été considérées comme des métastases viscérales et les métastases osseuses, ganglionnaires, musculaires et cutanées comme des métastases non viscérales. Une atteinte du parenchyme pulmonaire associée à une atteinte pleurale a été considérée comme un même site.

Les données biologiques recueillies sont :

- ✓ le taux plasmatique de LDH lors de la rechute métastatique
- ✓ le taux plasmatique de lymphocytes lors de la rechute métastatique

Les données histologiques recueillies sont :

- ✓ le statut RH
- ✓ le statut HER2

Les statuts RH et HER2 ont été évalués sur la pièce opératoire initiale à l'exception des patientes métastatiques d'emblée. En cas d'évolution métastatique secondaire prouvée histologiquement sur biopsie de métastase, seul le statut RH et HER2 de la tumeur primitive a été pris en compte. La positivité des récepteurs hormonaux était déterminée par biochimie (technique de dosage radio immunologique RIA) ou immunohistochimie selon les périodes. Le statut du récepteur HER2 était évalué par immunohistochimie et considéré comme non exprimé ou négatif si  $\leq 1+$ , surexprimé ou positif si  $\geq 3+$ . En cas de positivité à 2+ une analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) complémentaire était réalisée. En cas d'amplification du gène codant pour HER2, les patients étaient considérés comme HER2 positif. Ces tests n'étaient disponibles que pour la période II.

Les différents types de traitements systémiques ou locaux ainsi que leur date de début ont été colligés pour la prise en charge néoadjuvante ou adjuvante ainsi que pour la première

rechute locale ou régionale. A partir du diagnostic de la maladie métastatique les différents traitements locaux ou systémiques ainsi que leur date de début ont également été colligés jusqu'à ce que les patientes reçoivent une ligne de chimiothérapie. La chimiothérapie est considérée de première ligne si la patiente n'a reçu aucun autre traitement systémique depuis le début de la maladie métastatique. Les chimiothérapies ont été regroupées en plusieurs catégories : anthracyclines pour les protocoles de mono ou polychimiothérapies comprenant des anthracyclines (épirubicine ou doxorubicine), taxanes pour les protocoles comprenant du docetaxel ou du paclitaxel en mono ou polychimiothérapie, capecitabine pour ceux comprenant de la capecitabine en mono ou polychimiothérapie, trastuzumab pour les protocoles à base de trastuzumab et enfin « autres chimiothérapies ». Les chimiothérapies comprenant plusieurs molécules majeures ont été classées en anthracyclines + taxanes et capecitabine + taxanes.

Les anti-aromatases de troisième génération (exemestane, letrozole et anastrozole) ont été regroupées sous le terme anti-aromatases. Les anti-aromatases de première et deuxième générations ont été regroupées sous le terme « autres anti-aromatases ».

## **2.2 Analyses statistiques**

Données :

L'objectif principal de cette étude est la comparaison de la survie globale des patientes entre les deux périodes de temps. L'objectif secondaire est la comparaison de la survie sans progression entre les deux périodes. Ainsi nous pourrions évaluer l'impact de la chimiothérapie sur la survie au cours du temps.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de leurs modalités respectives et les variables quantitatives par leurs moyennes +/- écart-type.

La comparaison des variables qualitatives entre les deux périodes de traitement a été faite par le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson (ou le test de Fisher si nécessaire) et celles des variables quantitatives par le test de Student (ou le test de Mann-Whitney si nécessaire).

La survie globale est calculée comme le délai entre la date du diagnostic de maladie métastatique et le décès (ou la date de dernières nouvelles en vie). La survie sans progression est calculée comme la période entre la date du diagnostic de maladie

métastatique et la progression à l'exclusion du décès. Le délai avant la rechute (DFI) est calculé comme le délai entre la date du diagnostic initial et la première rechute locale ou métastatique avec un seuil à 24 mois.

Les courbes de survie sont calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'étape monovariée par le test du logrank.

L'analyse de survie multivariée a été faite par le modèle de régression semi-paramétrique de Cox. La validité du modèle de Cox est attestée par le non rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques par la méthode de Shoenfeld. L'analyse des données de survie a également utilisé quand nécessaire le modèle de Cox incluant une covariable dépendante du temps.

L'ensemble des tests a été mené de façon bilatérale avec un p de significativité limite de 5%. Les calculs ont été effectués grâce aux logiciels STATA version 10.1 SE (StataCorp, College Station, Texas, USA) et SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 3 RESULTATS

### 3.1 Sélection des patients

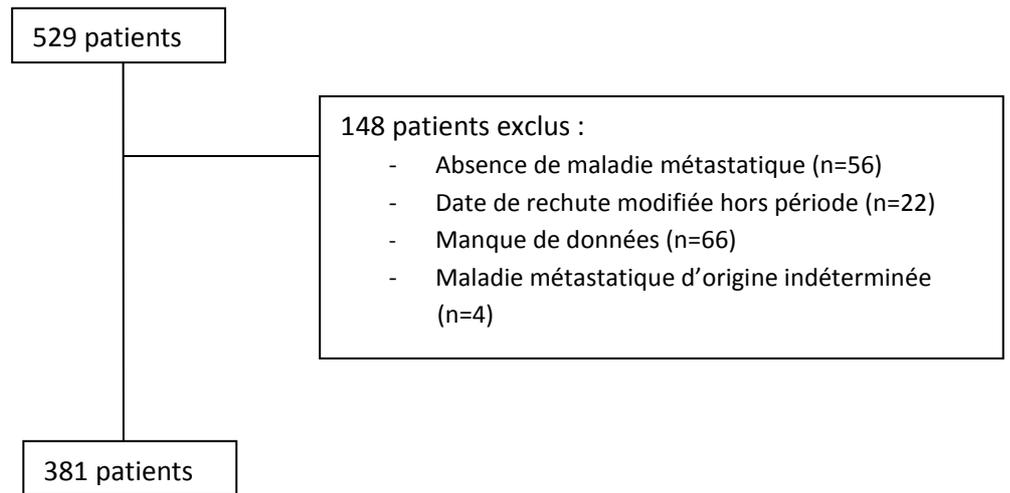


Figure 1 : plan de sélection des patients pour l'analyse statistique

Les données de 529 patients ont été analysées. 148 patients ont été exclus et 381 patients retenus pour l'analyse statistique dont 185 patients dans la période I et 196 dans la période II. (Figure 1)

## 3.2 Caractéristiques des patients de l'étude

### 3.2.1 Caractéristiques des patients lors de la prise en charge initiale

Tous les patients sont des femmes. L'ensemble de leurs caractéristiques est résumé dans le tableau 1.

L'âge moyen au diagnostic initial est de 54 ans pour l'ensemble de la population et respectivement de 53 et 54.1 ans pour les périodes I et II. Plus de 90% des patientes ont une tumeur localisée à la prise en charge initiale et seulement 7% une tumeur métastatique d'emblée, respectivement 5% pour la période I et 9% pour la période II ( $p=0.194$ ). Les tumeurs localisées ont une taille moyenne de 30 mm (stade pT2) et sont associées dans 68% des cas à une atteinte ganglionnaire (en moyenne de stade pN1).

Bien que 60% des tumeurs soient RH+, seulement 35% des patientes ont reçu un traitement par hormonothérapie, majoritairement du tamoxifène. 66% des patientes ont bénéficié d'un traitement adjuvant par chimiothérapie comprenant majoritairement des anthracyclines (98%).

Cependant il existe des différences significatives entre les populations des deux périodes étudiées. Les patientes suivies au cours de la période II ont des tumeurs de plus petite taille (37.5mm en moyenne vs 27.7mm  $p<0.001$ ) avec un nombre de ganglions atteints en moyenne plus faible (4.1 ganglions vs 3.1 ganglions  $p<0.022$ ) bien qu'il y ait autant d'atteinte ganglionnaire dans chaque période (69% période I vs 67% période II).

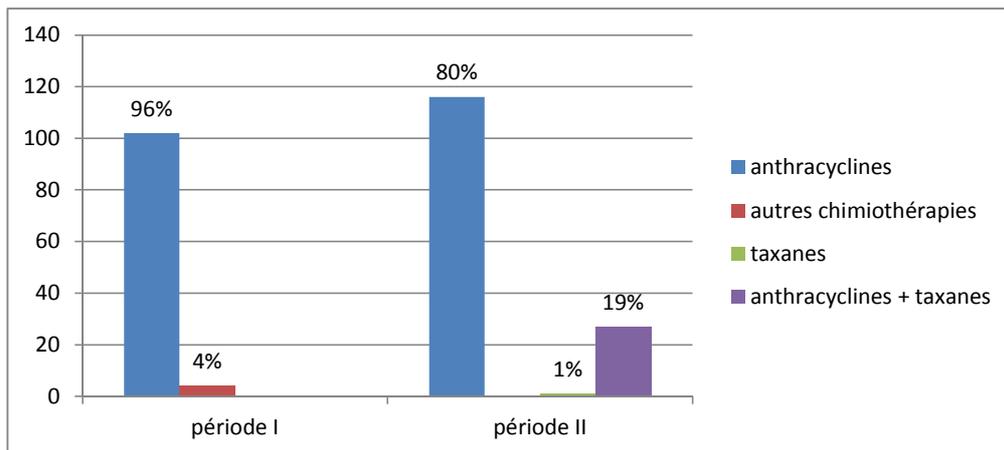
Il existe un nombre significativement plus important de statut RH inconnu dans la première période (29% vs 6%  $p<0.001$ ) et parallèlement un nombre moins important de patientes RH+ (49% vs 69%  $p<0.001$ ).

Malgré des tumeurs de stade plus faible, un nombre supérieur de patientes de la période II a reçu un traitement adjuvant de chimiothérapie (57% vs 73%  $p<0.001$ ). Les traitements reçus pendant la période adjuvante sont résumés figure 2. Les schémas comportant des anthracyclines sont majoritaires, mais la dose-intensité est plus importante au cours de la période II pendant laquelle on voit également apparaître l'association des anthracyclines aux taxanes évaluée dans le cadre d'essais cliniques.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à la prise en charge initiale**

	Population globale (1992-2004) n=381	Période I (1992-95) n=185	Période II (2001-04) n=196	p
<b>Age moyen (années)</b>	54	53.0	54.1	0.380
<b>Métastatique d'emblée</b>				
<b>Non</b>	356 (93%)	176 (95%)	180 (91%)	0.194
<b>Oui</b>	25 (7%)	9 (5%)	16 (9%)	
<b><u>Caractéristique tumorale</u></b>				
<b>Taille histologique pT moyenne (mm)</b>	30.7	37.5	27.7	<b>&lt;0.001</b>
<b>pN+</b>				
<b>Non</b>	114 (30%)	55 (30%)	59 (30%)	0.528
<b>oui</b>	258 (68%)	127 (69%)	131 (67%)	
<b>1-3</b>	131	60	71	
<b>4-9</b>	87	41	46	
<b>&gt;10</b>	40	26	14	
<b>Nombre ganglions positifs (moyenne)</b>	3.58	4.1	3.1	<b>0.022</b>
<b>RH + total</b>	227 (60%)	91 (49%)	136 (69%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>RO+ RP+</b>	148	60	88	
<b>RO+ RP-</b>	57	25	32	
<b>RO+ RP inconnu</b>	8	0	8	
<b>RO- RP+</b>	14	6	8	
<b>RH-</b>	91(24%)	42 (22%)	49 (25%)	
<b>RH inconnu</b>	63 (16%)	52 (29%)	11 (6%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>HER2 -</b>	88 (23%)	4	84 (43%)	
<b>HER2+</b>	35 (9%)	1	34 (17%)	
<b>HER Inconnu</b>	258 (68%)	180 (97%)	78 (40%)	0.669
<b><u>Traitement adjuvant</u></b>				
<b>Hormonothérapie adjuvante</b>				
<b>Non</b>	247 (65%)	136 (74%)	111 (57%)	
<b>Oui</b>	133 (35%)	49 (26%)	84 (43%)	
<b>Tamoxifene</b>	128 (96%)	49 (100%)	79 (96%)	
<b>Anti aromatase</b>	5 (4%)	0	5 (4%)	
<b>Chimiothérapie (néo)adjuvante</b>				
<b>Non</b>	<b>131 (34%)</b>	<b>79 (43%)</b>	<b>52 (27%)</b>	<b>0.001</b>
<b>Oui</b>	<b>250 (66%)</b>	<b>106 (57%)</b>	<b>144 (73%)</b>	

Abréviations : n (nombre de patient), mm (millimètre), N (atteinte ganglionnaire), RH (récepteurs hormonaux), RO (récepteurs aux œstrogènes), RP (récepteurs à la progestérone), HER2 (récepteur humain aux facteurs de croissance épidermique de type 2)



**Figure 2 : Chimiothérapie adjuvante selon les périodes.**

**Abréviations :** FEC (5fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide), FEC 50 (50mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine), FEC 75 (75mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine), FEC 100 (100 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine)

Période I (n=106) : 96% d'anthracyclines dont 70% de FEC 50, 15% FEC 75 et 5% de FEC 100.

Période II (n=144) : 80% d'anthracyclines (49% de FEC 100, 40% de FEC 50). 19% de protocoles associant anthracyclines et taxanes (50% docetaxel et 50% paclitaxel).

### 3.2.2 Caractéristiques des patients lors de la prise en charge métastatique

L'âge moyen est de 57.5 ans pour la population globale de ces patientes et de respectivement 56.2 ans et 58.7 ans pour les périodes I et II. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 2. Le délai moyen avant la rechute (localisée ou métastatique) est de 41 mois et plus de la moitié des patientes rechutent plus de 24 mois après leur diagnostic. Une majorité de patientes présentent moins de 3 localisations métastatiques mais une atteinte viscérale dans près de 50% des cas. 45% des patientes reçoivent un traitement de première ligne métastatique par chimiothérapie et 65% des patientes reçoivent de l'hormonothérapie en première ligne. Dans 16 % des cas cette hormonothérapie est donnée en traitement de maintenance après chimiothérapie.

Il existe des différences entre les deux périodes. Le délai avant la rechute est significativement plus long au cours de la période II avec un délai moyen de 33 mois contre 48 mois (p<0.001).

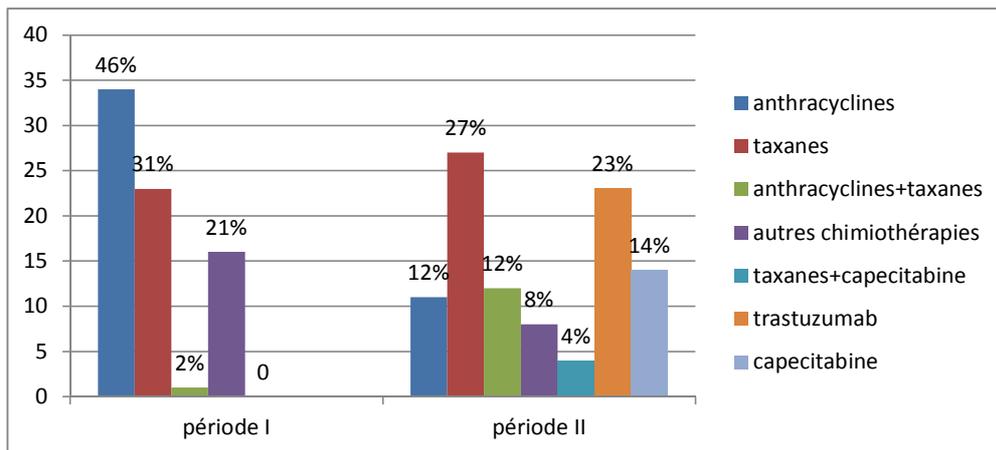
Les patientes suivies au cours de la période II ont plus fréquemment des métastases viscérales (38% vs 56% p=0.001). Il existe également des différences significatives dans la localisation des métastases. Les patientes de la période I présentent plus fréquemment des métastases cutanées (21% vs 10% p=0.002) alors que les patientes de la période II présentent plus de métastases cérébrales (6% vs 1% p=0.012). Un nombre plus important de patientes a bénéficié d'un traitement de chimiothérapie de première ligne métastatique au cours de la période II (40% vs 51% p=0.024). La répartition des traitements utilisés en première ligne métastatique est décrite dans la figure 3. Au cours de la période I, les anthracyclines restent majoritairement utilisées mais 31% des patientes ont bénéficié des taxanes, essentiellement du docetaxel, dans le cadre d'essais cliniques. Au cours de la période II, l'utilisation du docetaxel devient prépondérante. Lorsque l'utilisation des anthracyclines est possible, elles sont fréquemment associées au docetaxel. Les patientes HER2+ sont traitées par trastuzumab en association à différents protocoles de chimiothérapie. Enfin 18 % des patientes reçoivent de la capecitabine en monothérapie ou en association aux taxanes. Parmi les 14% de patientes traitées par capecitabine en monothérapie, un tiers a reçu des anthracyclines et des taxanes en adjuvant.

Les taux plasmatiques de LDH et de lymphocytes ainsi que le PS sont des variables qui sont rarement rapportées au cours de la période I et qui n'ont pu être analysées de manière fiable.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patientes lors de l'évolution métastatique**

	Population globale n=381	Période I n=185	Période II n=196	p
<b>Age moyen (années)</b>	57.5	56.2	58.7	0.4
<b>Délai avant la rechute moyenne (mois)</b>	40.7	32.9	47.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>Délai avant la rechute</b>				
<b>≤24 mois</b>	156 (40%)	88 (48%)	68 (35%)	
<b>&gt;24 mois</b>	225 (60%)	97 (52%)	128 (65%)	<b>0.011</b>
<b>RH+*</b>	227 (60%)	91 (49%)	136 (69%)	<0.001
<b>RH-</b>	91(24%)	42 (22%)	49 (25%)	
<b>Statut inconnu</b>	63 (16%)	52 (29%)	11 (6%)	<0.001
<b>Localisation métastatique</b>				
<b>Nombres sites métastatiques (moyenne)</b>	1.4	1.3	1.5	0.054
<b>Nombres sites métastatiques</b>				
<b>≤2</b>	344(90%)	170 (92%)	174 (88%)	
<b>&gt;2</b>	36 (10%)	15 (8%)	21 (12%)	0.12
<b>Métastases viscérales</b>				
<b>Non</b>	203 (53%)	115 (62%)	88 (45%)	
<b>Oui</b>	177 (47%)	70 (38%)	107 (55%)	<b>0.001</b>
<b>Traitement de première ligne métastatique</b>				
<b>Chimiothérapie</b>				
<b>Non</b>	204 (53%)	111 (60%)	93 (47%)	
<b>Oui</b>	173 (45%)	74 (40%)	99 (51%)	<b>0.024</b>
<b>Hormonothérapie</b>				
<b>Non</b>	134 (35%)	57 (31%)	77 (40%)	
<b>Oui</b>	245 (65%)	127 (69%)	118 (60%)	

\*statut défini sur la pièce opératoire initiale



**Figure 3 : Chimiothérapies reçues en première ligne métastatique.**

**Abréviations :** FEC (5fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide), FEC 50 (50mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine), FEC 100 (100mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine)

Période I (n=74) : 46% d'anthracyclines (60% FEC 50, 17% doxorubicine-vinorelbine, 23% autres), 31% de taxanes (45% docetaxel, 40% docetaxel-vinorelbine, 15% paclitaxel), 21 % d'autres chimiothérapies (80% vinorelbine seule ou associée à la mitoxantrone)

Période II (n=99) : 27% de taxanes (85% docetaxel, 15% paclitaxel), 12% d'anthracyclines + taxanes (100% docetaxel), 12% d'anthracyclines (75% de FEC 50, 25% FEC 100). 4% de taxanes + capecitabine (100% docetaxel). 23% de trastuzumab associé aux protocoles suivant : paclitaxel, paclitaxel-carboplatine, docetaxel-cisplatine, FEC 100.

### 3.3 Analyses des paramètres de l'étude

#### 3.3.1 Survie globale

La survie globale est le délai entre la date du diagnostic de maladie métastatique et le décès quelque soit sa cause. La médiane de survie globale dans notre population (n=380) est de 27.4 mois (intervalle de confiance IC 95% [23.88-30.48]). (Figure 4). Les taux de survie à 3 ans et 5 ans sont respectivement de 40% et 26%.

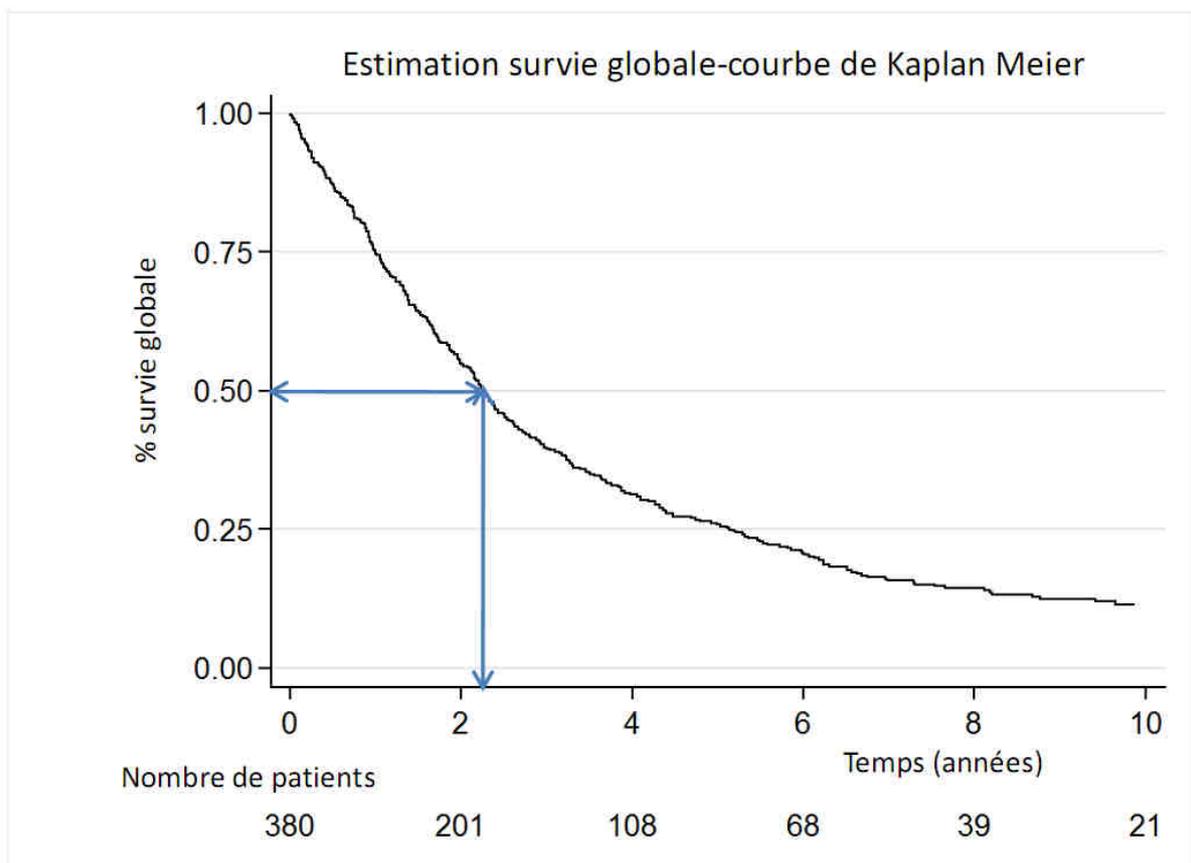


Figure 4 : Survie globale de l'ensemble de la population (1992-2004)

La survie médiane est de 26 mois pour les patientes suivies au cours de la période I (n=185) et de 29 mois pour les patientes suivies au cours de la période II (n=195). Il n’y a pas de différence significative entre les deux périodes (p=0.12) (figure 5). Les taux de survie à 3 ans sont respectivement de 35% et 44% et les taux de survie à 5 ans de 21% et 30%. Il existe de rares longs survivants à 10 ans respectivement 14 et 7.

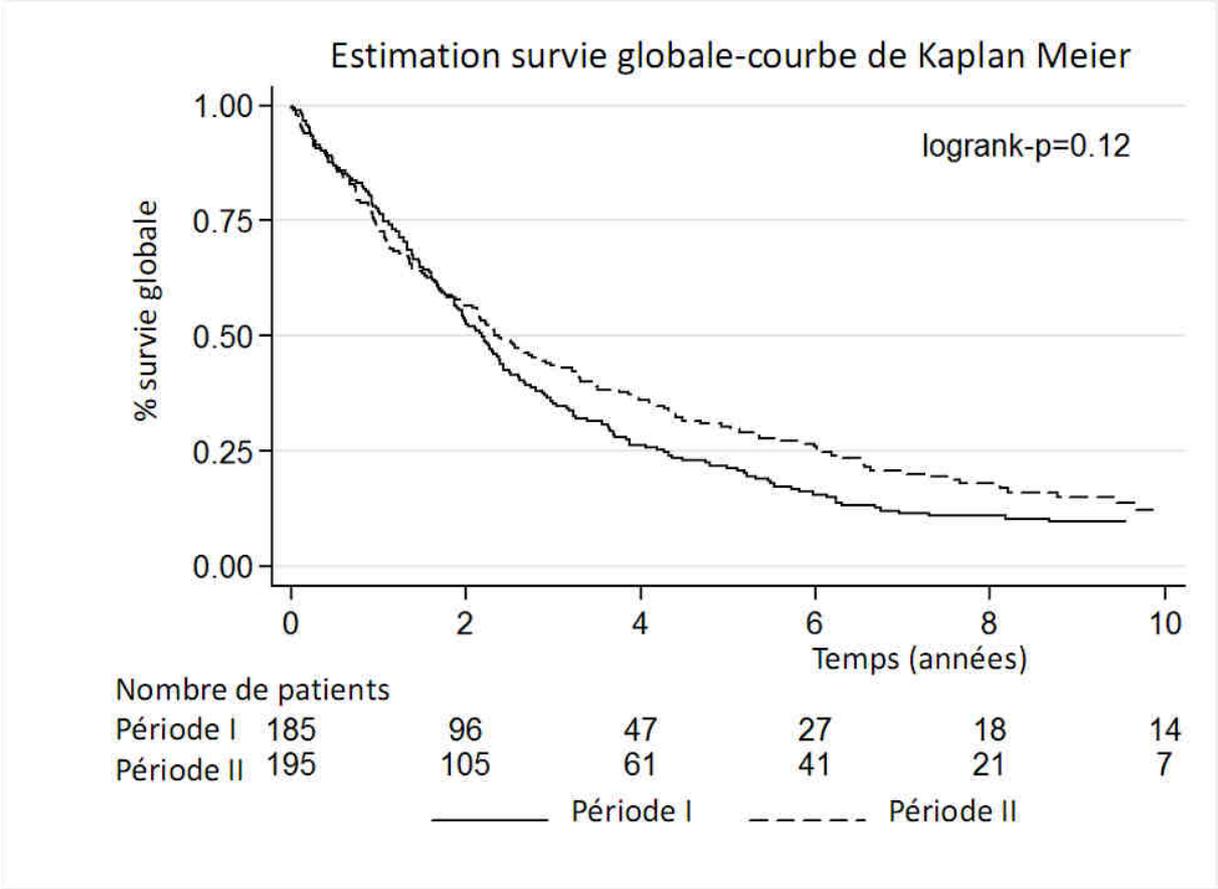


Figure 5 : Comparaison de la survie globale des populations des périodes I et II

### 3.3.2 Survie sans progression

La survie sans progression est le délai entre la date du diagnostic de maladie métastatique et la date de progression à l'exclusion du décès (16 patients ont été exclus, respectivement 8 patients en période I et 8 en période II). La médiane de survie sans progression de la population globale (n=365) est de 11 mois (IC 95% [9.84-12.36]) (figure 6). Il existe quelques rares patientes avec des progressions tardives. 5% des patientes n'ont montré aucun signe de progression à 5 ans.

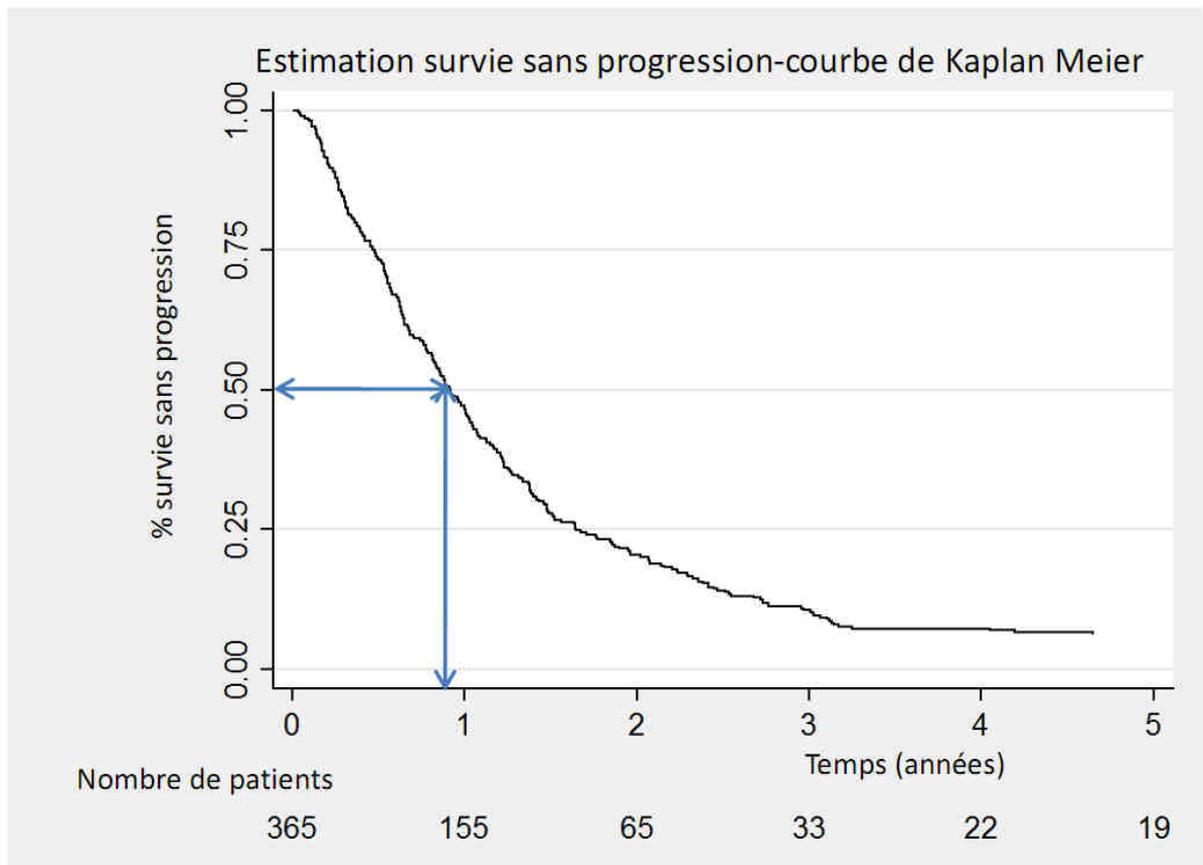


Figure 6 : Survie sans progression de l'ensemble de la population (1992-2004)

La médiane de survie sans progression est de 10,2 mois pour les patientes suivies au cours de la période I (n=177) et 12 mois pour celles suivies au cours de la période II (n=188). Il existe une différence significative entre les 2 périodes (p=0.008) (figure 7).

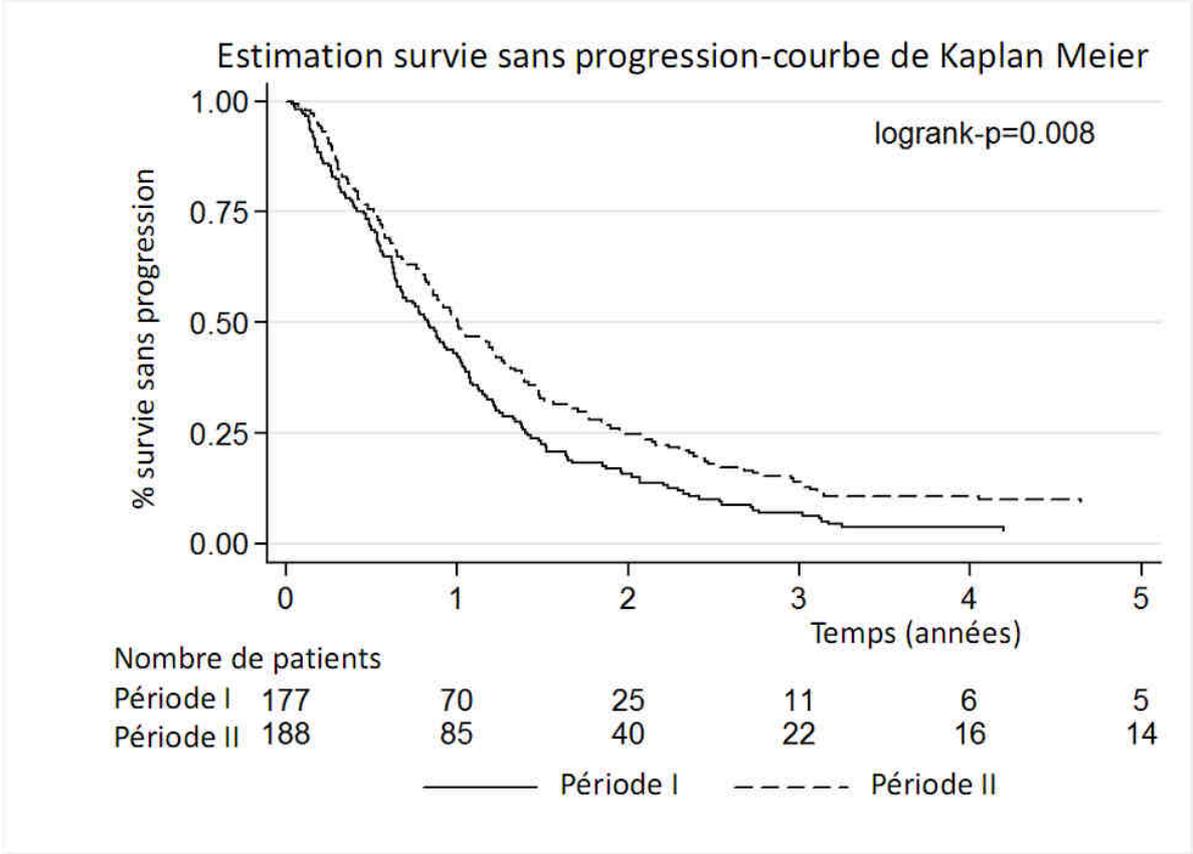


Figure 7 : Comparaison de la survie sans progression des populations des périodes I et II

La survie sans progression a été également comparée entre les deux périodes en fonction du statut RH. Il n'existe pas de différence entre les médianes de survie sans progression des périodes I et II quel que soit le statut RH de la population.

Pour les patientes dont la tumeur expriment les récepteurs hormonaux la médiane de survie sans progression est de 10.6 mois pour la période I (n=88) et de 12.6 mois pour la période II (n=132) soit un p=0.136 (figure 8).

Pour les patientes dont la tumeur est RH-, la médiane de survie sans progression est de 8.2 mois pour la période I (n=40) et de 6.6 mois pour la période II (n=45) soit un p=0.732 (figure 9).

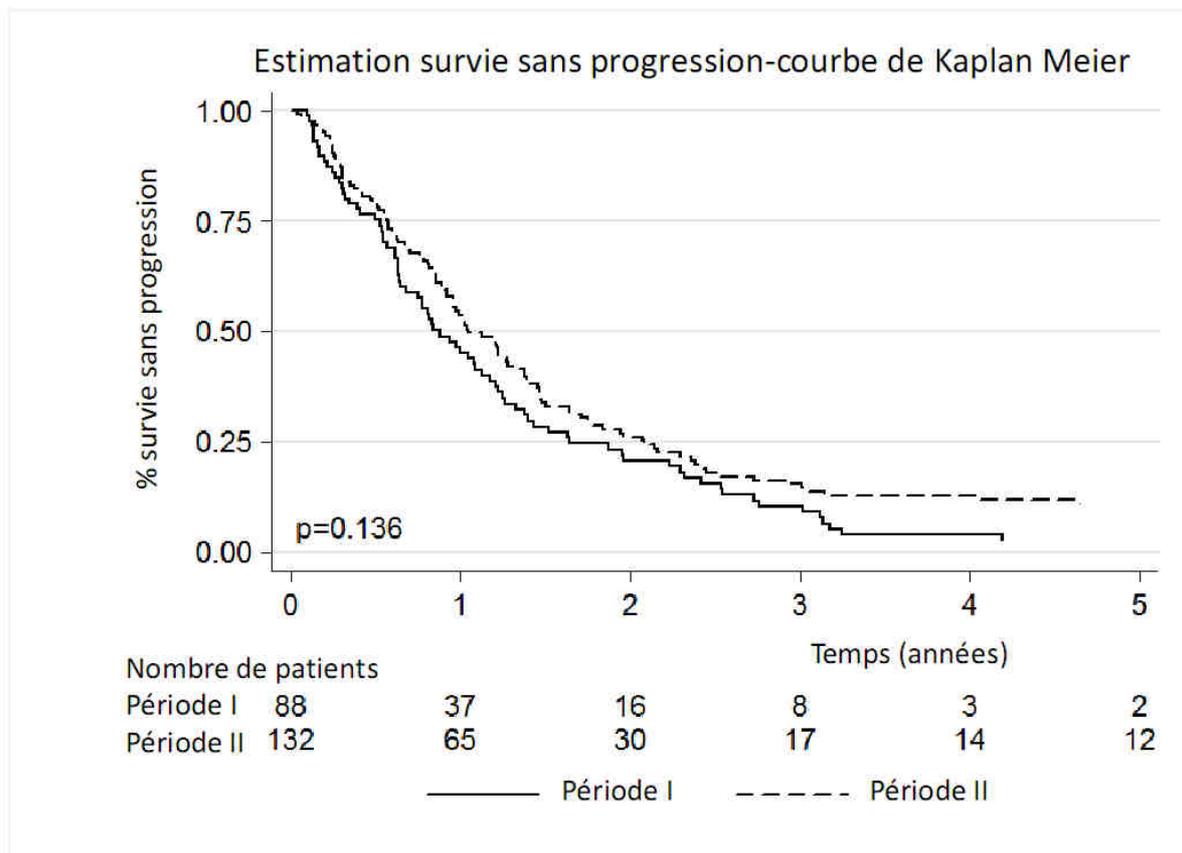


Figure 8 : Comparaison de la survie sans progression entre les périodes I et II des patientes ayant une tumeur RH+.

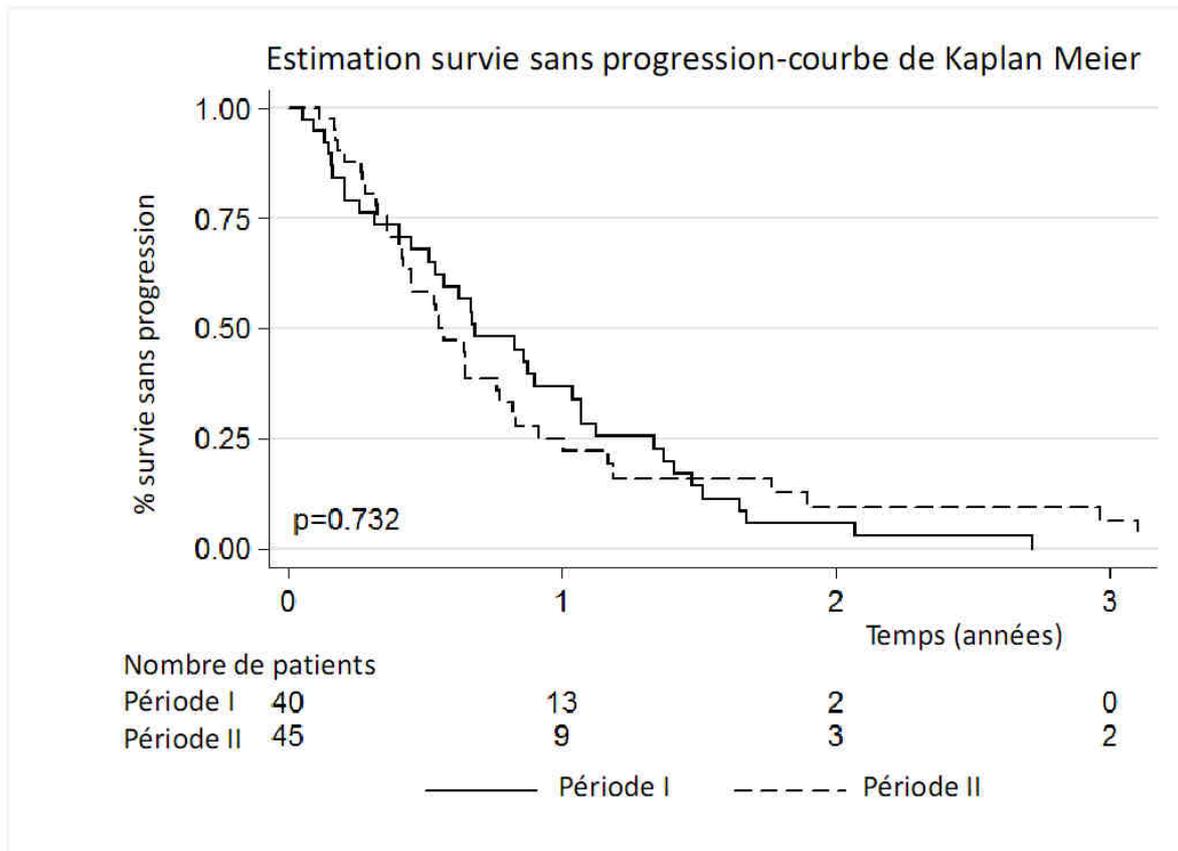


Figure 9 : Comparaison de la survie sans progression entre les périodes I et II des patientes ayant une tumeur RH-

### 3.3.3 Survie globale et facteurs pronostiques

Une analyse multivariée a été réalisée sur l'ensemble de la population pour évaluer l'impact sur la survie globale d'un certain nombre de variables cliniques et histologiques. Les différentes variables sont : l'âge au diagnostic initial, le stade T, le statut N, le statut RO et RP, le statut HER2, la chimiothérapie adjuvante, le délai avant la rechute (seuil à 24 mois), le PS, le nombre et le site des métastases (viscérales vs non viscérales), la chimiothérapie en première ligne métastatique et la période.

L'âge, la chimiothérapie adjuvante, le statut RO, le délai avant la rechute, le nombre de sites métastatiques et la période sont des facteurs pronostiques pour la survie (tableau 3).

<b>Tableau 3 : Analyse multivariée et survie globale</b>			
<b>Critères pronostiques</b>	<b>Hasard Ratio</b>	<b>95% intervalle de confiance</b>	<b>p</b>
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>			
<b>oui</b>	1.73	1.31-2.3	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Age au diagnostic</b>			
	1.02	1.01-1.03	<b>&lt;0.001</b>
<b>RO positif</b>			
	0.51	0.39-0.69	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Délai avant la rechute</b>			
<b>&lt;24 mois</b>	4.85	3.67-6.43	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Nombre de sites métastatiques</b>			
<b>2 vs 0-1</b>	1.57	1.15-2.14	<b>&lt;0.004</b>
<b>3-4-5 vs 0-1</b>	2.28	1.5-3.47	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Période</b>			
<b>II vs I</b>	0.69	0.53-0.89	<b>&lt;0.005</b>

### 3.3.4 Survie sans progression et facteurs pronostiques

Une analyse identique à celle réalisée pour la survie globale a été faite pour évaluer l'impact pronostique des différentes variables précédemment citées sur la survie sans progression.

La chimiothérapie adjuvante, le statut RO, le délai avant la rechute et le nombre de sites métastatiques sont des facteurs pronostiques pour la survie sans progression (tableau 4).

<b>Tableau 4 : Analyse multivariée et survie sans progression</b>			
<b>Critères pronostiques</b>	<b>Hasard Ratio</b>	<b>95% intervalle de confiance</b>	<b>p</b>
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>			
<b>oui</b>	2.01	1.43-2.82	<b>&lt;0.0001</b>
<b>RO positif</b>			
	0.6	0.42-0.86	<b>&lt;0.005</b>
<b>Délai avant la rechute</b>			
<b>&lt; 24 mois</b>	1.65	1.24-2.21	<b>&lt;0.01</b>
<b>Nombre de sites métastatiques</b>			
<b>&gt;2 vs ≤2</b>	1.77	1.11-2.82	<b>0.015</b>

### 3.3.5 Corrélacion entre la survie sans progression et la survie globale

Nous avons recherché s'il existait une corrélation entre la SSP et la SG pour l'ensemble de la population de chacune des périodes. La SSP est un facteur pronostique pour la SG quelque soit la période (tableau 5).

**Tableau 5 : Impact pronostique de la SSP sur la SG**

	Hasard Ratio	95% intervalle de confiance	p
<b>Période I n=177</b>	13.61	7-26.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>Période II n=188</b>	15.9	8.5-29.8	<b>&lt;0.001</b>

### 3.4 Impact de la chimiothérapie de première ligne sur la survie globale et la survie sans progression

#### 3.4.1 Chimiothérapie de première ligne et survie sans progression

La médiane de survie sans progression augmente de manière significative entre la période I et la période II pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie de première ligne métastatique (8.4 mois pour la période I (n=71) vs 11.8 mois pour la période II (n=97)  $p=0.022$ ) (figure 10).

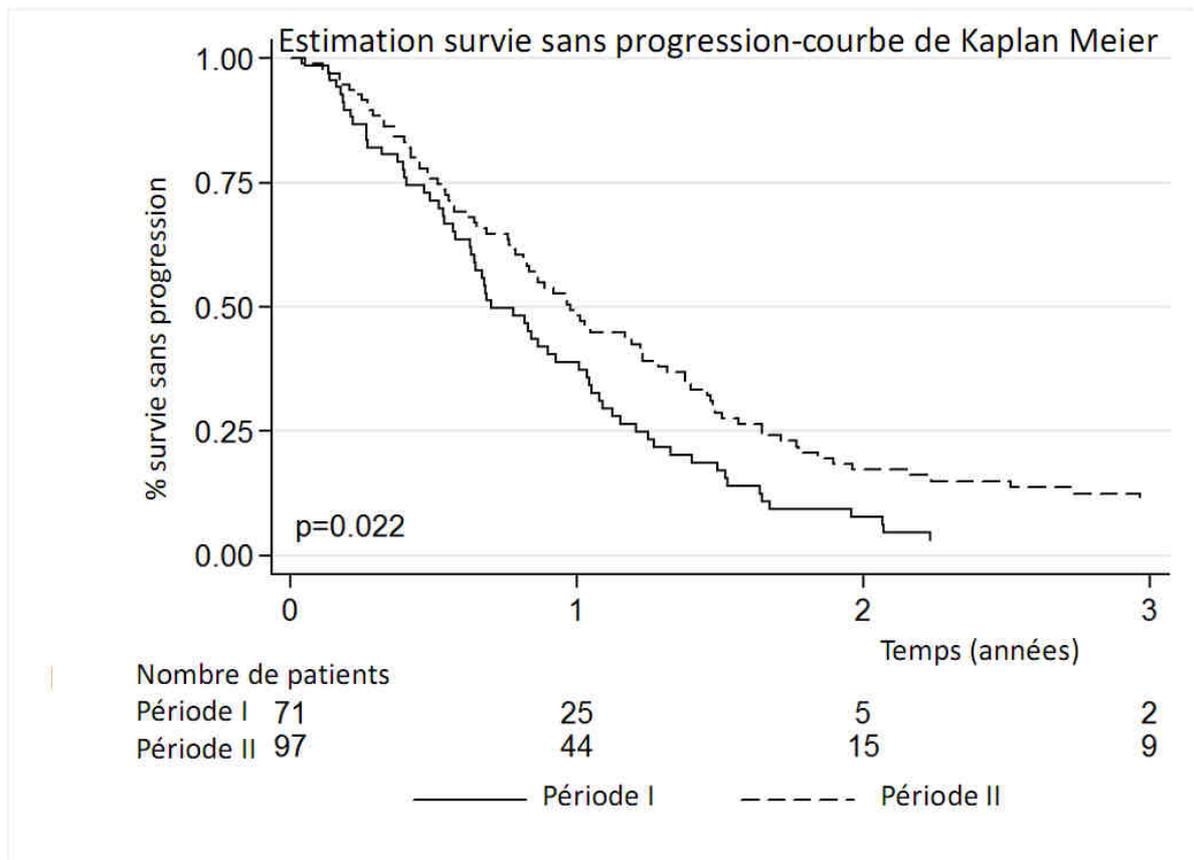


Figure 10 : Comparaison de la survie sans progression entre les périodes I et II des patientes ayant reçu de la chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

Nous avons par la suite évalué s’il existait une différence de survie sans progression selon le statut RH des patientes traitées par chimiothérapie de première ligne.

Il existe une tendance à l’amélioration de la SSP pour les patientes RH+ au cours de la période II. La médiane de survie sans progression est de 10.1 mois (IC 95% [7.6-15.2]) pour la période I (n=26) contre 16.6 mois (IC 95% [11.8-18,1]) pour la période II (n=58) soit un p = 0.061 (figure 11). Cette tendance n’est pas retrouvée pour les patientes RH-. La médiane de survie sans progression est de 8 mois (IC 95% [4.9-10.4]) pour la période I (n=24) contre 6.6 mois (IC 95% [5-9.2]) pour la période II (n=36) soit un p=0.722 (figure 12).

Il n’a pas été noté de différence dans la proportion d’atteinte viscérale de ces deux populations : RH+ (période I 56% vs période II 75% p=0.078) et RH-(période I 70% vs période II 68% p=0.8). Au cours de la période II, 11 patientes ayant une tumeur RH+ et 9 patientes ayant une tumeur RH- ont reçu de la chimiothérapie associée au trastuzumab.

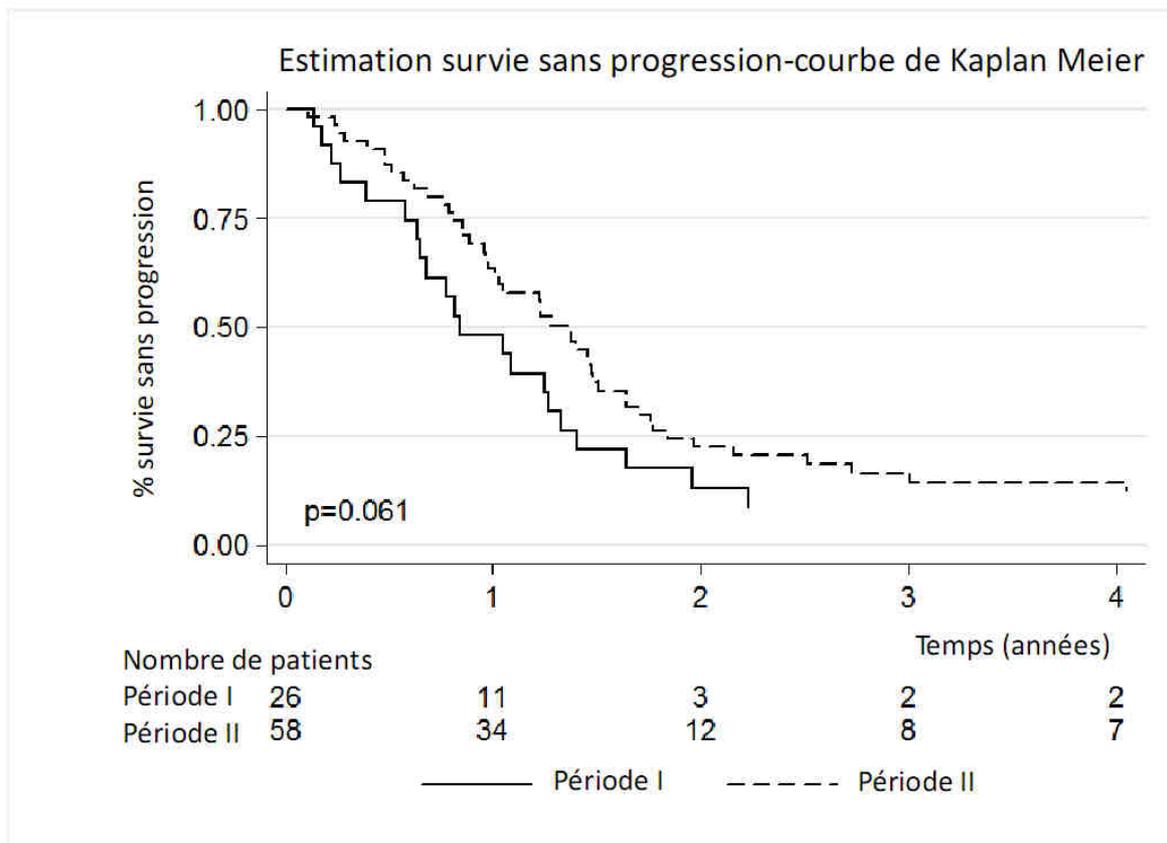


Figure 11 : Comparaison de la survie sans progression entre les périodes I et II des patientes ayant reçu de la chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique et dont la tumeur est RH+

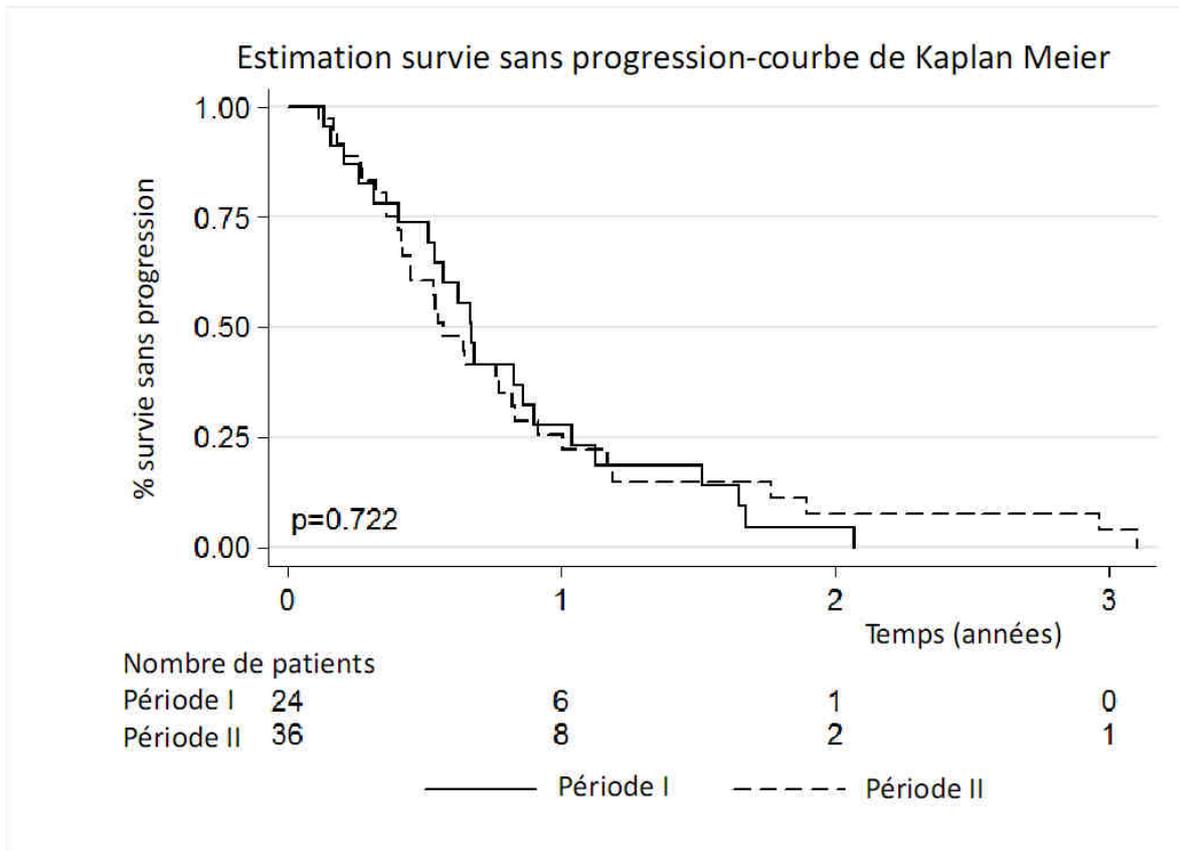


Figure 12 : Comparaison de la survie sans progression entre les périodes I et II des patientes ayant reçu de la chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique et dont la tumeur est RH-

### 3.4.2 Corrélation entre la survie sans progression et la survie globale en cas de traitement par chimiothérapie de première ligne métastatique

Nous avons recherché s'il existait une corrélation entre la SSP et la SG pour les patientes ayant reçu de la chimiothérapie en première ligne métastatique. Nous avons séparé les patientes selon leur statut RH. La SSP est corrélée à la survie quel que soit le statut RH dans l'ensemble de la population mais également quelle que soit la période.

(Tableaux 6 et 7).

**Tableau 6 : Impact pronostique de la SSP sur la SG.  
Patientes RH+ traitées par chimiothérapie de première ligne métastatique**

	Hasard ratio	95% intervalle de confiance	p
<b>Période I+II n=84</b>	24.45	9.5-62.8	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Période I n= 26</b>	10.31	2.1-49.4	<b>&lt;0.004</b>
<b>Période II n= 58</b>	36.1	10.6-122.1	<b>&lt;0.0001</b>

**Tableau 7 : Impact pronostique de la SSP sur la SG.  
Patientes RH- traitées par chimiothérapie de première ligne métastatique**

	Hasard ratio	95% intervalle de confiance	p
<b>Période I+II n=60</b>	9.3	3.6-23.7	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Période I n= 24</b>	15.01	2.97-75.9	<b>= 0.001</b>
<b>Période II n= 36</b>	6.75	2.3-20.2	<b>= 0.001</b>

## 4 DISCUSSION

Les résultats de notre étude rétrospective, reflet de nos pratiques quotidiennes, semblent démontrer que l'apport de nouveaux agents de chimiothérapie (période II) améliore certes la survie sans progression mais sans impact significatif sur la survie globale.

Que nous disent les données de la littérature à travers les études cliniques de phase III et les méta-analyses ?

Elles démontrent qu'effectivement le bénéfice des chimiothérapies (1<sup>ère</sup> ligne métastatique) a toujours été difficile à mettre en évidence sur la survie globale. Dans notre étude nous avons défini la période I comme la période des anthracyclines et la période II comme l'ère post anthracyclines.

Le bénéfice des anthracyclines a été évalué par de nombreuses études cliniques de phase III et par deux méta-analyses dont les résultats sont discordants. La première méta-analyse de A'Hern et al est partielle puisqu'elle n'inclut que 5 essais évaluant l'ajout de la doxorubicine aux protocoles de l'époque incluant différentes molécules (cyclophosphamide, 5fluorouracile, méthotrexate et/ou vincristine et/ou prednisolone CMF +/- V +/-P) en première ligne métastatique [35]. Dans cette méta-analyse les polychimiothérapies à base d'anthracyclines permettent de diminuer le risque de décès de 22% (HR 0.78 IC 95% [0.67-0.9]  $p < 0.001$ ) et le temps jusqu'à progression de 31% (HR 0.69 IC 95% [0.59-0.81]  $p < 0.001$ ) par rapport aux chimiothérapies de type CMF +/- V +/- P. Les anthracyclines permettraient un gain en survie sans progression de 2 mois (passant de 5 à 7 mois) et un gain en survie globale de 4 mois (passant de 14 à 18 mois). La deuxième méta-analyse de Fossati et al reprend l'ensemble des essais randomisés de chimiothérapie de 1975 à 1997 en dehors de ceux comportant des taxanes [36]. S'il semble exister un bénéfice en survie grâce aux polychimiothérapies à base d'anthracyclines (A) par rapport aux schémas sans A (HR 0.89 IC 95% [0.82-0.97]), ce bénéfice s'inverse pour les essais où des corticoïdes ont été ajoutés aux chimiothérapies sans anthracyclines (HR 1.16 IC 95% [1.02-1.32]). En somme le bénéfice n'est pas démontré (HR 0.96 IC 95% [0.9-1.03]).

Si l'on s'attache aux quelques études rétrospectives qui ont comparé les survies au cours du temps à partir du début des années 80 jusqu'au milieu des années 90, il semble exister une amélioration de la survie qui passe de 16-18 mois à 19-27 mois [30-32]. La médiane de survie de notre population de la période I est cohérente avec les données de la littérature bien qu'elle soit parmi les valeurs les plus élevées, la moyenne se situant autour de 21 mois.

A l'ère des taxanes (période II) que savons-nous ?

Les taxanes ont démontré un avantage après échec des anthracyclines. Les études de Nabholz et al et Sjoström et al ont comparé respectivement le docetaxel monothérapie aux associations mitomycine-vinblastine et 5fluoro-uracile-methotrexate pour des patientes résistantes aux anthracyclines reçues en adjuvant ou en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique [15,37]. L'objectif principal de chacune de ces études est le TP. Sjoström met en évidence chez 282 patientes une amélioration du taux de réponse (42% vs 21%  $p < 0.0001$ ) et du TP (6.3 vs 3 mois  $p < 0.001$ ) dans le bras docetaxel. L'analyse de la survie globale n'est pas possible en raison d'un cross over programmé. Nabholz constate lui aussi chez 392 patientes une amélioration des taux de réponse (30% vs 11,6%  $p < 0.001$ ) et du TP (4.75 vs 2.75 mois  $p = 0.001$ ) mais également une amélioration significative de la survie globale (11.4 v 8.7 mois  $p = 0.0097$ ) dans le bras docetaxel. Il faut cependant signaler que les caractéristiques des patientes de chacun des bras n'étaient pas identiques. En effet, un nombre plus important de patientes du bras mitomycine-vinblastine présentait plus de 2 sites métastatiques (39% vs 52%).

L'efficacité des taxanes a ensuite été évaluée en première ligne de traitement dans différents schémas thérapeutiques conditionnés par le traitement adjuvant. Nous n'évoquerons que les études de phase III évaluées ou validées avant ou au cours de la période II. Pour les patientes éligibles aux anthracyclines les essais ont comparé les monothérapies entre elles (taxanes (T) vs anthracycline (A)) ou les polychimiothérapies (A+T vs monothérapie A) (tableau 8). En cas d'impossibilité d'utiliser les anthracyclines, l'arrivée de nouvelles molécules (capecitabine et gemcitabine) a permis de comparer les associations taxanes + antimétabolite entre elles ou avec les taxanes en monothérapie (tableau 9).

Aucune des études de phase III comparant T vs A n'a montré de bénéfice significatif en survie sans progression ou survie globale. L'étude de Paridaens et al portant sur 331 patientes a au contraire montré une supériorité de la doxorubicine sur le paclitaxel en taux

de réponse (41 vs 25%  $p=0.003$ ) et en SSP (7.5 vs 3.9 mois  $p<0.001$ ) sans différence en survie globale (18.3 vs 15.6 mois  $p=0.38$ ) [40]. Il faut cependant noter que le schéma d'administration du paclitaxel toutes les 3 semaines est considéré comme sub-optimal par rapport au schéma d'injection hebdomadaire [41]. L'étude de Chan et al portant sur 326 patientes n'a montré de différences ni en TP ni en survie globale (15 vs 14 mois  $p=0.38$ ) entre le docetaxel et la doxorubicine mais un taux de réponse supérieur pour le docetaxel (48 vs 33%  $p=0.08$ ). Bishop et al a comparé en première ligne métastatique chez 214 patientes naïves d'anthracyclines le paclitaxel non pas à un schéma comprenant des anthracyclines mais au CMFP. Cette étude ne retrouve pas d'avantage en survie globale du paclitaxel (17.3 vs 13.9 mois  $p=0.068$ ) mais il existe les mêmes réserves que dans l'étude de Paridaens sur le schéma d'administration du paclitaxel considéré comme sub-optimal [39].

Parmi les huit principaux essais de phase III ayant comparé les associations anthracyclines + taxanes vs anthracyclines, quatre d'entre eux ont montré une supériorité en SSP/TP de l'association AT. Deux de ces essais constatent une supériorité en survie globale de l'association A+T par rapport à A. L'étude de Bontenbal et al portant sur 216 patientes compare en première ligne métastatique l'association docetaxel + doxorubicine (AD) vs doxorubicine-5fluoro-uracile-cyclophosphamide (FAC) [16]. L'objectif principal est le TP. Les anthracyclines en adjuvant sont autorisées si la dernière cure date de plus de 12 mois. 15% des patientes dans le bras AD et 19% dans le bras FAC ont reçu des anthracyclines en adjuvant. Le protocole AD améliore la survie globale (22.6 vs 16.2mois  $p=0.019$ ) et le TP (8 vs 6.6 mois  $p=0.004$ ). L'étude de Jassem et al portant sur 267 patientes compare l'association paclitaxel + doxorubicine (AP) vs FAC [17]. L'objectif principal est la SSP. Les anthracyclines en adjuvant n'étaient pas autorisées. Cette étude montre une amélioration de la survie globale (23.3 vs 18.3 mois  $p=0.013$ ) et du TP (8.3 vs 6.2 mois  $p=0.034$ ) par l'association AP. L'étude de Sledge et al met en évidence une amélioration du temps jusqu'à échec du traitement dans le bras doxorubicine-paclitaxel par rapport aux monothérapies des mêmes agents. Cette étude n'a pas montré de bénéfice en survie globale en raison d'un cross over programmé. Ce cross over a permis de comparer deux stratégies de traitement : la polychimiothérapie vs la monothérapie séquentielle programmée à progression avec les

mêmes agents. Cette étude ne montre pas de supériorité d'une des séquences thérapeutiques par rapport à l'autre [42].

	Patients	Bras d'étude	TP/SSP (mois)	Valeur p	SG (mois)	Valeur p
<b>Chan[38]</b>	161	docetaxel	6.5	0.45	15	0.38
<b>JCO 1999</b>	165	doxo	5.25		14	
<b>Bishop[39]</b>	107	paclitaxel	5.3	0.25	17.3	0.068
<b>JCO 1999</b>	107	CMFP	6.4		13.9	
<b>Paridaens[40]</b>	166	paclitaxel	3.9	<b>&lt;0.001</b>	15.6	0.38
<b>JCO 2000</b>	165	doxo	7.5		18.3	
<b>Sledge*[42]</b>	245	Doxo (1)	6	1vs 3 <b>0.02</b>	19.1	1vs 2 0.82
<b>JCO 2003</b>	242	paclitaxel (2)	6.3	2vs 3 <b>0.06</b>	22.5	1vs 3 0.69
	244	A+pacli (3)	8.2		22.4	2vs 3 0.49
<b>Luck**[43]</b>	215	EC	7.6	0.089	nc	nc
<b>ProASCO2000</b>	214	E+paclitaxel	9			
<b>Jassem [17]</b>	133	FAC	6.2	<b>0.034</b>	18.3	<b>0.013</b>
<b>JCO 2001</b>	134	A+paclitaxel	8.3		23.3	
<b>Biganzoli[44]</b>	137	AC	6	0.65	20.5	0.49
<b>JCO 2002</b>	138	A+paclitaxel	6		20.6	
<b>Langlay[45]</b>	353	EC	7.1	0.41	14	0.8
<b>JCO 2005</b>	352	E+paclitaxel	7		13	
<b>Mackey**[43]</b>	242	FAC	6.7	0.51	22	0.93
<b>ProASCO2002</b>	242	AC+docetaxel	7.1		21	
<b>Nabholtz[46]</b>	215	AC	8	<b>0.023</b>	21.7	0.38
<b>JCO 2003</b>	214	A+docetaxel	9		22.5	
<b>Bontenbal[16]</b>	107	FAC	6.6	<b>0.004</b>	16.2	<b>0.019</b>
<b>JCO 2005</b>	109	A+docetaxel	8.		22.6	

Tableau n°8 : Comparaison taxanes vs anthracyclines en monothérapie ou association en première ligne métastatique. Patientes éligibles aux anthracyclines

Abréviations : TP (temps jusqu'à progression), SSP (survie sans progression), SG (survie globale) JCO (Journal of Clinical Oncology), doxo (doxorubicine) CMFP (cyclophosphamide-méthotrexate-5fluoro-uracile-prednisone, pacli (paclitaxel), EC (épirubicine-cyclophosphamide), E (épirubicine), FAC (5fluoro-uracile-doxorubicine-cyclophosphamide), AC (doxorubicine, cyclophosphamide), A (doxorubicine), nc (non communiqué)

\* Cross over, \*\* abstract uniquement disponible

Pour les patientes inéligibles aux anthracyclines, plusieurs grands essais de phase III ont évalué les associations taxanes + antimétabolites. Deux de ces essais sont positifs en survie globale. L'étude d'Albain et al compare l'association paclitaxel-gemcitabine (GP) vs paclitaxel (P) chez 529 patientes ayant reçu des anthracyclines en adjuvant ou présentant une contre-indication à l'utilisation celles-ci [47]. Aucun traitement antérieur de chimiothérapie métastatique n'est autorisé. L'objectif principal est la survie globale. Cette étude montre une amélioration de la survie (18.6 vs 15.8 mois  $p = 0.0489$ ) avec cependant un protocole de paclitaxel toutes les 3 semaines considéré comme sub-optimal. L'étude d'O'Shaughnessy et al compare l'association capecitabine + docetaxel (XD) au docetaxel (D) chez 511 patientes après qu'elles aient reçu des anthracyclines en adjuvant ou en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique [18]. Jusqu'à 2 lignes de traitements antérieurs métastatiques étaient autorisées qui pouvaient comprendre des anthracyclines, du paclitaxel (10 % dans le groupe XD et 9% dans le groupe D), du 5fluoro-uracile ou des alkylants. L'objectif principal est le temps jusqu'à progression. Cette étude constate une amélioration significative de la survie globale (14.5 mois vs 11.5 mois  $p=0.0126$ ) par l'association capecitabine-docetaxel. Cependant cette étude n'a inclus que 30% de patientes en première ligne.

	Patients	Bras d'étude	TP/SSP (mois)	Valeur p	SG (mois)	Valeur p
<b>O'Shaughnessy[18]</b>	256	docetaxel	4.2	<b>&lt;0.0001</b>	11.5	<b>P=0.0126</b>
<b>JCO 2002</b>	255	docetaxel+cape	6.1		14.5	
<b>Albain[47]</b>	263	paclitaxel	3.98	<b>P=0.0002</b>	15.8	<b>0.0489</b>
<b>JCO 2008</b>	266	pacli+gem	6.14		18.6	
<b>Chan[48]</b>	153	docetaxel+gem	8.05	0.12	19.3	0.98
<b>JCO 2009</b>	152	docetaxel+cape	7.98		21.5	

Tableau n°9 : Comparaison taxanes + antimétabolites vs monothérapie ou association en première ligne métastatique. Patientes non éligibles aux anthracyclines

Abréviations : TP (temps jusqu'à progression), SSP (survie sans progression), SG (survie globale) JCO (Journal of Clinical Oncology), cape (capecitabine), pacli (paclitaxel), gem (gemcitabine)

Au regard de l'ensemble de ces essais, les associations taxanes-anthracyclines, docetaxel-capecitabine et paclitaxel-gemcitabine ont montré un bénéfice en survie sans progression et en survie globale. Au total, les valeurs de TP et de survie globale de ces études sont comprises respectivement entre 6.2 et 8.3 mois et entre 18.6 et 23.3 mois. Dans notre étude les données de médianes de survie sans progression et de survie globale sont supérieures à celles des essais cliniques. Ces résultats concordent cependant avec ceux d'une étude plus récente comparant chez 272 patientes épiburicine-docetaxel (ED) vs XD permettant d'obtenir des valeurs élevées de TP (10.6 mois ED vs 11 mois XD) et de survie globale (37.6 ED vs 35.6 mois XD) [49]. Nos résultats concordent également avec les valeurs des études rétrospectives identiques à la nôtre, la médiane de survie allant de 22 à 57 mois avec une moyenne autour de 30 mois [27,28,30-32,34]. Une seule de ces études a évalué la SSP et retrouve une valeur de 11.4 mois proche de la nôtre [30].

En conclusion de la discussion sur les taxanes, deux méta-analyses ont évalué l'apport des taxanes. La première confirme un avantage en survie globale (HR 0.93 IC 95% [0.86-1] p=0.05) et en survie sans progression (HR 0.92 IC 95% [0.85-0.99] p=0.02) des régimes contenant des taxanes en comparaison à tous types de protocoles sans taxanes, toutes lignes confondues. L'avantage en survie n'est plus significatif lorsque seuls les essais de première ligne sont pris en compte [23]. Une 2<sup>ème</sup> méta-analyse plus récente comparant uniquement les essais associant ou comparant les taxanes aux anthracyclines en première ligne ne retrouve pas d'avantage en survie pour les taxanes (survie globale HR 0.97 IC 95% [0.9-1.04] p=0.34) mais un avantage en terme de SSP pour les associations taxanes-anthracyclines (HR 0.92 IC 95% [0.85-0.99] p=0.031) par rapport aux anthracyclines seules [22]. L'augmentation de la SSP peut s'expliquer en partie par l'utilisation des combinaisons A+T au cours de la période II. Il faut noter qu'aucune de ces méta-analyses n'inclue les essais positifs en survie globale contenant les autres nouvelles molécules. Il faut également signaler l'importante hétérogénéité des essais cliniques en termes de populations, de protocoles de traitements ou de lignes de chimiothérapie compliquant l'analyse de ces essais. Ceci confirme la difficulté de mettre en évidence un bénéfice en survie globale de la chimiothérapie de première ligne malgré l'amélioration de la SSP.

L'ensemble de ces essais et méta-analyses semblent être favorables aux taxanes sans amélioration formellement démontrée de la survie.

Puis à travers notre étude, nous avons étudié les facteurs prédictifs et les facteurs pronostiques de survie.

La SSP dans notre étude n'est pas prédictive de la survie. La difficulté de démontrer une augmentation significative de la survie malgré l'amélioration des autres paramètres d'efficacité (SSP, TP, RG) par les traitements nécessite d'évaluer si ces autres marqueurs sont prédictifs de la survie. Plusieurs méta-analyses ont évalué ces différents paramètres. Les résultats divergent. Greenberg et al a mis en évidence une corrélation importante entre le taux de réponse et la survie globale retrouvant une survie augmentée pour les patients ayant une réponse complète aux traitements sans que l'on puisse distinguer le caractère pronostique ou prédictif du taux de réponse [50]. Hackshaw et al constate le rôle prédictif sur la survie globale de la réponse aux traitements avec un indice de corrélation de 0.71 [25]. Cependant deux autres méta-analyses de Bruzzi et al ainsi que Burzykowski al ont infirmé ces résultats montrant des indices de corrélation faibles, de respectivement 0.57 et 0.44, entre l'effet des traitements sur la réponse ou la SSP et leurs effets sur la survie globale [24,26]. C'est ce que constate également une autre méta-analyse regroupant différents essais cliniques depuis 1994, qui montre que le bénéfice en SSP se traduit par un bénéfice en survie globale mais très atténué [51]. Ceci s'explique dans le cancer du sein par la présence d'un temps long après progression qui atténue le bénéfice obtenu en termes de SSP ou de réponse [52]. Il faut cependant noter que ces méta-analyses ne prennent pas en compte l'hétérogénéité des phénotypes tumoraux RH+, HER2+ et triple négatif que l'on distingue actuellement et qui conditionne la réponse aux traitements spécifiques (comme le trastuzumab) et aux chimiothérapies. Ainsi il existe dans notre étude une différence de SSP sous chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne entre les patientes RH+ et RH-. Il est également probable que le temps après progression soit différent pour une patiente triple négative ou RH+ en raison d'une sensibilité différente aux lignes successives de chimiothérapie. Il est possible que certains marqueurs prédictifs de survie aient un impact variable selon ces sous-groupes histologiques que les méta-analyses ne permettent pas d'individualiser.

Il n'y a pas actuellement de marqueurs prédictifs de survie clairement établis et l'on constate également dans notre étude que l'effet positif des traitements que traduit l'augmentation de la SSP n'entraîne qu'un bénéfice modeste sur la survie globale. Ceci ne signifie cependant pas que les traitements n'ont pas d'effets positifs sur la survie globale comme le suggère

l'impact pronostique de la SSP sur la survie globale des patientes en particulier celles traitées par chimiothérapie qui bénéficient probablement ainsi de l'amélioration de la SSP par la chimiothérapie.

Notre étude retrouve plusieurs facteurs pronostiques de survie identiques à ceux de la littérature [53,54]. Il s'agit de l'âge, du délai avant la rechute ( $>$  ou  $\leq 24$  mois), du nombre ( $>$  ou  $\leq 2$ ) et du site des métastases, du traitement de chimiothérapie adjuvant, du statut RO+ (le PS, le statut HER2 et le taux plasmatique de LDH n'ont pu être évalués). La présence de métastases viscérales bien qu'apparaissant comme un facteur pronostique en analyse univariée n'est plus significatif en analyse multivariée alors que leur présence lors du diagnostic de la maladie métastatique est un facteur de mauvais pronostique reconnu dans la littérature. Il faut noter que nos patientes de la période I présentaient un taux faible de métastases viscérales en comparaison aux autres études rétrospectives, ce qui pourrait expliquer une survie médiane élevée. Par contre la période apparaît comme un facteur pronostique indépendant ce qui pourrait suggérer également un effet bénéfique des traitements sur la survie malgré l'absence d'amélioration significative de celle-ci.

La survie sans progression est également dépendante de différents facteurs pronostiques. Un délai sans rechute  $> 24$  mois ainsi qu'un statut RO+ sont des facteurs favorables alors qu'un nombre de sites métastatiques supérieur à 2 et la chimiothérapie adjuvante sont des facteurs de mauvais pronostique.

Notre population de la période II présente un nombre plus important de patientes RH+ et un délai sans rechute plus long qui peuvent avoir influencé de manière favorable la survie sans progression de la période II. L'augmentation du délai sans rechute entre les deux périodes souligne les progrès réalisés dans la prise en charge des tumeurs localisées permettant la détection de tumeur de stade en moyenne plus faible et l'utilisation de traitements adjuvants plus efficaces [3-9]. Les modifications de la prise en charge adjuvante ont certainement une répercussion sur la survie des patientes métastatiques. On constate cependant que les facteurs pronostiques qui auraient pu influencer à la fois la SSP et la survie globale entre nos deux périodes sont identiques. On peut donc raisonnablement penser que les nouveaux agents de chimiothérapie ont contribué à l'amélioration de la SSP.

Notre étude comporte cependant de nombreuses limites. La première est son caractère rétrospectif qui incite à prendre ces résultats avec prudence. La seconde est la taille limitée de notre population de patientes. La troisième est la présence des patientes HER2+ au cours de la période II. Cette population n'est pas définie au cours de la période I, les tests permettant sa mise en évidence n'étant utilisés en routine qu'à partir des années 2000. Ceci rend plus difficile les comparaisons de sous-groupes puisque les patientes HER2+ sont incluses dans les populations RH+ et RH- sans que l'on puisse les identifier pour la période I. Or HER2 est un facteur pronostique important de survie dont le poids dans notre étude ne peut être déterminé. Par ailleurs le trastuzumab, dont ont bénéficié les patientes HER2+ au cours de la 2<sup>ème</sup> période, a démontré un bénéfice en survie sans progression qui peut possiblement expliquer l'amélioration de la SSP au cours du temps sans que l'on puisse le déterminer [20,21]. Enfin le bénéfice modeste apporté par ces traitements pose la question du coût engendré par l'utilisation d'un nombre plus important de molécules de chimiothérapie. Il serait intéressant d'évaluer en parallèle du bénéfice sur la survie l'évolution du coût de ces traitements entre la période I et II. Cette étude ne le permet pas mais cette question fera l'objet d'un travail ultérieur.

Au total, chez les patientes suivies pour un cancer du sein métastatique, cette étude ne permet pas de mettre en évidence de gain en survie globale au cours du temps malgré une augmentation de la survie sans progression. On constate comme de nombreux autres travaux la difficulté d'évaluation du bénéfice sur la survie globale de la 1ère ligne de chimiothérapie en raison de l'atténuation du bénéfice au fur et à mesure des lignes de traitement et de l'absence de marqueurs prédictifs (notamment la SSP) de l'effet des traitements sur la survie. En outre la présence de nombreux facteurs pronostiques à la fois biologiques (les RO) et cliniques (la chimiothérapie adjuvante, le DFI, l'âge, le nombre de sites métastatiques et la période) qui influencent la survie globale et la survie sans progression compliquent l'évaluation de l'effet des traitements. Cependant on peut raisonnablement penser que l'augmentation de la SSP reflète en partie les progrès thérapeutiques liés à l'utilisation des nouveaux agents de chimiothérapies et que l'amélioration de la SSP a un impact positif même non significatif sur la survie globale. Ces résultats restent à confirmer par des analyses prospectives.

## 5 BIBLIOGRAPHIE

- 1 Belot, A., et al., *Cancer Incidence and Mortality in France over the Period 1980-2005*. Revue d'épidémiologie et de santé publique 2008. 56(3): 159–175.
- 2 Rosso, S., et al., *Up-to-date Estimates of Breast Cancer Survival for the Years 2000-2004 in 11 European Countries: The Role of Screening and a Comparison with Data from the United States*. European Journal of Cancer 2010 dec. 46(18): 3351–3357.
- 3 Tabar, L., et al., *Mammography Service Screening and Mortality in Breast Cancer Patients: 20-year Follow-up Before and After Introduction of Screening*. Lancet 2003 apr. 361(9367): 1405–1410.
- 4 Berry, DA., et al., Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. New England Journal of Medicine 2005 oct. 353(17):1784-92.
- 5 Peto, R., et al., *Comparisons Between Different Polychemotherapy Regimens for Early Breast Cancer: Meta-analyses of Long-term Outcome Among 100,000 Women in 123 Randomised Trials*. Lancet 2012 feb. 379(9814): 432–444.
- 6 Darby, S., et al., *Effect of Radiotherapy After Breast-conserving Surgery on 10-year Recurrence and 15-year Breast Cancer Death: Meta-analysis of Individual Patient Data for 10,801 Women in 17 Randomised Trials*. Lancet 2011 nov. 378(9804): 1707–1716.
- 7 Davies, C., et al., *Relevance of Breast Cancer Hormone Receptors and Other Factors to the Efficacy of Adjuvant Tamoxifen: Patient-level Meta-analysis of Randomised Trials*. Lancet 2011 aug. 378(9793): 771–784.
- 8 Dowsett, M., et al., *Meta-analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen*. Journal of Clinical Oncology 2010 jan. 28(3): 509–518.
- 9 Hoffman KE, Mittendorf EA, Buchholz TA. *Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy*. Lancet Oncology 2012 Jun. 13(6): 270-6. Review.
- 10 Barrios, C., et al., *The Sequential Use of Endocrine Treatment for Advanced Breast Cancer: Where Are We?* Annals of Oncology 2012 jun. 23(6): 1378–1386.

- 11 Bonneterre, J B., et al., *Anastrozole Versus Tamoxifen as First-line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study*. Journal of Clinical Oncology 2000 nov. 18(22): 3748–3757
- 12 Riemsma, Rob., et al., *Systematic Review of Aromatase Inhibitors in the First-line Treatment for Hormone Sensitive Advanced or Metastatic Breast Cancer*. Breast Cancer Research and Treatment 2010 aug. 123(1): 9–24. 15
- 13 Mouridsen, H., et al., *Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group*. Journal of Clinical Oncology 2003 jun. 21(11): 2101–2109.
- 14 Nabholz, J M., et al., *Anastrozole (Arimidex) Versus Tamoxifen as First-line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Survival Analysis and Updated Safety Results*. European Journal of Cancer 2003 aug. 39(12) : 1684–1689.
- 15 Nabholz, J M., et al., *Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Mitomycin Plus Vinblastine in Patients with Metastatic Breast Cancer Progressing Despite Previous Anthracycline-containing Chemotherapy*. Journal of Clinical Oncology 1999 may. 17(5): 1413–1424.
- 16 Bontenbal, M., et al., *Phase II to III Study Comparing Doxorubicin and Docetaxel with Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as First-line Chemotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre*. Journal of Clinical Oncology 2005 oct. 23(28): 7081–7088.
- 17 Jassem, J T., et al., *Doxorubicin and Paclitaxel Versus Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as First-line Therapy for Women with Metastatic Breast Cancer: Final Results of a Randomized Phase III Multicenter Trial*. Journal of Clinical Oncology 2001. 19(6): 1707–1715.
- 18 O’Shaughnessy, J., et al., *Superior Survival with Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-pretreated Patients with Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results*. Journal of Clinical Oncology 2002 jun. 20(12):2812-23

- 19 Jones, S., et al., *Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer*. Journal of Clinical Oncology 1995 Oct. 13(10):2567-74.
- 20 Slamon, D J.,et al., *Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2*. The New England Journal of Medicine 2001 mar. 344 (11): 783–792.
- 21 Marty, 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*. Journal of Clinical Oncology 2005 jul. 23(19) : 4265–4274.
- 22 Piccart-Gebhart, M. J.,et al., *Taxanes Alone or in Combination with Anthracyclines as First-line Therapy of Patients with Metastatic Breast Cancer*. Journal of Clinical Oncology 2008 apr. 26(12): 1980–1986.
- 23 Ghersi, D, N Wilcken, and R J Simes. *A Systematic Review of Taxane-containing Regimens for Metastatic Breast Cancer*. British Journal of Cancer 2005 aug. 93(3): 293–301.
- 24 Burzykowski, T., et al., *Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-free Survival, and Time to Progression as Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer*. Journal of Clinical Oncology 2008 apr. 26(12): 1987–1992.
- 25 Hackshaw, A, A Knight, P Barrett-Lee, and R Leonard. *Surrogate Markers and Survival in Women Receiving First-line Combination Anthracycline Chemotherapy for Advanced Breast Cancer*. British Journal of Cancer 2005 nov. 93(11): 1215–1221.
- 26 Bruzzi, P., et al., *Objective Response to Chemotherapy as a Potential Surrogate End Point of Survival in Metastatic Breast Cancer Patients*. Journal of Clinical Oncology 2005 aug. 23(22): 5117–5125.
- 27 Andre, F., et al., *Breast Cancer with Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-year Period*. Journal of Clinical Oncology 2004 aug. 22(16): 3302–3308.
- 28 Chia, S. K., 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 sept. 110(5): 973–979.
- 29 Dawood, S. K., et al., *Survival Differences Among Women with De Novo Stage IV and Relapsed Breast Cancer*. Annals of Oncology 2010 nov. 21(11): 2169–2174.

- 30 Gennari, A., et al., *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 oct. 104 (8): 1742–1750.
- 31 Giordano, S. H., et al., *Is Breast Cancer Survival Improving?* *Cancer* 2004 jan. 100(1): 44–52.
- 32 Largillier, R., et al., *Prognostic Factors in 1,038 Women with Metastatic Breast Cancer*. *Annals of Oncology* 2008 dec. 19(12): 2012–2019.
- 33 Rahman, Z. U., 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 jan. 85(1): 104–111.
- 34 Shigematsu, H., et al., *Significant Survival Improvement of Patients with Recurrent Breast Cancer in the Periods 2001-2008 Vs. 1992-2000*. *BMC Cancer*. 11(2011): 118.
- 35 A'Hern, RP, Smith IE, Ebbs SR. *Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens*. *British Journal of Cancer*. 1993 Apr. 67(4): 801-5.
- 36 Fossati, R., et al., *Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women*. *Journal of clinical* 1998 Oct. 16(10):3439-60.
- 37 Sjöström, J., et al., *Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group*. *European Journal of Cancer*. 1999 Aug. 35(8):1194-201.
- 38 Chan, S., et al., *Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Aug. 17(8):2341-54
- 39 Bishop, J.F., et al., *Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Aug. 17(8): 2355-64.
- 40 Paridaens, R., et al., *Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over*. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Feb. 18(4):724-33.

- 41 Seidman, AD., et al., *Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840*. Journal of Clinical Oncology. 2008 Apr. 26(10):1642-9.
- 42 Sledge, GW., et al., *Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193)*. Journal of Clinical Oncology 2003 Feb. 21(4):588-92.
- 43 O'Shaughnessy J. *Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer*. Oncologist. 2005. 10 Suppl 3:20-9. Review.
- 44 Biganzoli, L., et al., *Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology. 2002 Jul. 20(14):3114-21.
- 45 Langley, RE., et al., M. *Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01*. Journal of Clinical Oncology. 2005 Nov. 23(33):8322-30.
- 46 Nabholz, JM., et al., TAX 306 Study Group. *Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial*. Journal of Clinical Oncology. 2003 Mar. 21(6):968-75.
- 47 Albain, K.S., et al., *Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment*. Journal of Clinical Oncology. 2008 Aug. 26(24): 3950-7.
- 48 Chan, S, et al., *Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer*. Journal of clinical Oncology 2009 Apr. 27(11):1753-60.
- 49 Mavroudis, D., et al., *Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer*. Annals of Oncology 2010 Jan. 21(1): 48-54.

- 50 Greenberg, PA., et al., *Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer.* Journal of Clinical Oncology 1996 Aug. 14(8):2197-205
- 51 Sherrill, B., et al., *Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer.* British Journal of Cancer 2008 Nov. 99(10):1572-8. Review.
- 52 Broglio, KR, Berry DA. *Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival.* Journal National Cancer Institut 2009 Dec. 101(23):1642-9.
- 53 Clark, G.M., et al., *Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients.* Journal of Clinical Oncology. 1987 Jan. 5(1): 55-61.
- 54 Beslija, S., et al., *Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer.* Annals of Oncology 2009 Nov. 20(11): 1771-85. Review.
- 55 Singletary, SE., et al., *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.* Journal of Clinical Oncology 2002 Sep. 20(17):3628-36.

## 6 ANNEXE

### Classification TNM 2003 [55]

#### Classification de la tumeur primitive (pT)

**Tx** : la tumeur primitive ne peut être évaluée.

**T0** : pas de tumeur primitive décelable.

**Tis** : carcinome in situ.

**T1** :  $T \leq 2$  cm dans sa plus grande dimension :

**T1 mic** : micro-invasion  $\leq 0,1$  cm dans sa plus grande dimension.

**T1a** :  $0,1$  cm  $< T \leq 0,5$  cm dans sa plus grande dimension.

**T1b** :  $0,5$  cm  $< T \leq 1$  cm dans sa plus grande dimension.

**T1c** :  $1$  cm  $< T \leq 2$  cm dans sa plus grande dimension.

**T2** :  $2$  cm  $< T \leq 5$  cm dans sa plus grande dimension.

**T3** :  $T > 5$  cm dans sa plus grande dimension.

**T4** : tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b) :

**T4a** : extension à la paroi thoracique sans inclusion du muscle pectoral.

**T4b** : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodule de perméation cutané localisé sur le même sein.

**T4c** : association T4a et T4b.

**T4d** : carcinome inflammatoire.

#### Classification des adénopathies régionales (pN)

**Nx** : les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.

**N0** : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée

**N0(i-)** : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée, IHC négative.

**N0(i+)** : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée, IHC positive, absence de groupe IHC+  $> 0,2$  mm : cellules isolées.

**N0(mol-)** : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée, technique moléculaire négative.

**N0(mol+)** : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée, technique moléculaire positive.

**N1** : métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparentes cliniquement\* :

**N1mi** : micro-métastases  $0,2 < mi < 2$  mm.

**N1a** : métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires.

**N1b** : métastases atteignant les ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparentes cliniquement.

**N1c** : métastases atteignant les ganglions axillaires et mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparentes cliniquement.

**N2** : métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires.

**N2a** : métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm).

**N2b** : métastases atteignant les ganglions mammaires internes de façon cliniquement apparente sans atteinte métastatique des ganglions axillaires.

**N3** : métastases atteignant au moins 10 ganglions axillaires

**N3a** : atteinte métastatique  $\geq 10$  ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm) ou métastases ganglionnaires infra-claviculaires.

**N3b** : métastases cliniquement apparentes dans les ganglions mammaires internes homolatéraux avec présence d'au moins 1 ganglion axillaire positif ou métastases atteignant plus de 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.

**N3c** : métastases atteignant les ganglions supra-claviculaires homolatéraux.

\*non apparent cliniquement signifie l'absence de mise en évidence par imagerie conventionnelle ou examen clinique approfondi.

### **Classification des métastases à distance (pM)**

**Mx** : les métastases à distance ne peuvent être évaluées.

**M0** : absence de métastases à distance.

**M1** : existence de métastases à distance.

**NOM** : RAIMBOURG

**PRENOM** : Judith

**TITRE DE THESE:** Impact de la chimiothérapie de première ligne sur la survie des cancers du sein métastatiques au cours du temps.

---

## **RESUME**

La prise en charge du cancer du sein métastatique a évolué ces 20 dernières années avec le développement de nouveaux traitements de chimiothérapie dont l'impact sur la survie n'est pas clairement établi. Nous avons analysé l'impact de la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie sur la survie au cours du temps en comparant deux populations de patientes suivies pour un cancer du sein métastatique à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest entre 1992 et 1995 (période I n=185) et entre 2001 et 2004 (période II n=196). Il n'y a pas de différence significative en survie globale entre les deux périodes (26 vs 29 mois p=0.12). Il existe une augmentation significative de la survie sans progression au cours du temps pour la population globale (10.2 vs 12 mois p=0.08) et dans le sous-groupe des patientes traitées par une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie (8.4 vs 11.8 mois p=0.022). Le délai sans rechute > 24 mois, la positivité des récepteurs aux œstrogènes et la période II sont des facteurs pronostiques favorables sur la survie globale. Les nouveaux agents de chimiothérapie améliorent la survie sans progression mais ne semblent pas améliorer la survie globale.

---

## **MOTS-CLES**

Cancer du sein - métastatique - première ligne de chimiothérapie - survie.