

RÉSULTATS DES ÉTUDES FINANÇÉES DANS LE CADRE DU PROGRAMME STIC CANCÉROLOGIQUE

Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée

COLLECTION
Études & expertises

PROGRAMME DE SOUTIEN DES
INNOVATIONS DIAGNOSTIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES COÛTEUSES
STIC 2004



L'Institut National du Cancer est l'agence sanitaire et scientifique dédiée à la cancérologie. Il a pour vocation d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est publié dans la :

COLLECTION

Études & expertises

« Résultats d'études financées dans le cadre du programme STIC cancérologique »

Téléchargeable sur www.e-cancer.fr

Cette publication s'inscrit dans une optique de contribution et non de recommandation.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en mai 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92100 Boulogne-Billancourt

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 70 34 - Fax : 01 41 10 15 89

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

Résumé

- **Titre du protocole :** Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée
- **Année de financement du STIC :** 2004
- **Montant du financement pour 2 ans :** 1 312 000 €
- **Nom du coordonnateur médical principal :**
Dr Jean-Marc CLASSE, Centre René Gauducheau, Service de chirurgie oncologique. Site Hôpital Nord,
44805 Saint-Herblain. Tél : 02 40 67 99 00,
e-mail : jm-classe@nantes.fnclcc.fr
- **Nom du coordonnateur médico-économique :**
Dr Alain LIVARTOWSKI, Sandrine BAFFERT, Institut Curie. Service d'Information Médicale, 26, rue d'Ulm,
75248 Paris Cedex 05. Tél : 01 56 24 56 26
alain.livartowski@curie.net - sandrine.baffert@curie.net
- **Objectif du protocole :** Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle (GAS) comparée au curage axillaire (CA)
- **Type d'étude :** Étude de cohorte prospective, observationnelle, multicentrique, non randomisée. Etude économique de type coût-conséquence.
- **Caractéristiques des patients inclus :** Carcinome infiltrant ou micro-infiltrant du sein, T0 ou T1 N0M0, tumeur unifocale, indication de chirurgie conservatrice, absence de traitement néo-adjuvant et de biopsie chirurgicale préalable.
- **Nombre de patientes :** 817 dans le groupe GAS, 140 dans le groupe CA

■ Principaux résultats :

L'évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans le traitement initial du cancer du sein a montré qu'il était possible d'éviter un curage systématique dans 72 % des cas. Chez 16 % des patientes du groupe GS, il est nécessaire de réaliser une deuxième intervention pour une atteinte ganglionnaire axillaire métastatique. Les coûts de la stratégie GAS sont légèrement plus élevés pour la phase préopératoire en raison du surcoût de la médecine nucléaire mais sont compensés par la suite par une baisse significative des durées de séjour (3,5 jours *versus* 5,8 jours, $p = 0,001$). Globalement, les coûts hospitaliers entre les deux groupes sont très proches : 3 776 € pour le groupe GAS *versus* 3 868 € pour le groupe CA ($p = 0,62$). Un des résultats importants de l'étude est mis en évidence dans l'analyse des différents sous-groupes de patientes.

Les patientes ayant bénéficié d'une détection de ganglion sentinelle par examen extemporané, sans curage, engendrent un coût significativement inférieur au coût observé pour les patientes ayant eu un curage (2 971 € *versus* 3 337 €, $p = 0,002$).

Les indicateurs de qualité de vie mesurés par questionnaire (QLQ-C30 et QLQ-BR23) sont en faveur de la technique du ganglion sentinelle avec une différence observée entre une semaine et 2 mois. Deux mois après l'intervention chirurgicale, les patientes du groupe GS récupèrent leur qualité de vie par rapport à la situation initiale mais il faut attendre 8 mois pour les patientes du groupe CA. Les symptômes liés au bras, conséquence de la chirurgie (douleur, œdème, mouvement du bras limité) sont ressentis de façon plus importante dans le groupe CA et la différence reste significative à 12 mois. L'effet délétère d'une intervention en deux temps par rapport à une intervention en un temps sur l'ensemble des items n'est pas établi.

■ Conclusions :

La technique du ganglion sentinelle permet d'éviter un curage axillaire inutile, de diminuer la morbidité immédiate et les séquelles tardives au niveau du bras sans augmenter les coûts. L'étude médico-économique montre notamment que l'utilisation de l'examen anatomopathologique en extemporanée permet de sélectionner une population de patientes qui n'auront que la technique du GAS, entraînant une économie significative par rapport à l'application de la technique du curage axillaire seul ou du curage axillaire en deux temps après la réalisation première du GAS. Il est possible d'envisager une diminution des coûts si des incitations sont mises en place pour diffuser les meilleures modalités et des recommandations pourraient être faites compte tenu de l'hétérogénéité des pratiques.

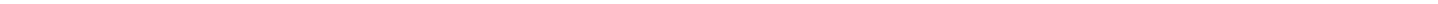
En hospitalisation complète, pour une durée de séjour comprise en 2 et 8 jours, il n'est pas nécessaire de créer un nouveau GHM pour cette innovation car le tarif est proche du coût. Il serait intéressant d'envisager un dispositif incitatif sur le plan tarifaire pour favoriser, d'une part, l'utilisation de l'examen anatomopathologique en extemporanée et, d'autre part, pour favoriser le développement de la technique du GAS en ambulatoire.

Les actes CCAM ne sont pas spécifiques de la technique du ganglion sentinelle et la création d'un acte unique décrivant l'ensemble de la procédure est nécessaire.

SOMMAIRE

SYNTHÈSE	05
CONTRIBUTIONS	08
1. INTRODUCTION	11
2. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE	13
3. MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE MÉDICO-ÉCONOMIQUE	15
4. PATIENTES	17
4.1. Inclusions	17
4.2. Qualité des données	18
4.3. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des deux groupes	18
5. RÉSULTATS MÉDICAUX ET ÉCONOMIQUES	21
5.1. Phase préopératoire	21
5.1.1. Données cliniques	21
5.1.2. Données économiques	22
5.2. Phase d'intervention chirurgicale (de réinterventions éventuelles) et séjour hospitalier	23
5.2.1. Données cliniques	23
5.2.2. Données économiques	27
5.3. Phase de suivi à un mois	29
5.3.1. Données cliniques	29
5.3.2. Coût du suivi à un mois	30

5.4. Coûts totaux hospitaliers à un mois	32
5.5. Coûts liés aux pertes de production	34
5.6. Coûts du point de vue de l'Assurance maladie	34
5.7. Coûts du point de vue de la collectivité	35
5.8. Analyse de sensibilité	35
6. RÉSULTATS EN TERMES DE QUALITÉ DE VIE – QLQ-C30	37
6.1. Évaluation de la qualité de vie avant la chirurgie	37
6.2. Modification de la qualité de vie au cours du temps	38
7. RÉSULTATS EN TERMES DE MORBIDITÉS	41
7.1. Évaluation de la morbidité avant la chirurgie	41
7.2. Modification de la morbidité au cours du temps	41
7.3. Évaluation de la douleur par l'Échelle visuelle analogique (EVA)	42
8. TARIFICATION ET MODALITÉS DE FINANCEMENT	44
9. CONCLUSION	45
10. BIBLIOGRAPHIE	47
11. LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	48



Synthèse

L'évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle dans le traitement chirurgical des cancers du sein est une étude financée par le ministère chargé de la Santé (DHOS) et l'Institut National du Cancer (INCa), dans le cadre des programmes de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, suite à l'appel d'offres lancé en 2004.

Le traitement de référence d'un cancer du sein opérable d'emblée est le traitement chirurgical conservateur associé au curage ganglionnaire axillaire (CA). La technique du ganglion sentinelle (GS) permet d'éviter un curage ganglionnaire. Le principe consiste à repérer en peropératoire le premier relais ganglionnaire qui fait l'objet d'une exérèse chirurgicale et d'un examen anatomopathologique. En l'absence d'envahissement tumoral, aucun curage n'est effectué; dans le cas contraire, un curage axillaire est réalisé dans le même temps opératoire ou lors d'une réintervention si l'examen anatomopathologique définitif de la pièce opératoire détecte des cellules cancéreuses. La technique du GS peut permettre d'éviter à la patiente un geste chirurgical inutile, source d'allongement de la durée d'hospitalisation, de morbidité postopératoire et de séquelles tardives. Cette technique validée est incomplètement diffusée et certaines modalités concernant sa réalisation sont encore en discussion.

Seize équipes issues des Centres de lutte contre le cancer (CLCC) réparties sur le territoire français, spécialisées dans la prise en charge des cancers du sein, se sont regroupées dans un projet commun d'évaluation médico-économique pour analyser les pratiques, mesurer les coûts, préciser les indications de cette innovation en la comparant à la stratégie de référence: le curage axillaire. Une collaboration étroite entre médecins nucléaires, chirurgiens, pathologistes, gestionnaires, méthodologistes et économistes a permis de mener à bien ce travail.

L'étude est comparative, observationnelle, prospective et pragmatique. Le choix de la technique, curage axillaire ou ganglion sentinelle, était proposé à la patiente par le chirurgien après concertation multidisciplinaire. Les patientes du groupe GS et du groupe témoin ont été prises en charge dans les mêmes centres, durant la même période. L'innovation a été diffusée rapidement dans les services hospitaliers participants et les groupes sont déséquilibrés en nombre mais restent comparables pour les principaux critères.

Cette étude a été réalisée avec la participation active de 968 patientes qui ont évalué elles-mêmes les conséquences en termes de douleurs et d'impact sur leur qualité de vie immédiate, puis pendant une année. Le coût de chacune des stratégies thérapeutiques a été calculé, le coût de l'acte thérapeutique lui-même, ainsi que le coût du suivi pendant un mois. Trois points de vue ont été explorés: celui de l'hôpital, de l'Assurance maladie et de la société.

Entre septembre 2005 et décembre 2006, 822 patientes ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle (procédure financée) et 146 d'un curage axillaire (procédure contrôle). Les principaux enseignements que l'on peut en tirer sont les suivants:

1. Pour les patientes incluses dans la stratégie GS, 227 patientes ont eu un curage dont 132 patientes au cours d'une réintervention. Au final, 590 patientes (72 %) ont évité un curage qui, s'il avait été systématique, aurait été inutile. Pour les 227 patientes ayant eu un curage en un ou deux temps, celui-ci était nécessaire pour 206 d'entre elles car les ganglions étaient métastatiques. La technique n'a pas permis d'éviter le curage pour 21 patientes (2,5 % des cas) pour différentes causes dont un non repérage du GS ou un curage axillaire réalisé à tort alors que les ganglions étaient négatifs. Dans 16 % des cas (132/817), un curage axillaire a été nécessaire dans un deuxième temps. >>>

Le taux de complications dans le groupe CA est plus élevé (29 % *versus* 16 %) ; il s'agit essentiellement de lymphocèles ponctionnées (19 %).

2. Du point de vue de la patiente, en termes de qualité de vie :

- Les questionnaires de qualité de vie ont été remplis par les patientes avant traitement, à une semaine, un, deux, huit et 12 mois après la chirurgie, avec un taux de retour de 90 % pour les premiers questionnaires et de 74 % à un an. L'évaluation de la qualité de vie dans les deux groupes n'est pertinente que pour les malades n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante et ces patientes ont été exclues de l'analyse. On constate que les indicateurs de qualité de vie mesurés par questionnaire (QLQ-C30 et QLQ-BR23) sont en faveur de la technique du ganglion sentinelle avec une nette différence observée entre une semaine et deux mois. Deux mois après l'intervention chirurgicale, les patientes du groupe GS récupèrent leur qualité de vie par rapport à la situation initiale, mais il faut attendre huit mois pour les patientes du groupe CA.
- Les symptômes liés au bras, conséquence de la chirurgie (douleur, œdème, mouvement du bras limité) sont ressentis de façon plus importante dans le groupe CA et la différence reste significative à 12 mois. L'effet délétère d'une intervention en deux temps par rapport à une intervention en un temps sur l'ensemble des items n'est pas établi.

3. Du point de vue de l'hôpital, de la phase préopératoire jusqu'à un an de suivi, la technique innovante n'apparaît en moyenne pas plus coûteuse : 3 776 € pour la procédure GS et 3 868 € pour la procédure CA y compris en tenant compte des curages en deux temps.

- Lorsque le chirurgien décide de pratiquer la technique du GS, les coûts sont plus élevés pour la phase préopératoire (582 € *versus* 176 € en raison du coût de la médecine nucléaire), mais les coûts de bloc opératoire et de l'examen anatomopathologique ne sont pas augmentés. En revanche, la durée de séjour est divisée par deux pour les patientes qui n'ont pas de curage, avec

3,5 jours de durée moyenne de séjour contre 5,8 jours si elles appartiennent au groupe GS, suivi d'un curage axillaire et 6,4 jours pour un CA d'emblée.

- Pour les patientes pour lesquelles le ganglion sentinelle est détecté et indemne, le coût de la technique du GS en hospitalisation s'élève à 2 971 € contre 3 337 € pour les patientes bénéficiant d'un CA d'emblée.
 - Du point de vue de l'Assurance maladie, sur une année, la technique du GS engendre un coût moindre que la technique du curage (4 018 € contre 4 400 €). Ces résultats sont d'interprétation délicate car il est difficile d'attribuer les arrêts de travail à une technique chirurgicale plutôt qu'une autre et que d'autres traitements sont pratiqués par la suite (radiothérapie et/ou chimiothérapie).
- 4. En ce qui concerne la tarification et les modalités de financement, on constate que l'écart entre les coûts de production et les tarifs du GHS est faible, le tarif appliqué reflétant le coût réel pour l'hôpital. En revanche, afin de suivre la diffusion de cette innovation, il serait nécessaire de créer un acte CCAM. Une tumorectomie avec GS peut être pratiquée en ambulatoire comme cela a été réalisé dans le Centre René Gauducheau de Nantes, pour 15 patientes de l'étude et, depuis, dans d'autres centres en France. Dans ce cas, il serait nécessaire de revoir la classification et le tarif afin d'être incitatif et favoriser ainsi le développement de cette technique en ambulatoire.**
- 5. Une harmonisation des pratiques est à proposer tant les modalités de la technique du ganglion sentinelle sont hétérogènes, parfois liées aux conditions logistiques de chaque centre. Pour la chirurgie, on peut citer les indications comme la limite de taille de la tumeur pour proposer un GS ou la possibilité de réaliser l'acte en ambulatoire. Pour les techniques de médecine nucléaire, les différences reposent sur le type de particule injectée, le site d'injection, l'activité injectée, le délai entre l'injection et l'intervention, la réalisation ou non d'une lymphoscintigraphie.**

tigraphie. Pour les techniques anatomopathologiques, des divergences sont observées sur la pratique ou non de l'examen extemporané, les modalités de sa réalisation et son interprétation : intervalle entre les coupes, nombre de coupes, examen de la totalité du ganglion ou pas. Il serait important de réduire au maximum le taux de réintervention pour curage axillaire ; un consensus permettrait de définir au mieux les indications (taille de la tumeur maximale pour bénéficier de la technique GS, intérêt de l'examen extemporané, indication de réintervention selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire microscopique). La technique du ganglion sentinelle permet d'éviter un

curage axillaire inutile, de diminuer la morbidité immédiate et les séquelles tardives au-niveau du bras sans augmenter les coûts. Il est même possible d'envisager une diminution des coûts si des incitations sont mises en place pour diffuser les meilleures pratiques et réaliser certaines interventions en ambulatoire. Ceci est d'autant plus important que le dépistage systématique du cancer du sein par mammographie permet de dépister des tumeurs de plus en plus petites et qu'il s'agit de l'indication élective de cette technique innovante, potentiellement moins coûteuse, et surtout moins délétère pour les femmes qu'un curage ganglionnaire axillaire systématique.

Le 30 octobre 2008

Dr Alain LIVARTOWSKI

Coordinateur de l'évaluation médico-économique
Institut Curie – Paris

Contributions

L'investigateur principal de cette étude est le **Dr J.-M. CLASSE**, chirurgien au Centre René Gauducheau de Nantes.

Le protocole d'évaluation médico-économique a été élaboré grâce à la participation de :

- J.-M. CLASSE ● C. BURON ● M. BENAMOR ● P. BONNIER ● J. CUISENIER ● C. TUNON DE LARA
- J. DAUPLAT ● R. SALMON ● S. GIARD ● H. MIGNOTTE ● G. HOUVENAEGHEL ● P. ROUANET ● F. MARCHAL
- I. RAOUST ● J.-M. PICQUENOT ● J.-F. RODIER ● C. BÉLICHARD ● P. MARTEL ● R. WERNERT
- C. ROUSSEAU ● X. SASTRE.

Le monitoring de l'étude a été assuré par S. PELISSIER et C. SIMONDI sous la responsabilité de E. HULIER puis de S. MARAL, responsable de l'Unité de Gestion des Essais Cliniques de l'Institut Curie.

Les correspondants pour le monitoring des Centres étaient :

- N. FLEURY ● B. GONZALVES ● C. ABRIAL ● O. BUIREY ● E. PETIT ● V. DECROIX ● M. CHAPOUTIER
- S. LE BIVIC ● S. COURNIER ● C. PAYS ● A. CLAVEL ● M. MARGUERITE ● C. LAURENT ● C. BOUR
- C. MICHEL ● A. BERNARD ● M. THILLAYS ● A. LECLERC ● M.-L. MANCHE-THEVENOT ● L. MATABOS
- V. DUPUIS ● F. DESNEULIN ● S. LAZAREFF.

Le suivi budgétaire de l'étude a été assuré par G. SANGER.

La saisie des données a été effectuée par la société Lincoln sous la direction de S. BLAIS.

L'analyse statistique a été effectuée par M. FALL.

La coordination et l'analyse médico-économique ont été assurées par S. BAFFERT.

Le rapport a été rédigé par S. BAFFERT et M. FALL avec la collaboration de F. LAKI.

Ont collaboré à la relecture du rapport :

● B. LEVU ● F. BONICHON ● R. PIOUS ● F. DRAVET ● C. SAGAN ● D. LOUSSOUARN ● J. DAUPLAT
● G. LÉBOUEDEC ● P. GIMBERGUES ● F. PENNAULT LLORCA ● F. CACHIN ● R. SALMON ● S. PELISSIER
● C. SIMONDI ● J. CUISENIER ● J. FRAISSE ● S. CAUSERET ● S. GOUY ● L. ARNOULD ● A. RIEDINGER
● S. GIARD ● M.-P. CHAUVET ● M. JAFARI ● V. CABARET ● P. ROUANET ● F. QUENET ● M. GUTOWSKI
● H. JOYEUX ● B. SAINT-AUBERT ● F. CHÂTEAU ● F. BIBEAU ● M.-C. EBERLE ● F. MARCHAL
● J.-L. VERHAEGHE ● P. RAUCH ● F. GUILLEMIN ● J.-B. OLIVIER ● F. GALLON ● A. LEROUX ● J.-C. MAYER
● I. RAOUST ● F. ETTORE ● J. DARCOURT ● J.-M. PICQUENOT ● J.-M. LADONNE ● P. VERA ● J.-F. RODIER
● J.-P. GHNASSIA ● O. SCHNEEGANS ● P. MARTEL ● G. FERRON ● E. MERY ● J.-J. VOIGT ● F. COURBON
● C. BELICHARD ● A. BOUDINET ● S. LASRY ● S. YACOUB ● F. BERTRAND ● J.-L. ALBERINI ● M. WARTSKI
● R. WERNERT ● D. KERE ● E. BRABENCOVA ● J.-C. LIEHN ● M.-C. BARANZELLI ● P. CARPENTIER
● H. MIGNOTTE ● A. MEUNIER ● C. FAURE ● I. TREILLEUX ● F. GIAMMARILE ● T. MOGNETTI
● G. HOUVENAEGHEL ● M. BUTTARELLI ● J. JACQUEMIER ● I. BRENOT-ROSSI ● V.-J. BARDOU.

Le projet a été activement soutenu par les directeurs des Centres de lutte contre le cancer :

● F.-R. BATAILLE ● J. REIFFERS ● J. DAUPLAT ● P. BEY ● P. FUMOLEAU ● B. LECLERCQ ● T. PHILIP
● D. MARANINCHI ● J.-B. DUBOIS ● F. GUILLEMIN ● J.-P. GERARD ● H. TILLY ● P. DUFOUR ● J.-P. ARMAND
● J.-N. MUNCK ● H. CURE.

L'ensemble de ce travail a été coordonné par A. LIVARTOWSKI,
chef du Service d'Information médicale de l'Institut Curie.

1. Introduction

L'incidence du cancer du sein est estimée à près de 45 000 nouveaux cas par an en France [Hill, 2006]. Après une augmentation importante ces vingt dernières années, une baisse récente du taux d'incidence du cancer du sein est observée en France (- 3,3 % entre 2005 et 2006) [Allemand, 2008]. Depuis 2003, le dépistage est systématique en France pour les femmes âgées entre 50 et 74 ans (478 450 femmes ont été dépistées en 2000 et 2 082 000 en 2006).

Le traitement de référence du cancer du sein opérable d'emblée est la tumorectomie du sein associée au curage ganglionnaire axillaire (CA). Le curage axillaire précise la stadification axillaire en fonction du nombre de ganglions envahis. La diffusion lymphatique est le premier facteur pronostique du risque de rechute à distance. En permettant de déterminer avec précision le statut ganglionnaire, l'évidement axillaire oriente l'indication d'un traitement adjuvant complémentaire.

L'évidement axillaire est responsable d'une morbidité précoce (lymphocèles, infections, hématomes, douleurs, brides...) et tardive (lymphœdèmes, séquelles fonctionnelles de l'épaule...). Par ailleurs, le curage axillaire augmente la durée d'hospitalisation. Dans de nombreux cas, quand la tumeur est de petite taille, le curage axillaire retrouve des ganglions indemnes et le geste chirurgical est donc inutilement agressif.

La technique de la biopsie du ganglion sentinelle (GS), initialement développée pour détecter les ganglions sentinelles de l'aîne dans les cancers de la verge [Cabanas, 1977], puis ceux des mélanomes malins [Morton, 1992],

a été introduite depuis une quinzaine d'années comme alternative à l'évidement axillaire dans le cancer du sein [Guiliano, 1994], pour les tumeurs de petite taille. Cette technique consiste à rechercher le premier relais ganglionnaire de la tumeur par l'injection d'un produit lymphophile (produit radioactif ou produit coloré) qui se drainera jusqu'à ce ganglion. Détecté en peropératoire par le chirurgien, le ganglion sentinelle fait l'objet d'une exérèse chirurgicale et d'un examen anatomopathologique : en cas d'absence d'envahissement tumoral, aucun curage n'est effectué ; dans le cas contraire, un curage axillaire est réalisé pour préciser la stadification axillaire. Cette technique multidisciplinaire fait intervenir le médecin nucléaire, le chirurgien et l'anatomopathologiste.

En France, cette technique chirurgicale dans le cancer du sein est toujours réservée aux tumeurs de petites tailles T0, T1, T2 (< 3 cm). Outre l'intérêt d'éviter des curages axillaires inutiles pour les patientes avec ganglion indemne, le bénéfice attendu de cette technique, comparativement à l'évidement axillaire, serait une amélioration de la qualité de vie, une diminution de la morbidité, de la durée d'hospitalisation, des arrêts de travail, des prescriptions de kinésithérapie postopératoires et des séquelles tardives.

Cette technique n'est pas encore complètement diffusée. Elle est considérée comme validée mais certaines modalités d'application demandent à être précisées.

L'objectif de ce rapport est de présenter les résultats de l'évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire en termes de coûts, d'impact sur la qualité de vie et sur la morbidité.

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE LA TECHNIQUE
DU GANGLION SENTINELLE COMPARÉE AU CURAGE AXILLAIRE
DANS LES CANCERS DU SEIN OPÉRABLES D'EMBLÉE

2. Description de la technique du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle comporte plusieurs étapes.

Étape de repérage

L'étape de repérage du ganglion sentinelle consiste en l'injection dans le sein d'un produit lymphotrope (colorant, isotope, combinaison des deux) avant le geste chirurgical. Après l'injection, il est possible de réaliser une lymphoscintigraphie qui peut aider le chirurgien à mieux localiser le ganglion.

Les isotopes utilisés par les centres sont soit un nanocolloïde marqué au ^{99m}Tc (sulfure de rhénium colloïdal, Nanocis®) soit une Sérum Albumine Humaine (Nanocol®). Le produit colorant est du bleu Patent en France. L'injection du colorant se réalise quant à elle au cours de l'intervention chirurgicale.

Il n'existe pas de consensus concernant la méthode optimale (colorant, isotope ou combinaison des deux) pour l'étape de repérage.

Étape chirurgicale

Le chirurgien pose l'indication de la technique chirurgicale, après accord de la patiente. Quand la technique du ganglion sentinelle est retenue, il est nécessaire d'insister sur l'éventualité d'un curage axillaire, soit dans le même temps que la détection du ganglion sentinelle, si l'analyse réalisée en extemporané se révèle positive, soit au cours d'une deuxième intervention, en fonction des résultats de l'examen anatomopathologique définitif.

Lors de l'intervention, le chirurgien peut débiter indifféremment par le geste sur le sein ou la détection du ganglion sentinelle. Le chirurgien détecte le ganglion sentinelle à l'aide de la coloration bleutée et/ou de la radioactivité du ganglion sentinelle avec une sonde de détection manuelle. Si un examen anatomopathologique extemporané est réa-

lisé et qu'il met en évidence une atteinte métastatique d'un ganglion sentinelle, un curage axillaire complémentaire est réalisé dans le même temps opératoire.

Étape anatomopathologique

Dans la stratégie ganglion sentinelle, l'analyse histopathologique comprend plusieurs phases :

- en cas d'envahissement métastatique, un examen extemporané du ganglion sentinelle, s'il est réalisé, permet (par technique d'apposition ou par analyse d'une cryocoupe), de poser immédiatement l'indication du curage axillaire ;
- après fixation et inclusion, la deuxième étape de l'analyse consiste à réaliser un examen microscopique après coloration standard (Hémateine-Éosine-Safran, HES). Si le ganglion est négatif à l'analyse après coloration standard (absence de métastase ou micrométastase), une analyse immunohistochimique (IHC) est alors réalisée ;
- l'analyse immunohistochimique est réalisée à l'aide d'un anticorps anticytokératine pour chaque ganglion sentinelle.

Au terme de l'analyse, le compte rendu histopathologique précise si le ganglion sentinelle est :

- indemne ;
- submicrométastatique ($\leq 0,2$ mm) ;
- micrométastatique (selon la classification TNM c'est-à-dire < 2 mm et $> 0,2$ mm) ;
- métastatique (taille de la métastase supérieure à 2 mm).

La pratique ou non de l'examen extemporané est variable selon les équipes et sa technique optimale (appositions ou cryocoupes, intervalles entre les coupes) n'est pas déterminée.

Dans la stratégie du curage axillaire, seule l'analyse par HES est réalisée.

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE LA TECHNIQUE
DU GANGLION SENTINELLE COMPARÉE AU CURAGE AXILLAIRE
DANS LES CANCERS DU SEIN OPÉRABLES D'EMBLÉE

3. Méthodologie de l'étude médico-économique

L'étude est multicentrique, observationnelle, prospective, comparative, non randomisée, de type coût-conséquence. L'objectif principal de cette étude est de comparer la technique du ganglion sentinelle au curage axillaire, dans le cadre d'une chirurgie mammaire conservatrice, sur la triple dimension des coûts induits par chacune des deux stratégies, des conséquences sur la qualité de vie et la morbidité des patientes. L'estimation comparative des coûts est fondée sur une approche de type *microcosting*. L'étude de coût est menée depuis le diagnostic du cancer (diagnostic préopératoire) jusqu'à un mois après la date de sortie d'hospitalisation pour le dernier acte chirurgical selon trois points de vue :

- le point de vue de l'hôpital ;
- le point de vue de l'Assurance maladie ;
- le point de vue de la collectivité, qui comprend l'ensemble des ressources mobilisées, indépendamment du mode de financement.

Dans l'étude, les coûts des traitements adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie) ne sont pas pris en compte.

L'étude de qualité de vie est réalisée à partir d'un auto-questionnaire rempli par les patientes à leur domicile et renvoyé par courrier (questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC associé au module spécifique du cancer du sein, le QLQ-BR23). Par ailleurs, la morbidité postopératoire, la douleur et la mobilité de l'épaule sont évaluées.

Des coûts moyens par patiente et par type de prise en charge ont été calculés et comparés, complétés par une analyse de sensibilité. Des coûts globaux seront présentés par groupe de patientes (GS et CA) et seront complétés par des analyses en sous-groupe pour le groupe GS :

- patientes ayant eu une intervention (Tumorectomie + GS) ;

- patientes ayant eu dans le même temps opératoire un curage (Tumorectomie + GS + CA), y compris les échecs de la technique GS (Tumorectomie + CA) ;
- patientes ayant eu un curage en deux temps (Tumorectomie + GS) puis CA.

Les résultats médicaux et économiques sont présentés en fonction des différentes phases de prise en charge chirurgicale :

- phase préopératoire ;
- phase d'intervention chirurgicale liée au geste axillaire dans le cadre du traitement chirurgical conservateur et séjour hospitalier ;
- phase de suivi.

Les données ont été analysées sous SAS (version 9.1) à l'aide des tests statistiques standards en fonction des types de données (tests de Student, tests de khi-2, Fisher, Mann Whitney, analyse de variance). Sauf indication contraire, les tests d'hypothèse ont été réalisés en utilisant des tests bilatéraux au seuil de signification de 5 %.

L'étude a été menée selon le guide des bonnes pratiques cliniques (note d'information pour le patient, cahier d'observation rempli par un investigateur et/ou un attaché de recherche clinique (ARC) de chaque centre et contrôlé par un ARC moniteur à partir du dossier source, dossier clinique du patient).

Les 16 Centres de lutte contre le cancer participants ont régulièrement été informés des modalités pratiques de l'étude et de son état d'avancement par l'envoi de newsletters entre juillet 2005 et octobre 2007. Ces newsletters étaient une aide à la bonne conduite de l'étude. Elles précisaient notamment :

- les résultats des tests des cahiers d'observations ;
- les remarques soulevées lors des mises en place dans les centres ;

>>>

- les procédures d'inclusion et le suivi des inclusions (en particulier les relances des inclusions du bras curage);
- le remplissage des cahiers d'observation (indications et aide au remplissage);
- le retour du monitoring sur la qualité des données (vérification des données et de la bonne compliance des centres vis-à-vis du protocole et validation des données);
- le retour des questionnaires de qualité de vie (relances).

Deux attachées de recherche clinique coordonnatrices ont effectué des déplacements sur sites pour la mise en place de l'étude; 30 visites pour le monitoring des données ont été réalisées.

4. Patientes

4.1. Inclusions

Les patientes ont été prises en charge dans les 16 Centres de lutte contre le cancer (CLCC) français suivants : Centre René Gauducheau, Institut Bergonié, Centre Jean Perrin, Institut Curie, Centre Georges-François Leclerc, Centre Oscar Lambret, Centre Léon Bérard, Institut Paoli-Calmettes, Centre Val-d'Aurelle, Centre Alexis Vautrin, Centre Antoine Lacasagne, Centre Henri Becquerel, Centre Paul Strauss, Institut Claudius Regaud, Centre René Huguenin et Centre Jean Godinot (le CHU de Marseille n'a finalement pas participé à l'étude). Les critères d'inclusion étaient équivalents dans les deux groupes :

- carcinome infiltrant et/ou micro-infiltrant ou forte suspicion de cancer ;
- classification clinique T0, T1, N0, M0 ;
- tumeur unifocale ;
- indication de chirurgie conservatrice.

Le choix de l'une ou l'autre des techniques était réalisé en fonction des pratiques des centres. Les inclusions ont débuté en septembre 2005 et se sont terminées en décembre 2006. Au total, 968 patientes ont été incluses :

- 822 dans le groupe ganglion sentinelle (groupe GS) ;
- 146 dans le groupe curage axillaire (groupe CA).

Pour le groupe GS, le nombre d'inclusions réelles (822) et théoriques (940) par centre est rapporté dans le diagramme figure 1.

Pour le groupe CA, le nombre d'inclusions réelles (146) et théoriques (310) par centre est rapporté dans le diagramme figure 2.

À ce jour, deux patientes de l'étude sont décédées (métastase à distance, autre cancer). >>>

FIGURE 1 : RÉPARTITION PAR CENTRE DES INCLUSIONS RÉELLES ET THÉORIQUES (GROUPE GS)

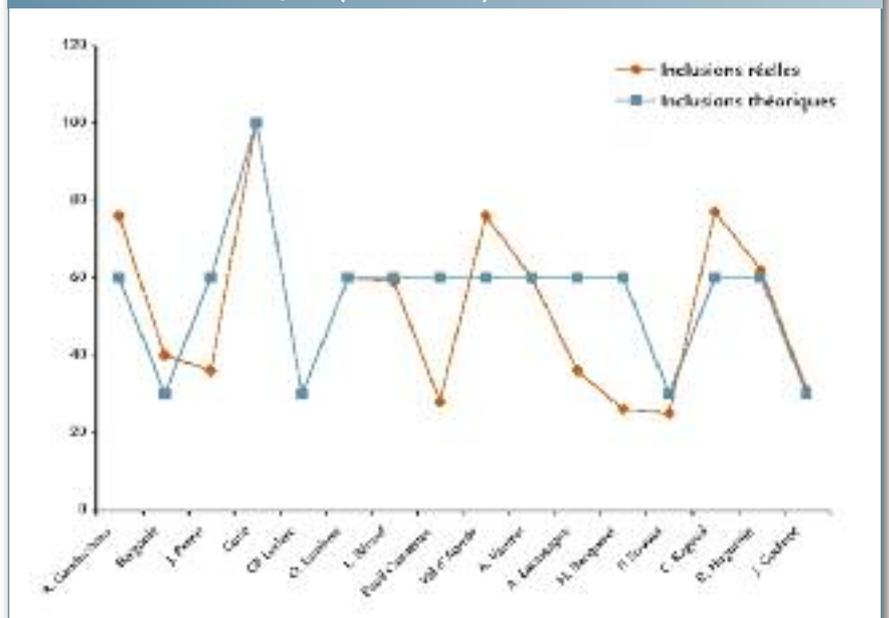
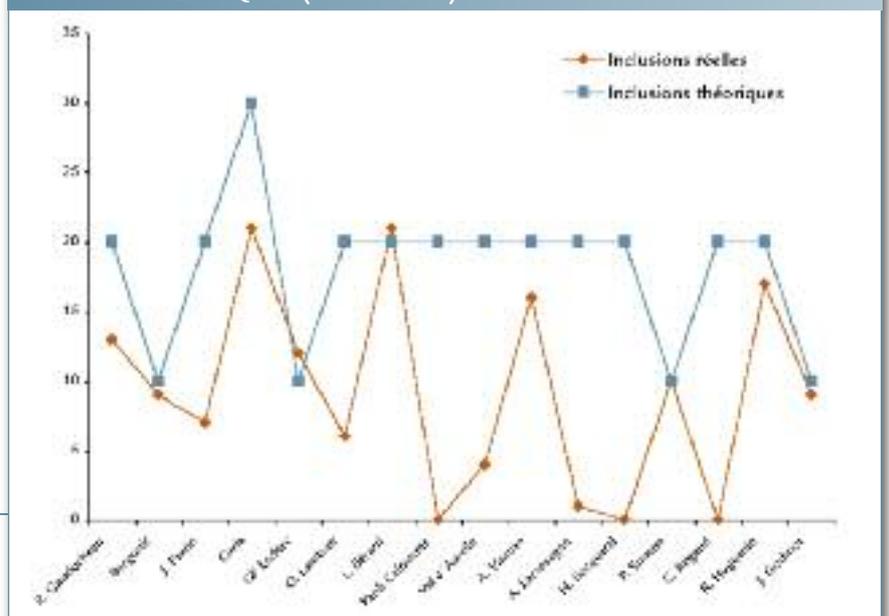


FIGURE 2 : RÉPARTITION PAR CENTRE DES INCLUSIONS RÉELLES ET THÉORIQUES (GROUPE CA)



4.2. Qualité des données

Si le nombre de patientes incluses dans le groupe GS est proche des prévisions (828 vs 940) sur une année, le nombre de patientes dans le groupe CA est inférieur (146 vs 310) malgré la prolongation de la période d'inclusion de trois mois, certains centres ne pratiquant plus la technique du curage axillaire dans cette indication.

Du fait de données manquantes, 957 patientes (sur les 968 incluses) ont fait l'objet d'une analyse économique (817 dans le groupe GS et 140 dans le groupe CA).

TABLEAU 1 : RÉPARTITION PAR CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER DES PATIENTES AYANT FAIT L'OBJET D'UNE ANALYSE ÉCONOMIQUE		
	Groupe GS	Groupe CA
Centre René Gauducheau	76	11
Institut Bergonié	40	9
Centre Jean Perrin	36	6
Institut Curie	100	21
Centre Georges-François Leclerc	29	12
Centre Oscar Lambret	60	6
Centre Léon Bérard	59	21
Centre Paoli-Calmettes	28	0
Centre Val-d'Aurelle	75	4
Centre Alexis Vautrin	59	16
Centre Antoine Lacassagne	36	0
Centre Henri Becquerel	25	0
Centre Paul Strauss	25	9
Centre Claudius Regaud	77	0
Centre René Huguenin	61	16
Centre Jean Godinot	31	9
TOTAL	817	140
	957	

Parmi les 957 patientes éligibles, 925 patientes ont rempli les questionnaires de qualité de vie et de consommations de ressources à un mois.

Le taux de retour global des feuillets du carnet de bord (qualité de vie, symptômes) était de :

- 92,5 % pour le questionnaire 1 (avant traitement) ;
- 90 % pour le questionnaire 2 (une semaine après la sortie pour première intervention chirurgicale) ;
- 82 % pour le questionnaire 2bis (une semaine après la sortie pour deuxième intervention chirurgicale) pour les patientes concernées ;
- 60 % pour le questionnaire 2ter (une semaine après la sortie pour troisième intervention chirurgicale) pour les patientes concernées ;
- 85,5 % pour le questionnaire 3 (1 mois après la sortie) ;
- 81,5 % pour le questionnaire 4 (à 2 mois) ;
- 70 % pour le questionnaire 5 (à 8 mois) ;
- 74 % pour le questionnaire 6 (à 12 mois).

Les données qui concernent les durées des arrêts de travail des patientes font souvent défaut et ne correspondent pas aux questions posées, ce qui limite l'évaluation des coûts liés aux indemnités journalières.

4.3. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des deux groupes

Le tableau 2 décrit les caractéristiques sociodémographiques des patientes des deux groupes de traitement (GS et CA). Toutes les caractéristiques sociodémographiques analysées sont statistiquement équivalentes entre les patientes des deux groupes.

L'âge moyen est équivalent entre les deux groupes (55,8 ans pour GS et 56,1 ans pour CA, $p = 0,7$) ; 50 % des patientes du groupe GS ont entre 50 et 62 ans contre respectivement 49 ans et 64 ans dans le groupe CA.

Le niveau d'études des patientes n'est pas significativement différent entre les deux groupes ($p = 0,99$). Dans le groupe GS, 50 % des patientes ont un niveau d'études secondaires, 30 % un niveau d'études supérieures et 20 % un niveau d'études primaires. Dans le groupe CA, les mêmes tendances sont retrouvées. De plus, les répartitions entre actifs et inactifs sont équivalentes entre les deux groupes ($p = 0,6$).

TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTES

	GS	CA	p
Âge moyen (ó)	55,8 (8,3)	56,1 (9,5)	0,7
NIVEAU D'ÉTUDES (%)			
primaire	20	20	0,99
secondaire	50	50	
études supérieures	30	30	
ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE (%)			
actif	52	49	0,6
inactif	49	51	

Les caractéristiques cliniques des patientes de l'étude sont très similaires dans les deux groupes (répartition des sous-types de carcinomes, classification TNM, localisation de la tumeur...). L'ensemble de ces caractéristiques est synthétisé dans le tableau 3. Les patientes de l'étude vérifient bien les critères d'inclusion (et absence de critères d'exclusion) du protocole.

Les seuls facteurs cliniques qui diffèrent entre les deux groupes sont :

- la taille de la tumeur sur la pièce opératoire (en mm) ;
- le pourcentage de tumeur palpable.

Cette différence se retrouve dans l'analyse par classification TNM, comme indiqué dans le tableau 3. >>>

TABLEAU 3 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTES

	GS	CA	p
Carcinome (%)			
infiltrant	87	84	0,23
micro-infiltrant	2	1	
forte suspicion de cancer	10	15	
autre	1	0	
TNM (%)			
T			0,003
T0	34	21	
T1	65	79	
Tis	1	0	
N0	100	100	---
M0	100	100	---
Taille tumorale histologique (mm) m (ó)	13,5 (7)	16,3 (12)	0,0001
Localisation de la tumeur (%)			
mamelon et aréole	2,6	2,1	0,60
quadrant supéro-interne	15,4	19,3	
quadrant inféro-interne	5,1	5	
quadrant supéro-externe	37,2	34,3	
quadrant inféro-externe	8,8	5,7	
prolongement axillaire du sein	0,5	2,1	
unions des quadrants sup.	13,7	15,7	
union des quadrants inf.	4,1	2,9	
union des quadrants internes	3,1	2,9	
union des quadrants externes	7,7	8,6	
localisation centrale	1,5	1,4	
Taille soutien gorge (mm) m (ó)	93,5	94,3	0,08
Bonnet de soutien gorge (%)			
A B	52,4	42,1	0,09
C D	43,2	54,4	
E F	4,4	3,5	
Ménopause (%)	62,8	65	0,32
Tumeur palpable (%)	48	68,6	0,001
Microcalcifications (%)	26,2	22,1	0,3

Typologie des carcinomes

Les carcinomes sont majoritairement infiltrants (87 % et 84 % pour respectivement GS et CA, $p = 0,23$). La répartition des types est équivalente entre les deux groupes :

	GS	CA	p global
Canalaire infiltrant (%)	78	80	0,2
Lobulaire infiltrant (%)	15	10	
Autre infiltrant (%)	7	10	

Une forte suspicion de cancer est mentionnée pour 10 % des patientes du groupe GS contre 15 % pour celles du groupe CA. L'histologie de la pièce opératoire donne la répartition suivante :

	GS	CA	p global
Canalaire infiltrant (%)	84	86	0,68
Lobulaire infiltrant (%)	6	9	
Autre infiltrant (%)	10	5	

Classification TNM

Les patientes du groupe GS ont en moyenne des tumeurs de plus petite taille que les patientes du groupe CA (34 % vs 21 % de T0 et 65 % vs 79 % de T1, $p = 0,003$).

Localisation de la tumeur

La localisation de la tumeur est équivalente d'un groupe à un autre ($p = 0,6$). La tumeur se situe, pour environ un tiers des patientes des deux groupes, dans le quadrant supéro-externe, et pour environ un autre tiers dans le quadrant supéro-interne ou à l'union des quadrants supérieurs.

Tumeur palpable

Le pourcentage de tumeur palpable est significativement plus élevé dans le groupe CA que dans le groupe GS (69 % vs 48 %, $p = 0,001$). Ce résultat était prévisible du fait des critères d'inclusion de l'étude.

5. Résultats médicaux et économiques

5.1. Phase préopératoire

5.1.1. Données cliniques

TABLEAU 6 : DONNÉES CLINIQUES À LA PHASE PRÉOPÉRATOIRE			
	GS	CA	p
Diagnostic préopératoire	n = 817	n = 140	
réalisé et obtenu (%)	97	89	0,0001
Technique de diagnostic	n = 777	n = 124	
ponction ou cytoponction (%)	15	20	0,46
microbiopsie par pistolet (%)	71	67	
macrobiopsie par aspiration (%)	11	9	
autre (%)	3	4	
Technique de guidage (lésion non palpable)	n = 487	n = 49	
guidage échographique (%)	80	75	0,13
guidage radiologique (%)	12	8	
pas de guidage (%)	9	16	
autre (%)	1	1	
Type de repérage (lésion non palpable)			
hameçon avec guidage échographique (%)	41	47	0,9
hameçon avec guidage mammographique (%)	14,4	12,2	0,2
mammographie orthogonale (%)	0,2	0	
repères cutanés (%)	29	26,5	
technique roll (%)	0,2	0	
autre (%)	15,3	14,2	
consultation (CS) préopératoire			
nombre (ó) de CS (chirurgien et anesthésiste)	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)	0,2
Fréquence d'injection isotopique (%)	99,5	---	---
Dose isotopique moyenne injectée (MBq)	41,5	---	---
Fréquence d'examen scintigraphique réalisé	80 %		
Nombre moyen (ó) de lymphoscintigraphie par patiente ayant eu une lymphoscintigraphie	1,2 (0,4)	---	---

Diagnostic préopératoire

Les patientes du groupe GS ont un diagnostic préopératoire réalisé et obtenu plus fréquent en moyenne que les patientes du groupe CA : 97 % vs 89 %, $p = 0,0002$. Le diagnostic préopératoire n'est pas réalisé pour 2 % des patientes du groupe GS et 9 % des patientes du groupe CA. Les patientes des deux groupes ont en grande majorité un diagnostic préopératoire réalisé par microbiopsie au pistolet.

Médecine nucléaire (GS)

Cette étape, spécifique à la technique du ganglion sentinelle, est réalisée dans un service de médecine nucléaire et comprend la préparation et l'injection d'un produit radioactif associé à une éventuelle lymphoscintigraphie.

Huit-cent-quinze sur 817 patientes (soit 99,5 %) ont eu une injection de traceur radioactif. Deux patientes ont uniquement bénéficié de l'injection de bleu et 91 patientes ont uniquement bénéficié de l'injection de traceur.

TABLEAU 7 : FRÉQUENCE, TYPE ET SITE D'INJECTION ISOTOPIQUE	
Injection isotopique (%)	99,5
Type d'isotope utilisé (%)	
Nanocis® (synthétique)	81
Nanocol® (dérivé du sang)	19
Site d'injection (%)	
péritumoral	9
périaréolaire	88
péritumoral et périaréolaire	3

Type d'isotope

La majorité des centres (10/16) utilisent uniquement le Nanocis®, deux centres utilisent le Nanocol® et 4 centres utilisent indifféremment le Nanocis® et le Nanocol®. >>>

Site et nombre d'injection

Le site d'injection du traceur radioactif peut varier, mais reste majoritairement en péri-aréolaire (88 %) par repérage cutané ou palpation, pour l'analyse du réseau lymphatique axillaire. L'injection a été faite en péri-tumoral par repérage cutané ou palpation pour 9 % des patientes GS de l'étude et 3 % ont eu une injection à la fois en péri-tumoral et en péri-aréolaire.

Activité injectée

La dose injectée est conditionnée par le délai entre l'injection du produit et le début de la chirurgie (l'examen scintigraphique rallonge ce délai d'attente). La dose moyenne injectée est de 41,5 MBq par patiente (min : 7,8 MBq et max : 94 MBq).

Examen de lymphoscintigraphie

Quatre-vingt pour cent des patientes (657/817) ont eu une lymphoscintigraphie dans 14 des 16 Centres de lutte contre le cancer. L'Institut Curie et le Centre Jean Perrin n'ont effectué aucune lymphoscintigraphie pour les patientes de l'étude.

La répartition des examens de lymphoscintigraphie par Centre de lutte contre le cancer est présentée dans le tableau 8.

TABLEAU 8 : FRÉQUENCE D'EXAMENS DE LYMPHOSCINTIGRAPHIE PAR CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

1. Centre René Gauducheau	71 %
2. Institut Bergonié	97,5 %
3. Centre Jean Perrin	0
4. Institut Curie	0
5. Centre Georges-François Leclerc	100 %
6. Centre Oscar Lambret	100 %
7. Centre Léon Bérard	100 %
8. Institut Paoli-Calmettes	100 %
9. Centre Val-d'Aurelle	100 %
10. Centre Alexis Vautrin	100 %
11. Centre Antoine-Lacassagne	100 %
12. Centre Henri Becquerel	100 %
13. Centre Paul Strauss	100 %
14. Institut Claudius Regaud	100 %
15. Centre René Huguénin	100 %
16. Centre Jean Godinot	97 %

Si aucun ganglion n'est repéré dans un premier temps, notamment en cas de localisations atypiques, une nouvelle série d'images peut être réalisée, ce qui explique que certaines patientes de l'étude ont eu plusieurs lymphoscintigraphies.

L'examen est réalisé en moyenne 1 h 30 après l'injection du produit isotopique et peut être effectué en dehors de l'établissement hospitalier. Soixante-cinq pour cent des examens de lymphoscintigraphie sont faits avec une double incidence face antérieure/profil contre respectivement 16 % et 15,5 % avec des incidences face antérieure/oblique et face antérieure/oblique/profil.

Les résultats scintigraphiques sont présentés dans le tableau 9.

TABLEAU 9 : RÉSULTATS SCINTIGRAPHIQUES

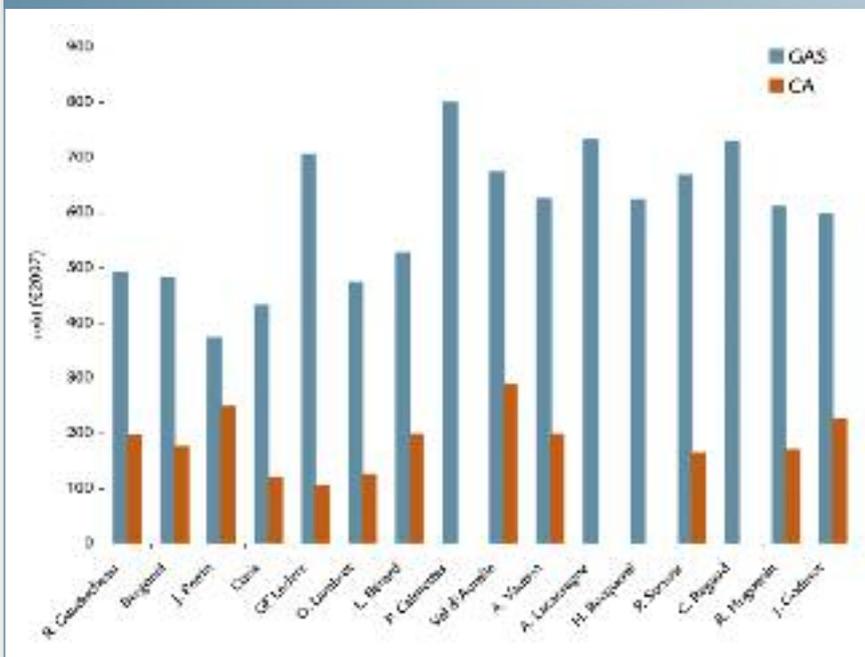
Repères cutanés (%)	53
Vérification du point chaud à la sonde de détection (%)	30
Détection d'un ganglion sentinelle axillaire (%)	91
Nombre (ó) de foyers de ganglions axillaires	1,69 (1,14)
Présence de ganglions extra-axillaires (%)	9,5
Nombre (ó) de foyers mammaires internes	0,60 (1,04)
Nombre (ó) de foyers sus-/sous-claviculaires	0,13 (0,47)

5.1.2. Données économiques

Le coût de la phase préopératoire est en moyenne significativement plus élevé dans le groupe GS par rapport au groupe CA, respectivement 582 € (ó = 213) contre 176 € (ó = 141), $p = 0,0001$ (cf. Tableau 22 qui synthétise l'ensemble des coûts directs médicaux totaux).

Les coûts moyens observés à la phase préopératoire sont significativement différents entre les centres pour les patientes du groupe GS ($p = 0,0001$), essentiellement dus à la scintigraphie et aux différentes techniques de diagnostic préopératoire. En revanche, les coûts ne sont pas significativement différents pour les patientes du groupe CA ($p = 0,24$), technique plus standardisée entre les centres.

FIGURE 3 : COÛTS DE LA PHASE PRÉOPÉRATOIRE
PAR CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER



Le surcoût moyen du recours à un diagnostic préopératoire est estimé à près de 70 € dans les deux groupes (la grande majorité des patientes ont un diagnostic réalisé et obtenu (cf. Tableau 6).

Pour les patientes du groupe GS, le surcoût moyen du recours à une lymphoscintigraphie est estimé à près de 230 € (le coût moyen par patiente ayant eu au moins une lymphoscintigraphie est estimé à 627 € contre 396 € pour celles qui n'ont pas eu de lymphoscintigraphie, $p = 0,0001$).

Les modalités techniques du GS à cette phase préopératoire ne sont pas standardisées. Si le type de traceur optimal a été défini dans le protocole d'étude (association isotope et colorant), l'activité injectée, le délai entre l'injection et l'intervention, le site et le nombre d'injection et les modalités de réalisation du diagnostic préopératoire sont hétérogènes selon les équipes. La nécessité ou non de réaliser une lymphoscintigraphie préopératoire n'est pas établie.

5.2. Phase d'intervention chirurgicale (de réinterventions éventuelles) et séjour hospitalier

5.2.1. Données cliniques

Consommations de ressources

Les consommations moyennes de ressources à l'hôpital au cours de la phase opératoire sont présentées dans le tableau 10.

>>>

	GS	CA	p
Fréquence d'injection de bleu (%)	89	---	
Fréquence d'examen extemporané (%)	77	---	
temps mobilisation anatomopathologiste en minutes	18	---	
temps mobilisation technicien en minutes	21	---	
Temps moyen (ó) d'occupation du bloc en minutes	98 (34)	106 (31)	0,01

Le temps d'occupation du bloc opératoire est plus élevé pour les patientes du groupe CA par rapport aux patientes du groupe GS ($p = 0,01$).

Pour la stratégie du groupe GS, le temps moyen d'occupation du bloc sans examen extemporané est de 88 minutes [40 minutes - 160 minutes] et avec examen extemporané de 101 minutes [40 minutes - 270 minutes] ($p = 0,0001$) sachant que le temps opératoire du curage axillaire dans le même temps opératoire est inclus pour ce dernier groupe.

Technique colorimétrique

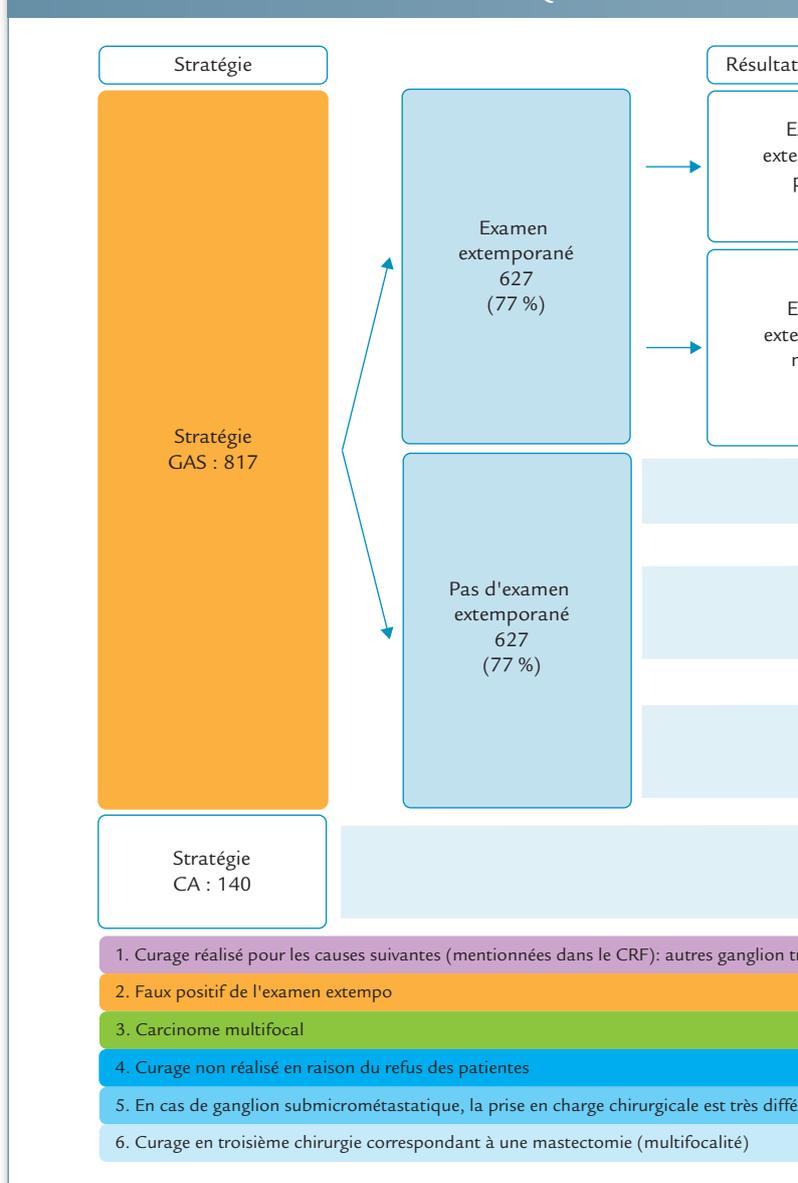
Sept-cent-vingt-six sur 817 des patientes GS (soit 89 %) ont eu l'option colorimétrique (colorant bleu Patent). Parmi ces 726 patientes, 724 ont bénéficié de la combinaison « bleu plus isotope » et deux patientes n'ont bénéficié que de l'option colorimétrique. La dose moyenne de bleu injectée est de 2 mL et le site d'injection est majoritairement (91 %) périaréolaire (8 % péri-tumoral et 1 % les deux). Le surcoût du recours à la technique colorimétrique est estimé à moins de 4 € par patiente.

Examen extemporané

Dans le groupe GS, 627 sur 817 (77 %) des patientes ont bénéficié d'un examen extemporané. La technique majoritairement utilisée est celle de l'apposition à 64 % (24 % des examens ont été réalisés selon la cryocoupe et 12 % avec cryocoupe et apposition). Soixante-cinq sur 627 des examens extemporanés se sont révélés avoir une extension métastatique (soit 10 % des examens).

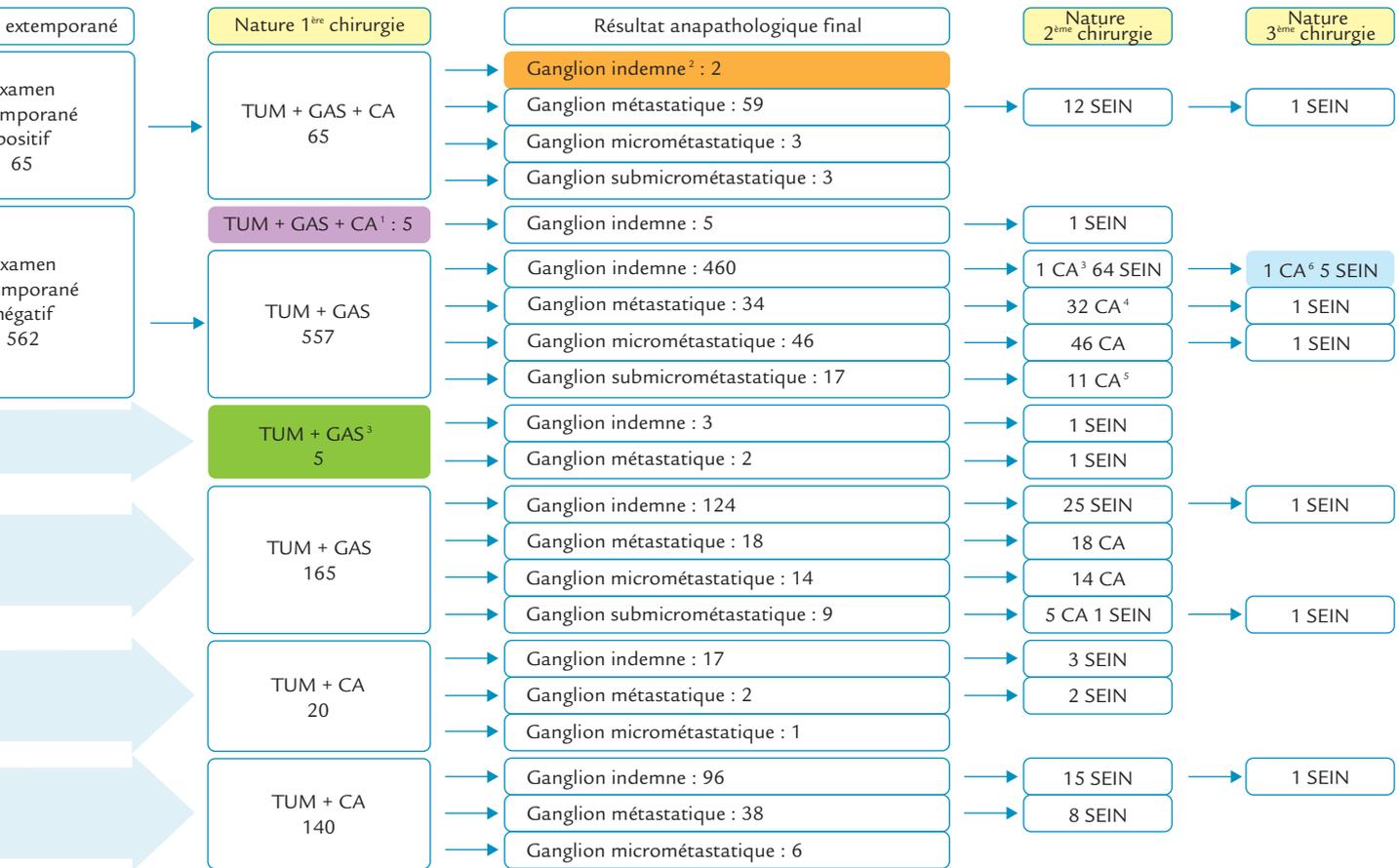
Le résultat final d'anatomopathologie est présenté dans le schéma ci-après (Figure 4) en fonction de la réalisation ou non d'un examen extemporané et de son résultat (cf. Figure 4). Cette présentation met en évidence l'apport de l'examen extemporané. En effet, parmi les 627 patientes du groupe GS ayant bénéficié d'un examen extemporané, 65 d'entre elles ont été opérées dans le même temps d'un curage axillaire. Deux des 65 patientes (soit 3 %) ont un résultat d'examen anatomopathologique final négatif alors que l'examen extemporané était en faveur d'un ganglion sentinelle métastatique (faux positif de l'examen extemporané).

FIGURE 4 : RÉSULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES SELON EXTEMPO



Par ailleurs, cinq patientes ont eu un curage dans le même temps opératoire alors que le résultat de l'examen extemporané était négatif pour d'autres causes: ganglion sentinelle d'aspect macroscopique anormal, ganglion ni chaud ni bleu... Parmi les résultats d'examens extemporanés négatifs,

STRATÉ



Transmis positif, mini curage, GAS aspect macroscopique anormal, ganglion non sentinelle suspect, ganglion NO2 (ni chaud ni bleu) positif en extemporané

répartition selon les centres

95 patientes ont eu un curage axillaire au cours d'une deuxième intervention chirurgicale, en raison d'un résultat anatomopathologique final du ganglion sentinelle positif (métastatique, micrométastatique, submicrométastatique) pour 89 (soit 16 %) d'entre elles et un carcinome multifocal pour 6

d'entre elles. Cette étude, tel qu'elle a été conçue sur le plan méthodologique, permet de répondre aux différences de coûts entre les deux techniques chirurgicales, mais ne permet pas de calculer la sensibilité ou la spécificité des examens diagnostiques impliqués dans ces techniques. >>>

TABLEAU 11 : RÉSULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES SELON LES TECHNIQUES DE L'EXTEMPORANÉ

	Cryocoupes	Appositions	Cryocoupes/ Appositions	p global
Ganglion(s) indemne(s) (n = 2) (%)	0 (0)	0 (0)	12 (3)	
Ganglion(s) métastatique(s) (n = 59) (%)	100 (38,5)	83 (29)	88 (23)	0,01
Ganglion(s) micrométastatique(s) (n = 3) (%)	0 (0)	13 (5)	0 (0)	
Ganglion(s) submicrométastatique(s) (n = 1) (%)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	

Les chiffres entre parenthèses correspondent au pourcentage par rapport à la population globale

Les résultats selon les modalités techniques de réalisation de l'examen extemporané sont précisés dans le tableau 11 pour uniquement les 65 résultats positifs des examens extemporanés de l'étude.

Taux de détection du ganglion sentinelle

Le taux de détection du ganglion sentinelle est le rapport du nombre de patientes pour lesquelles au moins un ganglion sentinelle a été détecté sur l'ensemble des patientes injectées avec un traceur (bleu et/ou isotope).

Il varie de façon significative selon la taille du sein (bonnet du soutien-gorge). Il est de 99 % (316/318) pour les bonnets A et B, contre 96 % (243/254) pour les bonnets C et D et 89 % (24/27) pour les bonnets E et F, $p = 0,0005$.

En fonction de la localisation de la tumeur, les taux de détection sont également plus ou moins élevés :

- 100 % de taux de détection pour les tumeurs localisées

au niveau du mamelon et de l'aréole, du quadrant inféro-externe, du prolongement axillaire du sein, de l'union des quadrants internes et de la localisation centrale ;

- 98 % de taux de détection pour les tumeurs localisées au niveau du quadrant supéro-interne et de l'union de quadrants externes ;
- 93 % de taux de détection pour les tumeurs localisées au niveau du quadrant inféro-interne.

Le taux de détection n'apparaît en revanche pas significativement différent selon le type histologique de la tumeur (canaulaire infiltrant, lobulaire infiltrant et autres infiltrants).

Analyse histopathologique (hors phase peropératoire)

Les résultats anatomopathologiques sont présentés dans le tableau 12 selon l'histologie de la tumeur (tableau 12) et la classification TNM (tableau 13). Les chiffres entre parenthèses correspondent au pourcentage par rapport à la population globale.

TABLEAU 12 : RÉSULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES SELON L'HISTOLOGIE DE LA TUMEUR

	Canalaire infiltrant	Lobulaire infiltrant	Autres infiltrants	p global
Ganglion(s) indemne(s) (%)	71,5 (56)	68 (9)	81 (7)	
Ganglion(s) métastatique(s) (%)	16,5 (13)	15,5 (2)	10 (1)	0,03
Ganglion(s) micrométastatique(s) (%)	10 (8)	9 (1)	6,5 (0,5)	
Ganglion(s) submicrométastatique(s) (%)	2 (1,5)	7,5 (1)	2,5 (0,5)	
	100	100	100	(100)

L'atteinte ganglionnaire en fonction du type histologique retrouve une différence significative.

TABLEAU 13 : RÉSULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES SELON LA CLASSIFICATION TNM

	T			N	M	p global (pour T)
	Tis	T0	T1	N0	M0	
Ganglion(s) indemne(s) (%)	1	25	46	72	72	0,002
Ganglion(s) métastatique(s) (%)	0	3	13	16	16	
Ganglion(s) micrométastatique(s) (%)	1	3	6	10	10	
Ganglion(s) submicrométastatique(s) (%)	0	1	2	3	3	

Comme attendu, ces résultats montrent une augmentation de l'atteinte ganglionnaire avec l'augmentation de la taille tumorale.

5.2.2. Données économiques

Examen extemporané

Les temps de mobilisation des anatomopathologistes sont en moyenne de 18 minutes (± 6) et de 21 minutes (± 12) pour les techniciens. Ils varient de façon significative selon les modalités techniques de l'examen. Ainsi, l'anatomopathologiste est mobilisé en moyenne 14 minutes pour une cryocoupe contre 18 minutes pour une apposition ($p = 0,003$) (et le technicien respectivement 17 et 22 minutes, $p = 0,05$).

Le coût de l'examen extemporané tient compte de l'organisation locale, notamment la proximité du laboratoire et du bloc opératoire, la mise à disposition de personnels dédiés, de l'expérience des équipes. Le coût total moyen d'un examen extemporané est estimé selon l'approche du *microcosting* à 71 € ($\sigma = 13$) [min.: 45 €; max.: 138 €].

La valorisation du temps supplémentaire d'occupation du bloc opératoire avec et sans extemporané conclut à un surcoût moyen de l'examen extemporané de 113 €; en effet, il existe une différence significative entre les temps d'occupation du bloc avec extemporané (101 minutes) et ceux sans extemporané (88 minutes), $p = 0,0001$.

Coût total moyen de la phase opératoire

Le coût total moyen de la phase opératoire est relativement proche entre le groupe CA et le groupe GS : 919 €

(± 268) pour CA vs 900 € (± 301) pour GAS, $p = 0,5$. Pour un même centre, les coûts sont en moyenne comparables entre les deux groupes de patientes à l'exception du centre Jean Perrin et de l'Institut Curie.

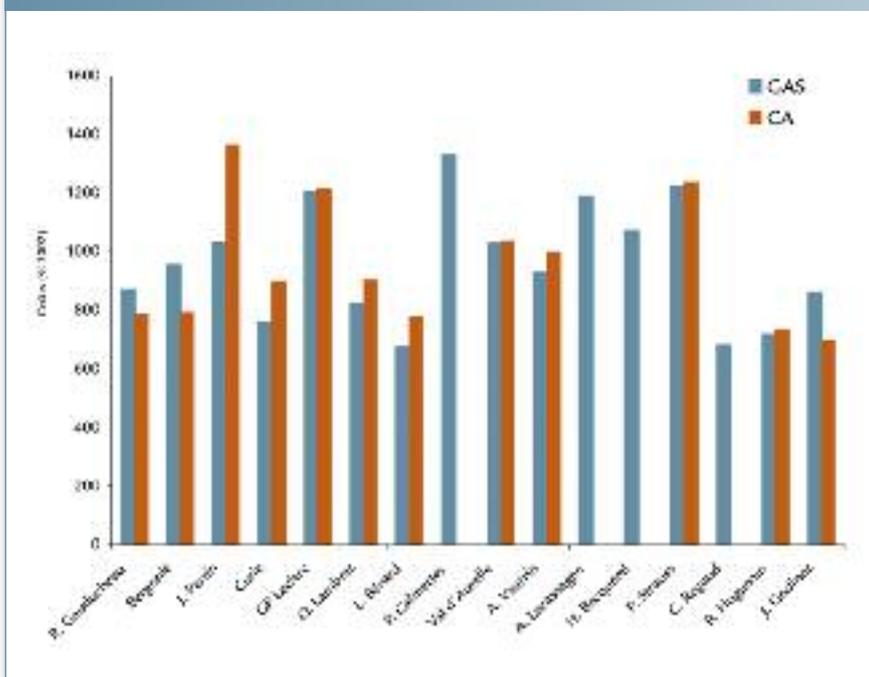
Dans ces deux centres, la pratique du ganglion sentinelle engendre, à la phase opératoire, un gain significativement plus élevé par rapport à la technique d'un curage axillaire. Cette différence pourrait s'expliquer par des pratiques locales différentes (réalisation et organisation de l'examen extemporané peu coûteux dans la stratégie GS, temps opératoire plus court dans la stratégie GS...).

L'analyse en sous-groupes montre une différence significativement plus importante entre les sous-populations ($p_{global} = 0,001$). Le coût opératoire des patientes ayant eu :

- (Tumorectomie + GS) du groupe GS s'élève à 866 € (± 274) ;
- (Tumorectomie + GS + CA) du groupe GS s'élève à 1 158 € (± 364) ;
- (Tumorectomie + CA) du groupe CA s'élève à 919 € (± 268).

Dans le groupe GS, le coût moyen à la phase opératoire est significativement différent d'un centre à un autre ($p < 0,0001$), ce qui pourrait s'expliquer par la réalisation ou non de l'examen extemporané, l'optimisation de l'organisation qui allongerait le temps opératoire. >>>

FIGURE 5 : COÛT MOYEN PAR CENTRE À LA PHASE OPÉRATOIRE



Analyse histopathologique (hors phase peropératoire)

Le coût moyen de l'analyse histopathologique définitive (hors étape peropératoire) est significativement plus élevé pour les patientes du groupe GS comparativement aux patientes du groupe CA: 138 € (\pm 61) vs 103 € (\pm 66), $p = 0,001$. Ce coût supplémentaire est lié à l'analyse par technique IHC réservée à l'analyse des ganglions sentinelles.

Séjour hospitalier

Huit-cent-deux patientes du groupe GS et 138 patientes du groupe CA ont eu une hospitalisation complète. Dans un seul centre (Nantes), l'hospitalisation de jour a été réalisée

pour 15 patientes du groupe GS et deux du groupe CA.

La durée moyenne d'hospitalisation conventionnelle est réduite significativement de moitié dans le groupe GS comparée à celle trouvée dans le groupe CA ($p = 0,0001$). Elle varie selon la pratique des centres dans le groupe CA (au minimum deux jours).

L'analyse en sous-groupe montre une DMS encore plus faible dans la sous-population du groupe GS (Tumorectomie + GS) établie à 3,5 jours contre 5,8 jours et 6,4 jours pour les patientes ayant eu un curage (qu'elles appartiennent au groupe GS ou au groupe CA). La réalisation d'un curage majeure la durée moyenne de séjour des patientes.

TABLEAU 14 : DURÉE MOYENNE DE SÉJOUR (DMS) PAR GROUPE

	GS			CA			p
	m (ó)	min.	max.	m (ó)	min.	max.	
DMS (jours)	3,8 (1,4)	2	15	6,4 (3,2)	2	26	0,0001

TABLEAU 15: DMS PAR SOUS-GROUPE

	GS						CA			P
	TUM + GS			(TUM + GS + CA) ou (TUM + CA)			TUM + CA			
	m (ó)	min.	max.	m (ó)	min.	max.	m (ó)	min.	max.	
DMS	3,5 (1)	2	15	5,8 (2,2)	2	11	6,4 (3,2)	2	26	0,0001

5.3. Phase de suivi à un mois

La phase de suivi à un mois intègre les réinterventions chirurgicales éventuelles, les réhospitalisations éventuelles pour complications liées à l'acte et les consultations et examens.

5.3.1. Données cliniques

Ressources consommées

Les ressources consommées pendant cette phase de suivi sont recensées dans le tableau 16. >>>

TABLEAU 16: CONSOMMATIONS DE RESSOURCES À LA PHASE DE SUIVI

	GS (N = 817)	CA (N = 140)	p
Nombre total de réinterventions chirurgicales	253 (31 %)	24 (17 %)	0,001
Nombre de 2 ^e interventions chirurgicales	242 (30 %)	23 (16 %)	0,001
reprise du sein	110	23	
curage axillaire	132	0	
Nombre de 3 ^e interventions chirurgicales	11 (+ 1 %)	1 (< 1 %)	---
reprise du sein	10	1	
curage axillaire	1	0	
DMS (ó) pour 2 ^e intervention chirurgicale	4,5 (2)	5,6 (5)	0,3
DMS (ó) pour 3 ^e intervention chirurgicale	5,4 (2,5)	8	---
Nombre de complications ayant donné lieu à une réhospitalisation	9	2	
Nombre (ó) de journées d'hospitalisation pour complication	5,3 (4)	2 (1)	
Nombre (ó) de CS de médecins généralistes	1,3 (1,4)	1,4 (1,6)	0,4
Nombre (ó) de CS de médecins spécialiste de ville	0,4 (1,1)	0,7 (1,4)	0,03
Nombre (ó) de CS de médecins à domicile	0,2 (0,7)	0,2 (0,7)	0,3
Nombre (ó) de CS d'IDE à domicile	4 (6,5)	4,7 (6)	0,02
Nombre (ó) de ponctions de lymphocèles à l'hôpital	0,5 (1,3)	1,2 (12,8)	0,0003
Nombre (ó) de ponctions de lymphocèles en ville	0,3 (0,8)	0,5 (1)	0,25
Traitements de kinésithérapie			
Nombre (ó) séances à l'hôpital		0,4 (1,4)	0,001
Nombre (ó) séances en ville	2 (5,9)	6,3 (8,7)	0,001
Nombre (ó) de CS de chirurgie à l'hôpital	1,3 (1,3)	1,3 (1,2)	0,75

TABLEAU 17 : TAUX DE REPRISE DANS LE GROUPE GS SELON LA RÉALISATION OU NON D'UN EXAMEN EXTEMPORANÉ (EE)

		Effectif	Taux de reprise axillaire	p
Groupe GS (N = 817)	Sous population avec EE	627	15 %	0,04
	Sous population sans EE	190	19,5 %	

TABLEAU 18 : TYPE DE RÉINTERVENTIONS SELON LA TAILLE TUMORALE ANATOMOPATHOLOGIQUE

	Groupe GS		
	Réintervention avec ou sans EE		p global
		Curage	
Taille tumorale (en mm)	0-5	3	0,0001
	5-10	20	
	10-15	58	
	> 15	51	
		132	

Reinterventions chirurgicales

Le taux de réinterventions chirurgicales est significativement plus élevé dans le groupe GS par rapport au groupe CA : 30 % (253/817) pour le groupe GS contre 17 % (24/140) pour le groupe CA, $p = 0,001$. Seulement 16 % (132/817) des patientes du groupe GS ont des reprises pour curage axillaire.

La réalisation d'un examen extemporané dans le groupe GS diminue le taux de reprises chirurgicales axillaires ($p = 0,04$).

Ces réinterventions sont liées aux différents protocoles thérapeutiques des centres (la reprise du lit tumoral est variable en fonction de la taille des berges d'exérèse chirurgicale glandulaires latérales, des protocoles de radiothérapie...).

Le curage axillaire est réalisé dans un second temps plus fréquemment pour une taille tumorale anatomopathologique supérieure à 10 mm ($p \text{ global} < 0,0001$).

Complications

Les patientes du groupe CA ont en moyenne des complications significativement plus fréquentes par rapport aux patientes du groupe GS : 29 % (41/140) vs 16 % (130/817), $p = 0,001$.

Il s'agit essentiellement de cas de lymphocèles ponctionnées.

Il convient de distinguer les complications mineures de type lymphocèles et les complications plus importantes de type abcès et hématome.

Neuf patientes du groupe GS (9/817) ont eu des complications ayant donné lieu à des réhospitalisations contre deux dans le groupe CA (2/140). Ainsi, près de 1 % des patientes ont été réhospitalisées dans les deux groupes. L'analyse en sous-groupe fait apparaître que sur les 130 complications observées dans le groupe GS, 106 appartiennent au sous-groupe (Tumorectomie + GS) et 24 au sous-groupe (Tumorectomie + GS + CA), $p = 0,03$. >>>

	GS (N = 817)	CA (N = 140)	P
Nombre de patientes ayant eu des complications à la 1 ^{re} intervention	130	41	0,0001
Localisation des complications			
au niveau du sein et autre	9 %	11 %	
au niveau du creux axillaire	5 %	12 %	
au niveau du sein et du creux axillaire	0,6 %	4 %	
autre	0,6 %	1 %	
Type des complications			
abcès et hématome	5 %	4 %	
lymphocèle ponctionnée et autre	6 %	19 %	
lymphœdème et autre	0	2 %	
autre	5 %	4 %	
Nombre de patientes ayant eu des complications (suite à 1 ^{re} , 2 ^e ou 3 ^e chirurgie) ayant donné lieu à une réhospitalisation	9	2	
DMS (ó) pour complications (jours)	5,3 (4) min.: 1, max.: 11	2 (1) min.: 1, max.: 3	

	GS (N = 817) dont 130 complications à la 1 ^{re} intervention		P
	(Tum + GS) n = 500 (100 %)	(Tum + GS + CA) n = 60 (100 %)	
Nombre de patientes ayant eu des complications à la 1 ^{re} intervention	106 (21 %)	24 (40 %)	0,03
Localisation des complications			
au niveau du sein et autre	63 (13 %)	10 (17 %)	0,25
au niveau du creux axillaire	32 (6 %)	8 (13 %)	
au niveau du sein et du creux axillaire	3 (1 %)	2 (3 %)	
autre	4 (1 %)	1 (2 %)	
Type des complications			
abcès et hématome	32 (6 %)	6 (10 %)	0,23
lymphocèle ponctionnée et autre	38 (8 %)	13 (22 %)	
lymphœdème et autre	0	0	
autre	36 (7 %)	5 (8 %)	
Nombre de patientes ayant eu des complications (suite à 1 ^{re} , 2 ^e ou 3 ^e chirurgie) ayant donné lieu à une réhospitalisation	8 (2 %)	1 (2 %)	
DMS pour complications	5,6 jours (3,8)	3 jours	

TABLEAU 21 : COÛT DU SUIVI PAR SOUS-GROUPE

		Effectifs	Coût du suivi (€)	p global
Groupe GS	Tum + GS (Tum + GS + CA)	709	791	0,003
	ou (Tum + CA)	93	598	
Groupe CA	Tum + CA	140	457	

5.3.2. Coût du suivi à un mois

Le coût du suivi hospitalier à un mois est plus élevé (mais non statistiquement différent) dans le groupe GS par rapport au groupe CA. Il s'élève en moyenne à 768 € ($\pm 1\,338$) pour les patientes du groupe GS contre 528 € ($\pm 1\,322$) pour les patientes du groupe CA ($p = 0,11$). Ceci est essentiellement dû au coût des réhospitalisations pour reprise chirurgicale plus élevé dans le groupe GS par rapport au groupe CA: 685 € ($\pm 1\,226$) vs 457 € ($\pm 1\,295$), $p = 0,003$.

ratoire, analyse histopathologique, séjour hospitalier, phase de suivi).

Les coûts totaux observés à un mois entre les patientes des deux groupes sont très proches: 3 776 € ($\pm 1\,490$) pour GS contre 3 868 € ($\pm 2\,041$) pour CA, $p = 0,62$.

Le séjour hospitalier est un facteur déterminant du coût, en particulier pour le groupe CA pour lequel il représente plus de la moitié (56 %) du coût total (contre 35 % pour le groupe GS).

5.4. Coûts totaux hospitaliers à un mois

Le tableau 22 synthétise les coûts totaux hospitaliers à un mois selon les stratégies (phase préopératoire, phase opé-

Un petit sous-groupe de patientes ayant eu une chirurgie ambulatoire, soit 15 patientes du groupe GS et deux patientes du groupe CA (toutes issues du Centre de lutte contre le

TABLEAU 22 : COÛTS TOTAUX HOSPITALIERS À UN MOIS - COÛTS DIRECTS MÉDICAUX TOTAUX (COÛTS HOSPITALIERS)

	GAS				CA				p
	m (ó)	Coût min.	Coût max.	%	m (ó)	Coût min.	Coût max.	%	
Consultations (1)	99 €(21)	44 €	176 €	--	102 €(23)	88 €	176 €	--	
Diagnostic et repérage (2)	175 €(172)	0	671 €	--	157 €(165)	0	594 €	--	
Médecine nucléaire (3)	373 €(154)	0	1050 €	--	0	0	0	--	
Phase préopératoire (1 + 2 + 3)	582 €(213)	88 €	1372 €	16 %	176 €(141)	0	726 €	4 %	0,001
Bloc opératoire (4)	857 €(292)	348 €	2349 €	--	919 €(268)	304 €	1696 €	--	
Examen extemporané (5)	54 €(10)	0	138 €	--	0	0	0	--	
Phase opératoire (4 + 5)	900 €(301)	348 €	2415 €	24 %	919 €(268)	304 €	1696 €	24 %	0,5
Étape anatomopathologique (6)	138 €(61)	0	346 €	4 %	103 €(66)	0	289 €	2 %	0,001
Séjour hospitalier (7)	1289 €(473)	677 €	5079 €	35 %	2166 €(1082)	677 €	8804 €	56 %	0,001
COÛT TOTAL hors suivi	3007 €(687)	1492 €	7155 €		3340 €(1174)	1104 €	10129 €		0,002
Réhospitalisations pour complications (8)	30 €(340)	0	5555 €	--	15 €(135)	0	1515 €	--	0,75
Réhospitalisations pour reprises chirurgicales (9)	685 €(1226)	0	8096 €	--	457 €(1295)	0	10021 €	--	0,003
Consultations et examens (10)	66 €(75)	0	630 €	--	77 €(89)	0	516 €	--	0,2
Suivi hospitalier à 1 mois (8 + 9 + 10)	768 €(1338)	0	12771 €	21 %	528 €(1322)	0	10021 €	14 %	0,11
COÛT TOTAL	3776 €(1490)	1597 €	15700 €	100 %	3868 €(2041)	1104 €	20151 €	100 %	0,62

TABLEAU 23 : COÛTS TOTAUX HOSPITALIERS À UN MOIS PAR SOUS-GROUPES - COÛTS TOTAUX HOSPITALIERS À UN MOIS

	Nature de la chirurgie		Coûts totaux		
	1 ^{re} chirurgie	2 ^e chirurgie	m(ó)	Coût min.	Coût max.
Stratégie GAS (817)	Tum. + GAS (N = 500)	-	2971 € (604)	1597 €	7155 €
	Tum. + GAS (N = 132)	CA	5335 € (1238)	2509 €	9714 €
	Tum. + GAS (N = 90)	SEIN	4951 € (1195)	3313 €	8747 €
	Tum. + GAS + CA (N = 60)	-	4 050 € (854)	2287 €	6568 €
	Tum. + GAS + CA (N = 15)	SEIN	6284 € (1515)	4107 €	9345 €
	Tum. + CA (N = 15)	-	3343 € (889)	1858 €	4608 €
	Tum. + CA (N = 5)	SEIN	5652 € (927)	4776 €	6973 €
Stratégie CA (140)	Tum. + CA (N = 117)	-	3337 € (902)	1104 €	61413 €
	Tum. + CA (N = 23)	SEIN	6541 € (793)	3683 €	20151 €

cancer de Nantes) fait apparaître un coût moyen total très inférieur en comparaison du coût total avec hospitalisation traditionnelle: 2 651 € (± 1 434) pour les patientes du groupe GS contre 2 215 € (± 1 475). Il reste cependant difficilement exploitable du fait du faible nombre de l'échantillon.

Les coûts du suivi à un mois sont très dispersés avec des valeurs d'écart types élevés pour les deux groupes comparés: 768 € (± 1 338) pour les patientes du groupe GS vs 528 € (± 1 322) pour les patientes du groupe CA, $p = 0,11$.

L'intervention chirurgicale engendre près d'un quart des dépenses du coût total pour les deux groupes. Dans le groupe GS, la phase préopératoire et particulièrement les dépenses en médecine nucléaire, spécifique à la technique du ganglion sentinelle, représentent près de 16 % du coût total (contre 4 % pour le groupe CA).

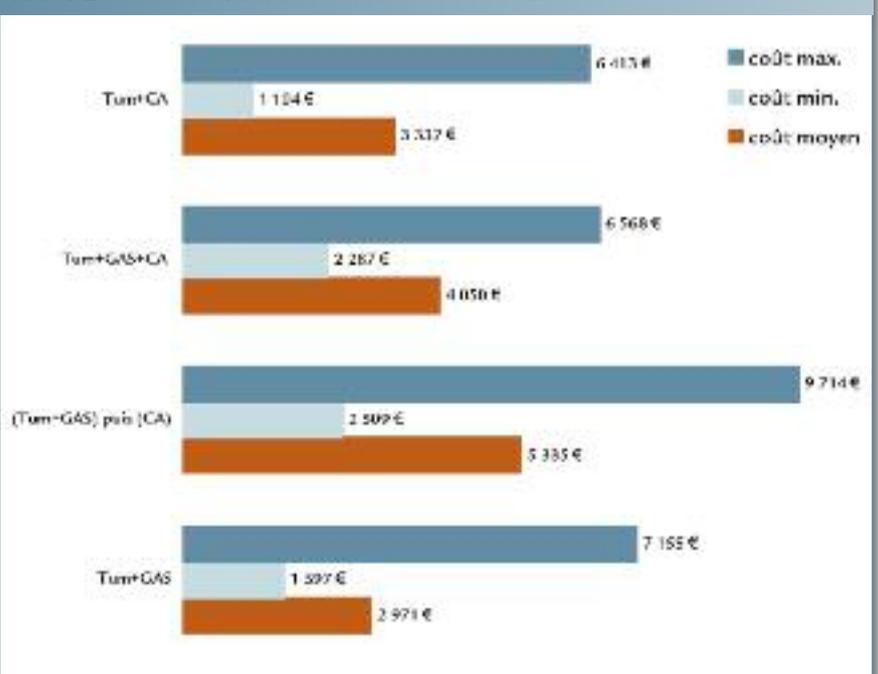
Le tableau 23 synthétise les coûts totaux hospitaliers à un mois par sous-groupe. Plusieurs constats peuvent être faits (cf. Figure 6):

- Le coût moyen le moins élevé est observé

pour le sous-groupe de patientes ayant eu (Tumorectomie + GS), soit 2 971 € par patiente; ce coût est significativement inférieur au coût observé pour les patientes de groupe CA (3 337 €), $p = 0,0001$.

- Comme attendu, la réalisation du curage dans le même temps opératoire que le ganglion sentinelle est moins onéreuse que la réalisation du curage en deux temps: 4050 € pour les patientes ayant eu une chirurgie (Tumorectomie + GS + CA) contre 5335 € pour les patientes ayant eu deux chirurgies (Tumorectomie + GS dans un premier temps, puis curage dans un second temps), $p = 0,0001$. >>>

FIGURE 6 : COÛTS TOTAUX PAR SOUS-GROUPE



- La réalisation d'un curage axillaire majore les coûts totaux hospitaliers compte tenu de la durée moyenne de séjour. L'autre facteur déterminant dans l'augmentation des coûts est la réintervention chirurgicale.
- Enfin, l'apport de la lymphoscintigraphie apparaît faible au regard notamment de son coût. Il existe une différence significative entre les coûts totaux des patientes du groupe GS ayant eu une ou plusieurs lymphoscintigraphie(s) ($n = 651$ en hospitalisation conventionnelle) et celles n'ayant pas eu de lymphoscintigraphie ($n = 151$ en hospitalisation conventionnelle) : 3 824 € ($\pm 1 400$) avec lymphoscintigraphie vs 3 567 € ($\pm 1 820$) sans lymphoscintigraphie, $p = 0,04$. Par ailleurs, si l'on considère le sous-groupe de patientes ayant eu une lymphoscintigraphie, la détection d'au moins un ganglion sentinelle ne majore pas les coûts de façon significative : 3 837 € ($\pm 1 404$) pour les patientes avec lymphoscintigraphie et au moins un ganglion détecté vs 3 689 € ($\pm 1 361$) pour les patientes avec lymphoscintigraphie et sans ganglion détecté, $p = 0,45$.

La DMS peut expliquer des différences entre les centres pour le curage axillaire (techniques chirurgicales différentes, modalités de sortie d'hospitalisation).

5.5. Coûts liés aux pertes de production

Le montant des pertes de production dues aux arrêts de travail (51,6 % d'actifs dans le groupe GS contre 49,2 % dans le groupe CA) est de 986 € ($\acute{o} = 1 267$) [0 ; 17 629] par patiente active dans le groupe GS contre 980 € ($\acute{o} = 734$) [0 ; 4 347] par patiente active dans le groupe CA.

La durée des arrêts de travail, calculée en moyenne, par patiente active, à partir des données mentionnées par les patientes, est de :

- 40,8 jours ($\acute{o} = 52$) [0 ; 730] pour le groupe GS ;
- 40,6 jours ($\acute{o} = 30$) [0 ; 180] pour le groupe CA.

Le nombre d'individus actifs ayant eu un arrêt de travail est équivalent dans les deux groupes :

- 93 % (288/309) dans le groupe GS ;
- 94 % (46/51) dans le groupe CA.

À partir du revenu salarial moyen d'une Française, le coût lié aux pertes de production a été calculé. Ces coûts sont à interpréter avec prudence du fait des données des durées d'arrêt de travail. En effet, les durées d'arrêt de travail déclarées par les patientes ne correspondent pas toujours au nombre total de journées d'arrêt de travail depuis la sortie de l'hôpital en lien avec l'intervention chirurgicale étudiée. Les patientes auraient mentionné des durées totales d'arrêt de travail depuis le début du traitement de leur cancer (ou même l'annonce du cancer jusqu'à la fin du traitement adjuvant, voire au-delà).

Cependant, malgré ces réserves sur la précision des données liées aux arrêts de travail, les fiches de recueil sont identiques dans les deux groupes. Le calcul des pertes de production médiane dues aux arrêts de travail ne montre pas de différence entre les patientes des deux groupes ($p = 0,46$).

5.6. Coûts du point de vue de l'Assurance maladie

Le coût calculé du point de vue de l'Assurance maladie comprend :

- les remboursements des prestations sanitaires (consultations et examens en médecine de ville) ;
- les versements des indemnités journalières pour arrêt de travail ;
- les tarifs des Groupes homogènes de séjour (GHS).

Du point de vue de l'Assurance maladie, la mise en œuvre de la technique GS engendrerait un coût non différent statistiquement du coût de la technique du curage. Les coûts totaux calculés pour les deux stratégies s'élèvent en moyenne à 4 400 € pour les patientes du groupe GS contre 4 018 € pour les patientes du groupe CA ($p = 0,13$).

Pour les mêmes raisons que précédemment, ces résultats sont à analyser avec prudence compte tenu des données des durées d'arrêt de travail. On notera le nombre de consultations en ville liées à des complications plus fréquentes dans le groupe CA (ponctions de lymphocèles, séances de kinésithérapie).

TABLEAU 24: COÛTS TOTAUX DU POINT DE VUE DE L'ASSURANCE MALADIE

	GS	CA
Consultations	119 €(141)	194 €(168)
Examens	6 €(17)	11 €(22)
Indemnités médianes pour arrêts de travail	724 €	748 €
GHS 1 ^{re} intervention	3 000 €	3 000 €
GHS 2 ^e intervention	889 €	493 €
GHS 3 ^e intervention	40 €	21 €
Coût total moyen par patiente	4 400 €	4 018 €

5.7. Coûts du point de vue de la collectivité

Le coût calculé du point de vue de la collectivité comprend l'ensemble des ressources mobilisées, indépendamment du mode de financement :

- coûts directs de la prise en charge (coûts hospitaliers et coûts ambulatoires) ;
- coûts indirects liés à la perte de journées de production correspondant au montant des richesses non produites (durée des arrêts de travail par patiente active).

Du point de vue de la collectivité, le coût de la technique du ganglion sentinelle s'élève à 4 350 € (\pm 1 500) et le coût de la technique du curage à 4 510 € (\pm 2 100) ; la technique du ganglion sentinelle n'entraîne pas d'économie significative par rapport au curage ($p = 0,2$).

5.8. Analyse de sensibilité

L'estimation des coûts de la technique du ganglion sentinelle, comparativement à ceux du curage axillaire, est complétée par une analyse de sensibilité qui permet d'estimer la variabilité du résultat final en fonction des valeurs des différents paramètres inclus dans l'étude et de tester ainsi la robustesse des résultats obtenus.

L'analyse de sensibilité unicritère explore l'impact de l'incertitude liée à certaines variables tout en maintenant les autres paramètres à leur valeur de base. Les variables

pour lesquelles il existe la plus grande difficulté de mesure et le plus grand impact sur les coûts sont les coûts unitaires de l'hospitalisation et les coûts d'une heure de bloc opératoire.

Coûts unitaires de l'hospitalisation

Dans l'analyse de base, le coût d'une journée d'hospitalisation en chirurgie sénologique a été reconstitué à partir des données de la comptabilité analytique hospitalière des 16 Centres de lutte contre le cancer participants à l'étude pour aboutir à un coût unitaire moyen de 338 €. Pour l'analyse de sensibilité, nous utiliserons le coût minimum (200 €) et maximum (420 €) observé pour les 16 Centres de lutte contre le cancer.

Quelle que soit l'hypothèse retenue, la différence de coût total hospitalier (avec suivi à un an) n'est significativement pas différente entre les groupes.

TABLEAU 25: ANALYSE DE SENSIBILITÉ UNICRITÈRE (COÛTS D'HOSPITALISATION)

		GS	CA	P
	Prix unitaire €			
Coût minimum	200	3 248	2 981	NS
Coût moyen retenu	338	3 776	3 868	NS
Coût maximum	420	4 086	4 389	NS
NS: non significatif				

Coût horaire de bloc opératoire

Dans l'analyse initiale, le coût horaire de bloc opératoire a été reconstitué à partir des données de la comptabilité analytique hospitalière des 16 Centres de lutte contre le cancer participants à l'étude pour aboutir à un coût moyen par heure d'utilisation du bloc de 522 €. Pour l'analyse de sensibilité, nous utiliserons le coût minimum (320 €) et maximum (732 €) observé pour les 16 Centres de lutte contre le cancer.

Quelle que soit l'hypothèse retenue, la différence de coût total hospitalier n'est pas significativement différente entre les groupes comparés. >>>

TABLEAU 26 : ANALYSE DE SENSIBILITÉ UNICRITÈRE
(COÛT BLOC OPÉRATOIRE)

		GS	CA	p
	Prix unitaire €			
Coût minimum	320	3 449	3 518	NS
Coût moyen retenu	522	3 776	3 868	NS
Coût maximum	732	4 116	4 232	NS
NS : non significatif				

L'analyse de sensibilité multivariée a été menée sur la base de deux scénarios. Dans le premier scénario, nous avons utilisé les coûts unitaires les plus faibles (coût d'hospitalisation minimum et coût horaire du bloc minimum). Dans le deuxième scénario, les coûts unitaires les plus élevés ont été retenus.

TABLEAU 27 : ANALYSE DE SENSIBILITÉ MULTICRITÈRE

	GS	CA	p
Scénario minimum	2921	2 631	NS
Coût moyen retenu	3 776	3 868	NS
Scénario maximum	4 426	4 752	NS
NS : non significatif			

L'analyse de sensibilité confère une bonne robustesse à nos résultats.

En dehors des coûts liés aux ressources utilisées pour la mise en œuvre d'une technique innovante, d'autres coûts, de type « coûts de transitions », relatifs à l'adaptation et à la mobilisation de nouvelles disciplines existent. Par exemple, le coût de l'impact de la coordination de différentes spécialités médicales réunies pour la mise en œuvre d'une technique innovante est sans doute non négligeable, mais difficile à valoriser (mobilisation de personnels dans des groupes de travail pour la rédaction de bonnes pratiques, pour la coordination de résultats d'examens...). La technique du ganglion sentinelle, technique pluridisciplinaire associant les médecins nucléaires aux chirurgiens et anatomopathologistes, engendre, particulièrement en phase de diffusion, des « coûts de transitions » qui majoraient les coûts évalués dans notre étude.

6. Résultats en termes de qualité de vie – QLQ-C30

Les patientes ayant eu une chimiothérapie après la chirurgie sont exclues de l'analyse compte tenu de l'influence de ce traitement adjuvant sur la qualité de vie des patientes. Au total, 597 patientes du groupe GS et 99 patientes du groupe CA n'ont pas eu de chimiothérapie et sont analysées de façon globale dans un premier temps. Dans un second temps, des analyses en sous-groupes seront réalisées et permettront de comparer les sous-populations du groupe GS :

- patientes ayant eu une intervention : Tumorectomie + GS (n = 465) ;
- patientes ayant eu dans la même intervention : Tumorectomie + GS + CA ou Tumorectomie + CA (n = 58) ;
- patientes ayant deux interventions : (Tumorectomie + GS) puis CA (n = 74).

Avant la chirurgie, les patientes des deux groupes n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant (chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie). Après la chirurgie, des traitements adjuvants ont été administrés et concernent les effectifs décrits dans le tableau 28.

	Groupe GS	Groupe CA
Nombre de patientes ayant répondu au questionnaire de qualité de vie	784	130
chimiothérapie	187 (24 %)	31 (24 %)
radiothérapie	784 (100 %)	130 (100 %)
hormonothérapie	415 (53 %)	52 (40 %)

L'objectif initial de l'évaluation de la qualité de vie est de comparer deux techniques chirurgicales. Il existe cependant un biais important à différencier le retentissement fonctionnel des deux techniques chirurgicales chez ces patientes traitées pour un cancer. La pathologie cancéreuse engendre un impact important sur le ressenti de la qualité de vie de ces patientes.

6.1. Évaluation de la qualité de vie après la chirurgie

Le tableau 29 présente, pour chaque groupe, les résultats en termes de qualité de vie. Avant l'initiation du traitement, il n'existe aucune différence significative des scores de qualité de vie entre les différents groupes. Les scores des échelles fonctionnelles et d'état de santé globale/qualité de vie sont élevés et comparables dans les deux groupes (cotés entre 0 et 100, plus le score est proche de 100 et meilleure est la qualité de vie). Les scores des échelles de symptômes sont faibles et comparables dans les deux groupes (cotés entre 0 et 100, plus le score est proche de 0 et meilleure est la qualité de vie). >>>

TABLEAU 29 : SCORE DE QUALITÉ DE VIE DU QLQ-C30 AVANT CHIRURGIE

	GS	CA	p
État de santé global, qualité de vie	71,7 (19)	70,7 (18)	0,69
Capacité fonctionnelle	93,5 (11)	91,0 (13)	0,18
Capacité à accomplir toute forme de travail et activités de loisirs	92,2 (17)	91,5 (17)	0,82
État émotionnel	63,6 (24)	64,9 (22)	0,67
Capacité cognitive	84,4 (20)	81,1 (25)	0,21
Capacité à maintenir les relations sociales	92,4 (17)	93,1 (14)	0,8
Fatigue	19,7 (22)	20,4 (20)	0,8
Nausées, vomissements	3,5 (11)	4,0 (12)	0,77
Douleur	10,4 (18)	10,4 (16)	0,98
Dyspnée	8,3 (17)	13,1 (22)	0,06
Insomnie	36,4 (32)	29,4 (28)	0,08
Manque d'appétit	10,2 (20)	8,5 (17)	0,49
Constipation	12,2 (23)	14,6 (23)	0,46
Diarrhées	6,9 (16)	6,1 (14)	0,65
Difficultés financières	4,9 (15)	2,1 (8)	0,25

Les données sont présentées en termes de moyennes, l'écart-type est entre parenthèses.

6.2. Modification de la qualité de vie au cours du temps

Comparaison globale des groupes GS et CA

Le tableau 30 synthétise les différents résultats concernant la qualité de vie des patientes des deux groupes au cours des 12 mois de suivi. Les scores de qualité de vie sont en faveur du groupe GS comparativement au groupe CA pour la plupart des items de l'échelle fonctionnelle et quelques items de l'échelle symptomatique (douleur et fatigue notamment), mais ces différences ne sont cependant pas maintenues à un an. Par ailleurs, les scores différentiels entre les patientes des deux groupes sont inférieurs à 10 %, ce qui se traduirait selon le consensus actuel par un différentiel cliniquement faible entre les groupes comparés.

Une amélioration significative des indicateurs de qualité de vie des patientes du groupe GS par rapport aux patientes du groupe CA est observée entre une semaine et deux mois. À une semaine, le score moyen des patientes du groupe

GS est de 61,5 contre 52,3 dans le groupe CA, soit une différence significative de 9,2 points (IC95 % = [4,4 ; 13,9]). Le score moyen de la capacité fonctionnelle du groupe GS est, une semaine après la chirurgie, égal à 77,9 alors qu'il est de 70 dans le groupe CA, soit une différence significative de 7,9 points (IC95 % = [4,2 ; 11,6]).

Un mois après la chirurgie, la douleur est de 14,2 points plus élevée dans le groupe CA par rapport au groupe GS (IC95 % = [8,3 ; 20]) et la fatigue, 8,5 points plus élevée (IC95 % = [2,3 ; 14,7]).

Une analyse intragroupes révèle aussi un avantage des scores de qualité de vie des patientes du groupe GS par rapport aux patientes du groupe CA qui récupèrent moins rapidement leur état de santé initial. Si deux mois après l'intervention chirurgicale, les patientes du groupe GS récupèrent leur qualité de vie par rapport à la situation initiale, cette récupération n'est réalisée qu'à huit mois pour les patientes du groupe CA.

TABLEAU 30: MODIFICATION DE LA QUALITÉ DE VIE AU COURS DU TEMPS

		Différence de scores entre GS et CA				
		1 semaine	1 mois	2 mois	8 mois	12 mois
État de santé globale/QdV		S*			NS	
Échelles fonctionnelles	Capacité fonctionnelle		S			
	Domaine social	Capacité à maintenir les relations sociales	S		NS	
		Capacité à accomplir toute forme de travail et activités de loisirs	S			NS
	État émotionnel, état cognitif		NS			
Échelles symptomatiques	Douleur		S		NS	
	Fatigue		NS	S		NS
	Nausées et vomissements		NS			
	Manque d'appétit		NS		S	NS
	Dyspnée		NS			
	Insomnie, constipation, diarrhées, difficultés financières		NS			

S: score significatif en faveur du groupe GS - NS: non significatif

Quelle que soit la période de suivi considérée, les patientes des deux groupes ne retrouvent pas le score de leur échelle fonctionnelle mesurée avant le traitement chirurgical. Les conséquences immédiates de la tumorectomie du sein et de l'exérèse du ganglion sentinelle ou du curage axillaire se traduisent, une semaine jusqu'à 12 mois après la chirurgie, par une baisse du score de capacité fonctionnelle. En effet, à une semaine, le score moyen de capacité fonctionnelle pour le groupe GS est de 15,5 points plus faible que celui avant le traitement initial (IC95 % = [13,7 ; 17,4]). Pour le groupe CA, il est de 21 points plus faible que celui avant le traitement (IC95 % = [- 25,8 ; - 16,1]). Cette tendance à la baisse est retrouvée jusqu'à 12 mois après la chirurgie.

Pour les items symptomatiques, en l'occurrence pour la douleur, toutes les patientes de l'étude ne retrouvent pas non plus leur score avant le traitement.

De façon générale, pour les items fonctionnels et symptomatiques, les patientes des deux groupes ne récupèrent pas leur état initial.

Analyse en sous-groupes

Des différences significatives sont mises en évidence en comparant les patientes du groupe GS qui ont subi une tumorectomie du sein et une exérèse du ganglion sentinelle (Tumorectomie + GS) aux patientes du groupe curage (Tumorectomie + CA). Huit mois après la chirurgie, le score d'état de santé globale/qualité de vie de la sous-population tumorectomie + GS (72,8) est significativement plus élevé que le score des patientes du groupe CA (66,7), $p = 0,04$. Cette différence disparaît à 12 mois. >>>

FIGURE 7 : CHANGEMENT DU SCORE GLOBAL DE QUALITÉ DE VIE ENTRE T0 ET T1 (GROUPE GS)

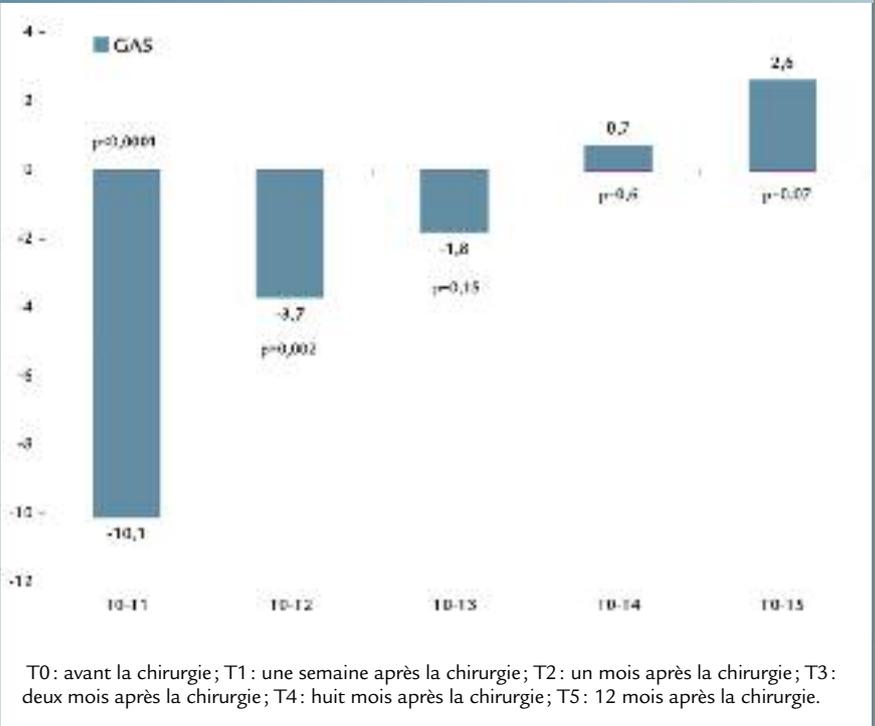


FIGURE 8 : CHANGEMENT DU SCORE GLOBAL DE QUALITÉ DE VIE ENTRE T0 ET T1 (GROUPE CA)

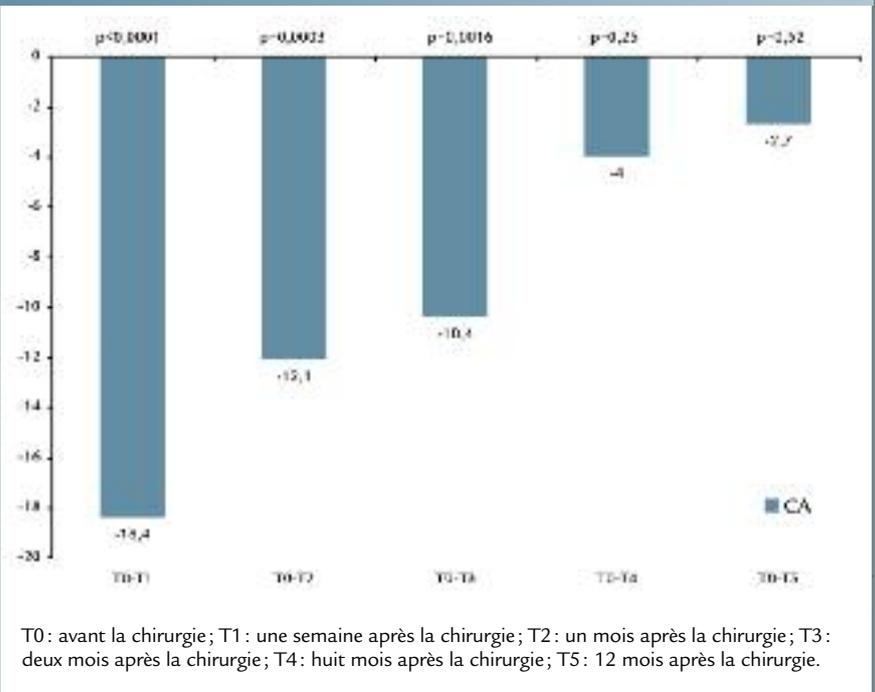


TABLEAU 31 : MODIFICATION DE LA QUALITÉ DE VIE PAR SOUS-GROUPE AU COURS DU TEMPS

Comparaison par sous-groupe GS: Tum + GS CA: Tum + CA		Différence de scores entre GS et CA				
		1 semaine	1 mois	2 mois	8 mois	12 mois
État de santé globale/QdV		S			NS	
Échelles fonctionnelles	Capacité fonctionnelle		S			
	Domaine social	Capacité à maintenir les relations sociales	S		NS	
		Capacité à accomplir toute forme de travail et activités de loisirs	S			NS
	État émotionnel, état cognitif		NS			
Échelles symptomatiques	Douleur		S		NS	
	Fatigue		NS	S	NS	
	Nausées et vomissements, dyspnée, insomnie, constipation, diarrhées		NS			
	Manque d'appétit		NS		S	NS
	Difficultés financières		NS	S	NS	

S : score significatif en faveur du groupe GS - NS : non significatif

Pour les items symptomatiques, le score de la douleur est significativement moins élevé pour la sous-population (Tumorectomie + GS). À huit mois par exemple, la douleur est 6,7 points moins élevée que le score dans le groupe CA ($p = 0,045$), IC95 % = [- 13,3 ; - 0,2].

Les patientes (Tumorectomie + GS) récupèrent, par ailleurs, leur état de santé globale/qualité de vie un mois après la chirurgie. Leur score à 1 mois est égal à 69,5 ($p = 0,10$).

Il n'existe pas de différence significative pour la majorité des items de l'échelle fonctionnelle et symptomatique entre

les sous-groupes de patientes ayant eu un CA. Le curage axillaire diminue notablement la qualité de vie des patientes qui ne récupèrent pas à un an leur qualité de vie déclarée avant le traitement.

L'effet plus délétère d'une intervention en deux temps par rapport à une intervention en un temps n'est pas établi. Les patientes du sous-groupe ayant eu deux interventions (Tumorectomie + GS) puis CA du bras GS n'ont pas une qualité de vie statistiquement différente en moyenne des patientes du sous-groupe (Tumorectomie + CA) du bras curage.

7. Résultats en termes de morbidités

7.1. Évaluation de la morbidité avant la chirurgie

Le questionnaire QLQ-BR23, module supplémentaire du QLQ-C30, comporte quatre échelles fonctionnelles (image corporelle, plaisir sexuel et perspective future) et quatre items symptomatiques (effets secondaires, symptômes liés à la poitrine, symptômes liés au bras et contrariétés liées à la perte de cheveux). Un score des échelles fonctionnelles proche de 100 se traduit par une meilleure qualité de vie alors qu'un score symptomatique proche de 100 se traduit par une mauvaise qualité de vie.

Avant le traitement chirurgical, aucune différence signifi-

cative entre les scores des échelles fonctionnelles et symptomatiques n'est observée entre les patientes des deux groupes.

7.2. Modification de la morbidité au cours du temps

L'évaluation de la morbidité par un questionnaire spécifique ne fait pas apparaître de différence significative à 12 mois entre les deux groupes de patientes en dehors des symptômes liés au bras. Les conséquences de la chirurgie sur les symptômes liés aux bras (douleur, bras enflé, mouvement du bras limité) sont en moyenne ressenties de façon plus importante dans le groupe CA au cours des 12 mois de suivi. À une semaine, >>>

TABLEAU 32 : ÉVALUATION DE LA MORBIDITÉ QLQ-BR23 AVANT CHIRURGIE

	Groupe GS	Groupe CA	p
Image corporelle	89,95 (18)	90,83 (14)	0,77
Fonctionnement sexuel	27,67 (26)	28,33 (28)	0,84
Plaisir sexuel	58,85 (27)	64,76 (31)	0,23
Perspective future	44,02 (31)	41,8 (30)	0,57
Effets secondaires de la thérapie	11,13 (11)	11,84 (11)	0,67
Symptômes liés à la poitrine	10,19 (12)	12,41 (14)	0,34
Symptômes liés au bras	7,08 (13)	8,92 (13)	0,41
Contrariétés liées à la chute de cheveux	25,9 (32)	33,3 (21)	0,6

TABLEAU 34 : COMPARAISON DES SYMPTÔMES LIÉS AU BRAS DANS LES DEUX GROUPES

	Groupe GS	Groupe CA	p
Symptômes liés au bras 1 semaine	23,77 (17,2)	39,15 (22,5)	0,0001
Symptômes liés au bras 1 mois	18,13 (17,2)	29,04 (18,4)	0,0001
Symptômes liés au bras 2 mois	13,21 (14,7)	23 (21,3)	0,0001
Symptômes liés au bras 8 mois	16,16 (17,9)	23,81 (20)	0,006
Symptômes liés au bras 12 mois	14,78 (18)	24,1 (17,2)	0,01

TABLEAU 33 : MODIFICATION DE LA MORBIDITÉ AU COURS DU TEMPS

		Différence de scores entre GS et CA				
		1 semaine	1 mois	2 mois	8 mois	12 mois
Échelle fonctionnelle	Fonctionnement sexuel	S	NS			
	- Image corporelle	NS				
	- Plaisir sexuel					
	- Perspective future					
Items symptomatiques	Symptômes liés à la poitrine	NS	S	NS		
	Symptômes liés au bras	S				
	- Effets secondaires	NS				
	- Contrariété chute de cheveux					

S: score significatif en faveur du groupe GS - NS: non significatif

TABLEAU 35 : MODIFICATION DE LA MORBIDITÉ PAR SOUS-GROUPE AU COURS DU TEMPS

		Différence de score entre (Tum + GS) et CA				
		1 semaine	1 mois	2 mois	8 mois	12 mois
Échelle fonctionnelle	Fonctionnement sexuel	S	NS			
	- Image corporelle, - Plaisir sexuel	NS	S	NS		
	- Perspective future	NS				
Items symptomatiques	Symptômes liés à la poitrine	NS	S		NS	
	Symptômes liés au bras	S				
	- Effets secondaires - Contrariété chute de cheveux	NS				

S : score significatif en faveur du groupe GS - NS : non significatif

TABLEAU 36 : ÉVALUATION DE LA DOULEUR PAR EVA

(mm)	GS	CA	p
Avant intervention	18,2 (18)	15,44 (12)	0,9
J + 1 semaine	36,6 (22)	44,35 (20)	0,04
J + 1 mois	30,5 (22)	37,89 (23)	0,058
J + 2 mois	26,6 (21)	42,45 (19)	0,0009
J + 8 mois	27,4 (22)	24,76 (18)	0,8
J + 12 mois	25,2 (21)	33,21 (22)	0,06

le score moyen dans le groupe CA est de 39,1 contre 23,7 dans le groupe GS ($p < 0,0001$). À 12 mois, le score dans le groupe CA est de 24,1 et celui du groupe GS de 14,8 ($p = 0,01$). L'effet délétère de la chirurgie est davantage mis en évidence dans le groupe CA comparativement au groupe GS.

Résultats en sous-groupes

Le tableau 35 compare les résultats du sous-groupe (Tumorectomie + GS) à ceux du groupe CA. Les résultats sont en faveur de la sous-population (Tumorectomie + GS). La sous-population (Tumorectomie + GS) a globalement les scores d'échelles fonction-

nelles les plus élevés et les scores d'items symptomatiques les plus faibles que les patientes ayant eu un curage axillaire.

7.3. Évaluation de la douleur par l'Échelle visuelle analogique (EVA)

La douleur éprouvée au niveau de l'aisselle est significativement plus importante dans le groupe CA (à une semaine et à deux mois).

À une semaine, la douleur au niveau de l'aisselle est à son maximum pour les deux groupes de patientes. À partir de un mois jusqu'à 12 mois, la tendance est ensuite à la baisse pour le groupe GS alors que pour les patientes du groupe

FIGURE 9 : ÉVALUATION DE LA DOULEUR AU COURS DU TEMPS

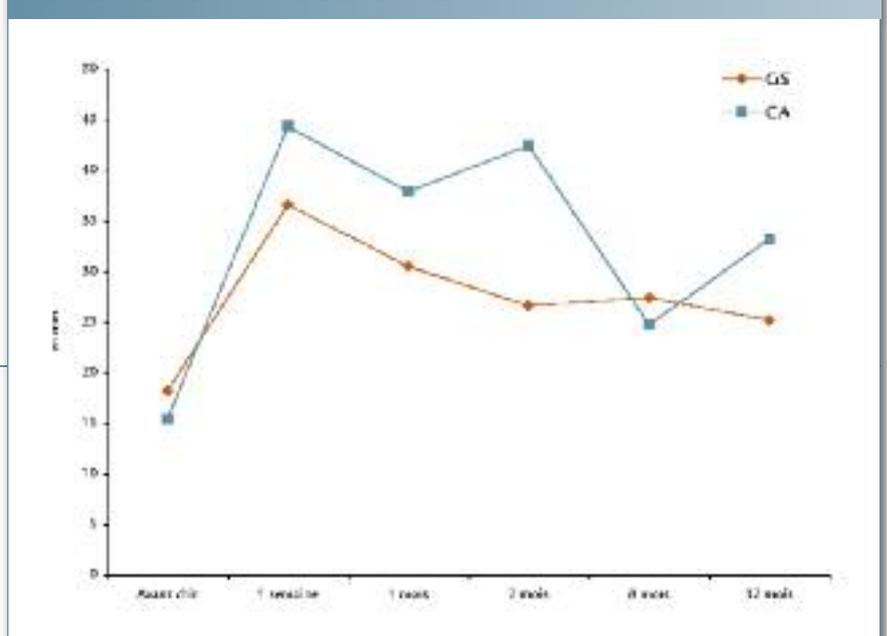


TABLEAU 37 : ÉVALUATION DE LA DOULEUR PAR EVA PAR SOUS-GROUPES

	GS			CA	p global p sous-groupe
	TUM + GS a	(TUM + GS + CA) ou (TUM + CA) b	(TUM + GS) + CA c	TUM + CA d	
J + 1 semaine	34,3	40,2	52,2	44,3	$p = 0,0001$ $pad = 0,01$; $pbc = 0,07$; $pcd = 0,15$
J + 1 mois	29	31,5	41,5	38	$p = 0,04$ $pad = 0,054$; $pbc = 0,23$; $pcd = 0,57$
J + 2 mois	26,3	22,7	30,1	42,4	$p = 0,01$ $pad = 0,001$; $pbc = 0,44$; $pcd = 0,07$
J + 8 mois	26,9	28,6	30,3	24,8	$p = 0,87$; $pad = 0,65$; $pbc = 0,84$; $pcd = 0,42$
J + 12 mois	22,4	36,2	34,3	33,2	$p = 0,008$ $pad = 0,014$; $pbc = 0,81$; $pcd = 0,86$

CA, la douleur ressentie au niveau de l'aisselle est plus fluctuante et ressentie de façon plus importante à un an, avec une absence de différence, atypique, sur ce symptôme à huit mois.

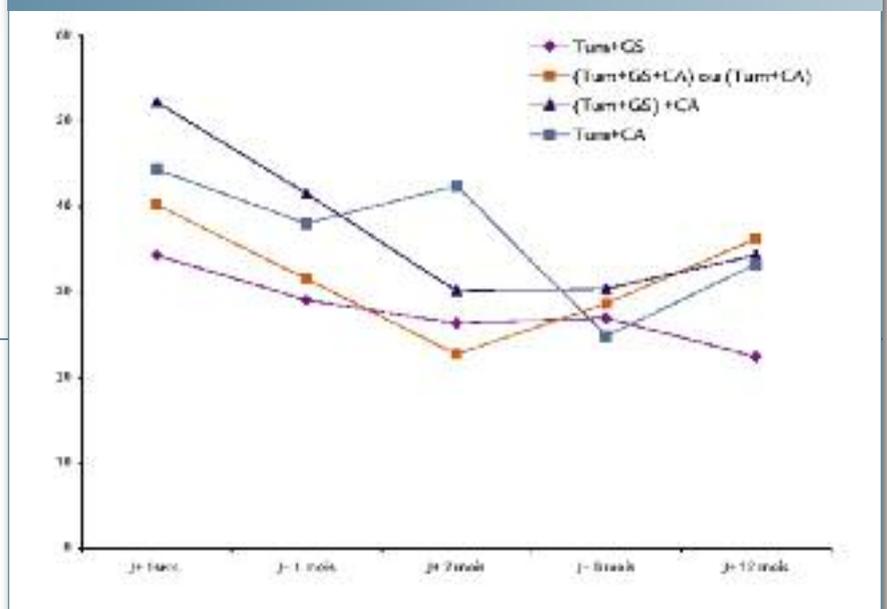
Les patientes ayant eu (Tumorectomie + GS) éprouvent moins de douleur à l'aisselle que les patientes du groupe CA, à une semaine ($p = 0,01$), deux mois ($p = 0,001$), et à 12 mois ($p = 0,014$) par rapport aux patientes du groupe CA.

Par ailleurs, aucune différence de scores n'est établie entre les patientes du groupe GS qui ont eu un curage d'emblée, lors de la première chirurgie, et celles qui ont eu un curage dans un second temps.

Les patientes qui ont eu, dans un premier temps, une tumorectomie du sein et une exérèse du ganglion sentinelle, puis un curage

dans un second temps expriment à une semaine plus de douleur que la sous-population tumorectomie + GS ($p < 0,0001$) contrairement à celles qui ont eu un curage d'emblée ($p = 0,27$). Cette différence en faveur de la technique du GS persiste à un an.

FIGURE 10 : ÉVALUATION DE LA DOULEUR AU COURS DU TEMPS PAR SOUS-GROUPES



8. Tarification et modalités de financement

La Classification commune des actes médicaux (CCAM) décrit un certain nombre d'actes se rapportant aux techniques étudiées :

- exérèse de nœud [ganglion] lymphatique des membres à visée diagnostique, par abord direct (code FCFA 021) ;
- curage lymphonodal [ganglionnaire] axillaire, par abord direct (code FCFA029) ;
- tumorectomie du sein (code QEFA004) ;
- mastectomie partielle avec curage lymphonodal axillaire (code QEFA008).

Ces actes peuvent être associés aux gestes supplémentaires ou complémentaires suivants :

- prélèvement peropératoire pour examen cytopathologique +/- examen anatomopathologique extemporané (code ZZHA0011) ;
- détection préopératoire des lésions après injection de produit radio-isotopique (code ZZQL0101) ;
- examen de lymphoscintigraphie (code ZZQL013).

Ces actes ne sont cependant pas spécifiques à la technique du ganglion sentinelle. Ils sont orientés vers des Groupes homogènes de malades (GHM) qui en cas de traitement conservateur sont un GHM commun. Ainsi, l'acte tumorectomie avec ganglion sentinelle ou curage axillaire oriente vers le même GHM :

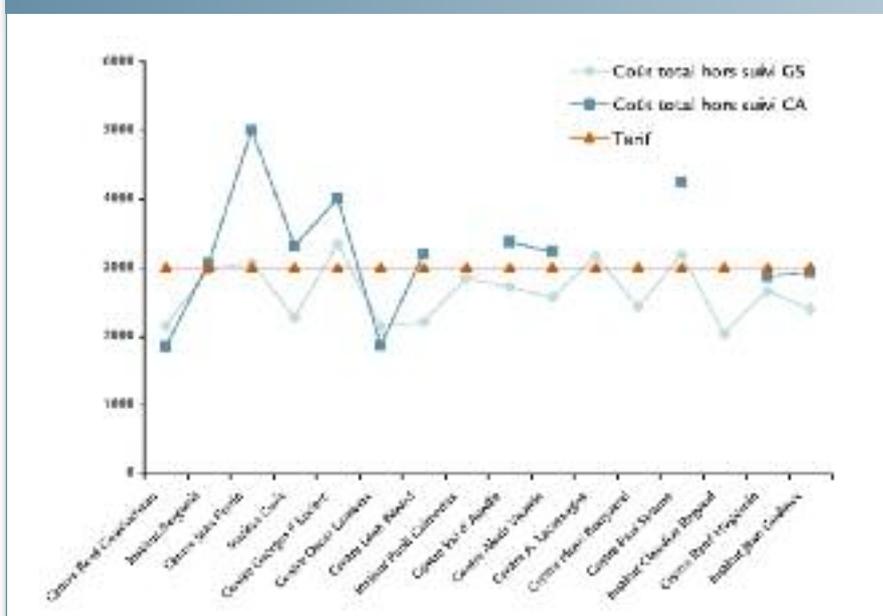
- GHM hospitalisation conventionnelle (séjour de plus de 48 heures, GHM 09C05V (mastectomies subtotaux pour tumeur maligne) tarifé en 2008 à 2 999 € (+ 1 500 € s'il existe des comorbidités associées) ;

- ou GHM ambulatoire (séjour moins de 48 heures soit au maximum une nuit, GHM 24C47Z, tarifé à 964 €).

Par ailleurs, la préparation et l'injection de colloïde radioactif ont un coût, mais ne bénéficient d'aucune cotation s'ils ne sont pas associés à la réalisation d'une lymphoscintigraphie. Cet examen est tarifé en sus lorsqu'il est pratiqué en dehors d'une hospitalisation (en acte externe). Une cotation de l'acte « injection de colloïde radioactif seul » permettrait, selon le groupe d'experts du rapport 2002 de la Haute autorité en santé (HAS) de limiter cette dérive de pratique pour raisons financières.

Le figure 11 montre par centre l'écart entre coûts de production et tarifs (GHS pour un séjour en hospitalisation conventionnelle). Les coûts des centres sont globalement assez proches du tarif.

FIGURE 11 : COMPARAISON COÛTS-TARIFS PAR CENTRE



9. Conclusion

- L'étude STIC du ganglion sentinelle a montré que les coûts hospitaliers (coût thérapeutique et coût des complications) entre les deux groupes sont très proches : 3 776 € pour GS vs 3 868 € pour CA, $p = 0,62$. Le surcoût des réhospitalisations pour réintervention chirurgicale (incluant les réinterventions axillaires et les réinterventions mammaires pour des berges d'exérèses non saines) compense des durées de séjours hospitaliers plus courtes : 3,8 jours pour GS vs 6,4 jours pour CA ($p = 0,001$). Seulement 16 % (132/817) des patientes du groupe GS ont des réinterventions axillaires pour un ganglion axillaire métastatique.
- Un des résultats importants de l'étude est mis en évidence dans l'analyse des différents sous-groupes de patientes. Les patientes ayant bénéficié d'une détection de ganglion sentinelle avec examen extemporané, sans curage, engendrent un coût significativement inférieur au coût observé pour les patientes ayant eu un curage (2 971 € vs 3 337 €, $p = 0,002$). L'analyse en sous-groupe fait en effet apparaître différentes sous-populations avec chacune un coût différent :
 - les patientes pour lesquelles le ganglion sentinelle est détecté et indemne. Ces patientes n'ont qu'un seul geste axillaire, correspondant au ganglion sentinelle. Le coût moyen de ce sous-groupe (Tumorectomie + GS) s'élève à 2 971 €;
 - les patientes pour lesquelles le ganglion sentinelle est détecté et métastatique en extemporané. Ces patientes ont un curage axillaire lors du même geste chirurgical. Le coût moyen de ce sous-groupe (Tumorectomie + GS + CA) est de 4 050 €;
 - les patientes pour lesquelles le ganglion sentinelle est détecté mais le caractère métastatique n'est diagnostiqué que secondairement. Ces patientes ont un curage axillaire lors d'une deuxième intervention. Le coût moyen de ce sous-groupe (Tumorectomie + GS) puis CA) s'élève à 5 335 €;
- les patientes qui ont un curage axillaire sans détection du ganglion sentinelle et une seule intervention. Ces patientes appartenant au groupe témoin CA (Tumorectomie + CA) génèrent un coût de 3 337 €.
- Les modalités de la pratique de la technique du ganglion sentinelle restent très hétérogènes entre les centres, le plus souvent liées aux conditions logistiques de chaque centre :
 - méthodes isotopiques : type de particule injectée, site d'injection, activité injectée, délai entre l'injection et l'intervention, réalisation ou non d'une lymphoscintigraphie ;
 - méthodes anatomopathologiques : pratique ou non de l'examen extemporané, modalités de réalisation et d'interprétation de l'examen extemporané (intervalle entre les coupes, nombre de coupes, examen de la totalité du ganglion ou pas) ;La plupart des centres de l'étude réalisent une lymphoscintigraphie préopératoire. Cet examen engendre un surcoût estimé à près de 230 € en moyenne. L'intérêt de la lymphoscintigraphie dans la détection du ganglion axillaire sentinelle est controversé. Cet examen apparaît surtout utile pour la détection des localisations extra-axillaires, hors du champ de notre étude. Un diagnostic préopératoire de carcinome infiltrant est effectué dans la plupart des centres. Sa réalisation engendre un surcoût équivalent pour les deux groupes : proche de 70 € par patiente en moyenne. La pratique de l'examen extemporané évite des curages axillaires en deux temps pour un surcoût faible (inférieur à 3 % du coût total de la technique du GS).
- Les résultats de cette évaluation médico-économique montrent qu'il est possible de réduire les coûts en améliorant les modes d'organisation et les modes de prise en charge. Sur le plan des pratiques, un consensus permettrait d'optimiser la prise en charge médicale pour réduire les coûts et augmenter l'efficacité.

Les actes décrits dans la Classification commune des actes médicaux (CCAM) ne sont pas spécifiques de la technique du ganglion sentinelle et orientent, en cas de geste de traitement conservateur, vers un seul GHM commun pour les deux groupes (GS et CA).

Dans la version 1.4, c'est l'association de plusieurs actes au cours d'une même intervention ou d'un même séjour hospitalier qui permet de repérer la technique du ganglion sentinelle. Se pose la question d'avoir un acte unique décrivant l'ensemble de la procédure.

Si l'injection de colloïde radioactif est réalisée en acte externe, ce geste représente un surcoût non valorisé par la CCAM, sauf s'il est associé à une lymphoscintigraphie. Si l'injection est réalisée lors de l'hospitalisation, son surcoût est intégré dans le séjour, qu'il y ait ou non une lymphoscintigraphie. Si les deux procédures étaient dissociées en termes d'actes, certains centres ne pratiqueraient pas de lymphoscintigraphie systématique.

- Ces techniques chirurgicales innovantes nécessitent la collaboration de plusieurs disciplines et sont un élément qui n'a pas été pris en compte dans l'évaluation économique et qui majore probablement le coût total de ces procédures.
- Cette étude fournit des informations sur l'impact des traitements sur la qualité de vie et les morbidités à différentes périodes après la chirurgie jusqu'à un an. À différentes périodes de suivi, la majorité des items de l'échelle fonc-

tionnelle et quelques items de l'échelle symptomatique (douleur et fatigue notamment) sont en faveur du groupe GS comparativement au groupe CA. Ces différences ne sont pas maintenues à un an et sont inférieures à 10 %, ce qui se traduirait par un différentiel cliniquement faible entre les groupes.

Les patientes du groupe CA récupèrent moins rapidement leur état de santé initial que les patientes du groupe GS. Quelle que soit la période de suivi considérée, les patientes des deux groupes ne retrouvent pas le score de leur échelle fonctionnelle avant le traitement chirurgical.

L'effet plus délétère d'une intervention en deux temps par rapport à une intervention en un temps n'est pas établi.

L'évaluation de la morbidité par un questionnaire spécifique fait apparaître une différence significative entre les deux groupes de patientes à un an, pour les symptômes liés au bras. Les patientes ayant eu un ganglion sentinelle seul (Tumorectomie + GS) ont globalement des scores d'échelles fonctionnelles plus élevés et des scores d'items symptomatiques plus faibles que ceux des patientes ayant eu un curage (Tumorectomie + CA). Les patientes ayant eu un ganglion sentinelle seul (Tumorectomie + GS) ressentent des douleurs moins importantes jusqu'à un an ($p = 0,014$) par rapport aux patientes ayant eu un curage. Les patientes ayant eu un curage en deux temps ressentent une douleur assez proche de celles ayant eu un curage d'emblée.

10. Bibliographie

- [ALLEMAND, 2008] Allemand H., Seradour B., Weill A., Ricordeau P. Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend] Bull Cancer. 2008 Jan 1 ; 95(1):11-5.
 - [CABANAS, 1977] Cabanas R.-M. An Approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977 Feb; 39(2):456-66.
 - [HILL, 2006] Hill C., Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968 Bull Cancer. 2006 Jan 1 ; 93(1):7-11.
 - [GIULIANO, 1994] Giuliano A.-E., Kirgan D.-M., Guenther J.-M., Morton D.-L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994 Sep; 220(3):391-8; discussion 398-401.
 - [MORTON, 1992] Morton D.-L., Wen D.-R., Wong J.-H., Economou J.-S., Cagle L.-A., Storm F.-K., Foshag L.-J., Cochran A.-J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr;127(4):392-9.
-

11. Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Répartition par Centre de lutte contre le cancer des patientes ayant fait l'objet d'une analyse économique	18
Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des patientes	19
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patientes	19
Tableau 4 : Répartition des carcinomes infiltrants	20
Tableau 5 : Répartition des carcinomes suspects	20
Tableau 6 : Données cliniques à la phase préopératoire	21
Tableau 7 : Fréquence, type et site d'injection isotopique	21
Tableau 8 : Fréquence d'examens de lymphoscintigraphies par Centre de lutte contre le cancer	22
Tableau 9 : Résultats scintigraphiques	22
Tableau 10 : Consommations de ressources à la phase opératoire	23
Tableau 11 : Résultats anatomopathologiques selon les techniques de l'extemporané	26
Tableau 12 : Résultats anatomopathologiques selon l'histologie de la tumeur	26
Tableau 13 : Résultats anatomopathologiques selon la classification TNM	27
Tableau 14 : Durée moyenne de séjour (DMS) par groupe	28
Tableau 15 : DMS par sous-groupe	29
Tableau 16 : Consommations de ressources à la phase de suivi	29
Tableau 17 : Taux de reprise dans le groupe GS selon la réalisation ou non d'un examen extemporané (EE)	30
Tableau 18 : Type de réinterventions selon la taille tumorale anatomopathologique	30
Tableau 19 : Complications liées au suivi	31
Tableau 20 : Complications liées au suivi par sous-groupe	31
Tableau 21 : Coût du suivi par sous-groupe	32
Tableau 22 : Coûts totaux hospitaliers à un mois	32
Tableau 23 : Coûts totaux hospitaliers à un mois par sous-groupes	33
Tableau 24 : Coûts totaux du point de vue de l'Assurance maladie	35
Tableau 25 : Analyse de sensibilité unicritère (coûts d'hospitalisation)	35
Tableau 26 : Analyse de sensibilité unicritère (coût bloc opératoire)	36
Tableau 27 : Analyse de sensibilité multicritère	36
Tableau 28 : Traitements adjuvants des patientes	37
Tableau 29 : Score de qualité de vie du QLQ-C30 avant chirurgie	37
Tableau 30 : Modification de la qualité de vie au cours du temps	38
Tableau 31 : Modification de la qualité de vie par sous-groupe au cours du temps	40
Tableau 32 : Évaluation de la morbidité QLQ-BR23 avant chirurgie	41
Tableau 33 : Modification de la morbidité au cours du temps	41
Tableau 34 : Comparaison des symptômes liés au bras dans les deux groupes	41
Tableau 35 : Modification de la morbidité par sous-groupe au cours du temps	42
Tableau 36 : Évaluation de la douleur par EVA	42
Tableau 37 : Évaluation de la douleur par EVA par sous-groupes	43

Figure 1 : Répartition par Centre des inclusions réelles et théoriques (groupe GS)	17
Figure 2 : Répartition par Centre des inclusions réelles et théoriques (groupe CA)	17
Figure 3 : Coûts de la phase préopératoire par Centre de lutte contre le cancer	23
Figure 4 : Résultats anatomopathologiques selon extemporané	24
Figure 5 : Coût moyen par Centre à la phase opératoire	28
Figure 6 : Coûts totaux par sous-groupe	33
Figure 7 : Changement du score global de qualité de vie entre T0 et Ti (groupe GS)	39
Figure 8 : Changement du score global de qualité de vie entre T0 et Ti (groupe CA)	39
Figure 9 : Évaluation de la douleur au cours du temps	42
Figure 10 : Évaluation de la douleur au cours du temps par sous-groupes	43
Figure 11 : Comparaison coûts-tarifs par Centre	44



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél.: +33 (1) 41 10 50 00
Fax: +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation: Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren: 185 512 777
N° ISSN: 1760-7728
Impression: Comelli

Site Internet de l'Institut National du Cancer
www.e-cancer.fr