

UNIVERSITÉ DE NANTES

---

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2008

N° 161

**THESE**

Pour le

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

Qualification en Santé Publique et Médecine sociale

Par

**Christophe LEUX**

Né le 20 août 1976 à Paimpol

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2008

---

**LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN**  
**Etat des lieux en France en 2003**

---

Président : Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL

Directeur de thèse : Madame le Docteur Florence MOLINIE



# TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>II.</b>	<b>CONTEXTE.....</b>	<b>11</b>
II.1	EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN.....	12
II.2	LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN .....	12
II.2.1	<i>La coexistence de trois modes de diagnostic.....</i>	<i>12</i>
II.2.2	<i>Le dépistage organisé du cancer du sein .....</i>	<i>13</i>
II.2.3	<i>Les recommandations de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques.....</i>	<i>14</i>
II.3	LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN .....	17
II.3.1	<i>Le délai de première prise en charge thérapeutique.....</i>	<i>17</i>
II.3.1.1	L'influence du délai de prise en charge sur la survie .....	17
II.3.1.2	L'influence du délai de prise en charge sur la qualité de vie.....	18
II.3.1.3	Le lien entre délai et qualité de la prise en charge .....	18
II.3.1.4	Quelle recommandations ? .....	18
II.3.2	<i>Les délais des traitements adjuvants.....</i>	<i>19</i>
II.3.2.1	Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie .....	20
II.3.2.2	Le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie .....	20
II.3.2.3	Le délai entre la chirurgie et l'hormonothérapie.....	21
<b>III.</b>	<b>LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE EN FRANCE EN 2003 .....</b>	<b>22</b>
III.1	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	23
III.2	METHODOLOGIE.....	23
III.2.1	<i>Type d'étude .....</i>	<i>23</i>
III.2.2	<i>Population étudiée .....</i>	<i>23</i>
III.2.2.1	Population cible .....	24
III.2.2.2	Population source.....	24
III.2.2.3	Echantillonnage .....	24
III.2.3	<i>Recueil des données .....</i>	<i>25</i>
III.2.3.1	Modalités de recueil .....	25
III.2.3.2	Calendrier du recueil .....	25
III.2.4	<i>Saisie des données .....</i>	<i>25</i>
III.2.5	<i>Analyse statistique .....</i>	<i>25</i>
III.2.5.1	Unité d'analyse .....	25
III.2.5.2	Définition des délais.....	26
III.2.5.3	Description des délais .....	26
III.2.5.4	Recherche des déterminants des délais .....	27
III.2.6	<i>Diffusion des résultats.....</i>	<i>28</i>
III.3	RESULTATS .....	29
III.3.1	<i>Caractéristiques de la population étudiée.....</i>	<i>29</i>
III.3.1.1	Age, antécédents mammaires familiaux et personnels .....	29
III.3.1.2	Autres antécédents .....	29
III.3.2	<i>Caractéristiques du cancer du sein.....</i>	<i>30</i>
III.3.2.1	Caractéristiques de la tumeur.....	30
III.3.2.2	Stade TNM .....	30
III.3.2.3	Grade SBR de Elston Ellis .....	30
III.3.2.4	Récepteurs hormonaux .....	31
III.3.2.5	Bilatéralité .....	31
III.3.3	<i>Caractéristiques de la prise en charge .....</i>	<i>32</i>

III.3.3.1	Circonstances de découverte.....	32
III.3.3.2	Prise en charge diagnostique .....	33
III.3.3.3	Prise en charge thérapeutique .....	39
2.1.2.	Stratégie thérapeutique .....	39
III.3.3.4	Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) .....	41
III.3.3.5	Inclusion dans un essai thérapeutique .....	41
III.3.3.6	Lieu de prise en charge thérapeutique .....	41
III.3.4	<i>Délai de première prise en charge thérapeutique</i> .....	44
III.3.4.1	Description .....	44
III.3.5	<i>Les déterminants des délais de prise en charge</i> .....	52
III.3.5.1	Déterminants du délai global de première prise en charge thérapeutique .....	52
III.3.5.2	Déterminants du délai de prise en charge thérapeutique en cas de diagnostic anatomopathologique préopératoire .....	56
III.3.6	<i>Délais des traitements adjuvants</i> .....	61
III.3.6.1	Délais de radiothérapie adjuvante .....	61
III.3.6.2	Délais de chimiothérapie adjuvante .....	64
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>66</b>
IV.1	PRINCIPAUX RESULTATS .....	67
IV.1.1	<i>Le délai global de prise en charge thérapeutique : recommandations et comparaisons internationales</i> .....	68
IV.1.2	<i>Les déterminants des délais de prise en charge</i> .....	70
IV.1.3	<i>Les délais des traitements adjuvants</i> .....	72
IV.2	AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	73
IV.3	L'EVOLUTION DES PRATIQUES : QUEL IMPACT SUR LE DELAI ?.....	75
IV.3.1	<i>L'évolution des délais de prise en charge</i> .....	75
IV.3.2	<i>La réorganisation du système de soins en cancérologie</i> .....	76
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>77</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>79</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>89</b>

## INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 – Date de mise en place du dépistage organisé dans chaque département</i>	23
<i>Tableau 2 – Stade anatomopathologique pTNM (UICC) selon l'âge au diagnostic</i>	30
<i>Tableau 3 – Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) selon l'âge au diagnostic</i>	31
<i>Tableau 4 – Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) selon le stade pTNM</i>	31
<i>Tableau 5 – Caractéristiques anatomopathologiques selon le mode de découverte</i>	33
<i>Tableau 6 – Résultat de la mammographie selon le mode de découverte</i>	33
<i>Tableau 7 – Fréquence des prélèvements cyto/histologiques selon l'image mammographique</i>	35
<i>Tableau 8 – Résultat de la biopsie selon la technique utilisée</i>	36
<i>Tableau 9 – Fréquence des bilans d'extension avant et après le début du traitement</i>	37
<i>Tableau 10 – Traitement chirurgical selon la taille et le stade pTNM</i>	39
<i>Tableau 11 – Traitement par chimiothérapie (CHT) selon le pT et le pN</i>	40
<i>Tableau 12 – Traitement par radiothérapie (RT) selon le stade pTNM et le type de chirurgie</i>	40
<i>Tableau 13 – Structures de prise en charge thérapeutique</i>	42
<i>Tableau 14 – Délais médians (intervalles interquartiles) de première prise en charge thérapeutique</i>	44
<i>Tableau 15 – Description du délai entre le diagnostic radiologique et le premier traitement</i>	46
<i>Tableau 16 – Description du délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique</i>	49
<i>Tableau 17 – Description du délai entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement</i>	50
<i>Tableau 18 – Recherche des variables influençant le délai de prise en charge</i>	54
<i>Tableau 19 – Variables influençant le délai de prise en charge dans le sous-groupe des départements avec un programme de dépistage organisé antérieur à 2003</i>	55
<i>Tableau 20 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique</i>	57
<i>Tableau 21 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement</i>	59
<i>Tableau 22 – Délai de radiothérapie adjuvante après chirurgie</i>	61
<i>Tableau 23 – Délai de radiothérapie adjuvante en l'absence de chimiothérapie</i>	62
<i>Tableau 24 – Variables influençant le délai de radiothérapie adjuvante en l'absence de chimiothérapie</i>	63
<i>Tableau 25 – Délai de chimiothérapie adjuvante après la première chirurgie</i>	64
<i>Tableau 26 – Délai de chimiothérapie adjuvante après chirurgie</i>	64
<i>Tableau 27 – Classification des anomalies mammographiques (extrait des SOR 2001)</i>	91
<i>Tableau 28 – Classification BIRADS des anomalies mammographiques adaptée d'après celle de l'ACR (extrait des SOR 2001)</i>	92
<i>Tableau 29 – Classification clinique TNM (extrait des SOR 2001)</i>	94
<i>Tableau 30 – Groupements par stade de la classification TNM</i>	95
<i>Tableau 31 – Recherche des variables influençant le délai global de prise en charge avec un modèle de Cox</i>	97
<i>Tableau 32 – Recherche des variables influençant le délai de prise en charge dans le sous-groupe des patientes ayant un diagnostic anatomopathologique préopératoire</i>	98
<i>Tableau 33 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique à l'aide d'un modèle de Cox</i>	99
<i>Tableau 34 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement à l'aide d'un modèle de Cox</i>	100

## INDEX DES ILLUSTRATIONS

*Figure 1 – Représentation graphique du taux de patientes traitées au cours du temps en fonction du mode de découverte* 47

## ABREVIATIONS

ACBUS	Accord de Bon Usage des Soins
ACR	American College of Radiology
ANAES	Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Evaluation en Santé
BASO	British Association of Clinical Oncology
BIRADS	Breast Imaging and Reporting Data System
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance-Maladie des Travailleurs Salariés
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
DGS	Direction Générale de la Santé
DI	Dépistage Individuel
DO	Dépistage Organisé
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FRANCIM	FRANce Cancer Incidence et Mortalité
GAS	Ganglion Axillaire Sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL	Hôpitaux Civils de Lyon
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
INSERM	Institut de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IC	Intervalle de confiance
IIQ	Intervalle InterQuartile
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NICE	National Institute for Clinical Improvement
OR	Odds Ratio
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSPH	Participant au Service Public Hospitalier
SBR	Scarff Bloom et Richardson (grade histopronostique de)
SOR	Standards, Options et Recommandations
SROS	Schéma Régional d'Organisation Sanitaire
TDM	TomoDensitoMétrie
WHO	World Health Organization

## **I. INTRODUCTION**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la qualité des soins est « une démarche qui doit permettre de garantir à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogénique et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins ». La qualité des soins est évaluée à l'aide « d'indicateurs de qualité », dont la définition repose sur une preuve scientifique (*evidence based*), ou est issue d'un consensus d'experts [1]. Les indicateurs de qualité sont publiés sous la forme des recommandations pour la pratique clinique. Seule, la connaissance des pratiques cliniques, mise en perspective avec ces recommandations, permet de constater l'écart entre les pratiques et l'état de la science, et contribue à la démarche d'amélioration des pratiques.

Les soins en oncologie se caractérisent par une grande diversité de services, incluant la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et les soins de fin de vie. Ils se déploient au sein de multiples institutions hospitalières et sociétés d'exercice libéral et impliquent des interactions nombreuses entre des intervenants pluridisciplinaires. Ceci aboutit à des parcours de soins complexes pour les patients. L'évaluation de la performance des systèmes de soins en oncologie est, dans ce contexte, à la fois difficile et nécessaire [2].

L'accessibilité des soins est l'un des éléments de la performance d'un système de soins. En France, le troisième axe prioritaire du programme national de lutte contre le cancer (2003-2007), qui est de « favoriser en permanence la qualité de la prise en charge », insiste sur la nécessité d'améliorer l'accès aux soins. Les délais d'accès aux soins sont un indicateur de l'accessibilité des soins. La capacité des services de santé à apporter des soins dans les meilleurs délais (*timeliness*) lorsqu'un besoin a été identifié est une préoccupation internationale des politiques de santé [3].

L'évaluation de la performance d'un système de soins nécessite de disposer à la fois d'indicateurs de performance et de bases de données de qualité [2, 4]. Les données des registres du cancer sont reconnues au niveau international comme un outil essentiel pour évaluer la performance des systèmes de soins en oncologie. Dans ce contexte, les registres du cancer ont connu un développement considérable au cours des dernières décennies. Aux Etats-Unis, les données des registres sont colligées dans la base de données « *Surveillance epidemiology and end results* » (SEER). Au Canada, un registre national saisit 95% ou plus des cas de cancers. En Angleterre, les cas de cancers sont enregistrés par neuf registres régionaux coordonnés par l'*Office for national statistics*. En

Allemagne, lieu de naissance du premier registre des cancers européen en 1929 à Hambourg, une loi fédérale entrée en vigueur en 1999 requérait le développement des registres à l'intérieur de chaque état fédéral. En France, le réseau FRANCIM coordonne actuellement l'activité de 12 registres généraux du cancer qui couvrent près de 15% de la population française.

En 2005, dix registres du cancer du réseau FRANCIM ont participé à un recueil des données concernant la prise en charge médicale des patientes atteintes de cancer du sein en 2003 en France. A partir de ces données, l'objectif de ce travail était de décrire les délais de la prise en charge médicale du cancer du sein en France.

Nous resituerons dans une première partie le contexte de la prise en charge médicale du cancer du sein : nous rappellerons brièvement l'épidémiologie de la maladie, ainsi que l'historique et les objectifs de la mise en place du programme de dépistage organisé. Nous citerons les recommandations nationales et internationales de prise en charge du cancer du sein, en nous intéressant plus particulièrement aux données concernant les délais de prise en charge.

Dans la deuxième partie nous présenterons les résultats de l'étude des délais de prise en charge du cancer du sein en France en 2003.

Dans la troisième et dernière partie, nous discuterons les résultats obtenus, en perspective avec les objectifs des recommandations et avec les résultats des études nationales et internationales déjà publiées sur le sujet. Nous exposerons les forces et faiblesses méthodologiques de ce travail. Nous concluons en envisageant les perspectives d'évolution des délais de prise en charge médicale du cancer du sein.

## **II. CONTEXTE**

## **II.1 Epidémiologie du cancer du sein**

Le cancer du sein est un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité. Il est responsable de plus d'un million de nouveaux cas par an dans le Monde et de 410.000 décès chez la femme en 2002 [5]. En France, comme dans les autres pays développés, le cancer du sein est le premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité. Une augmentation constante de l'incidence du cancer du sein a été observée entre 1980 et 2005, selon un taux d'évolution annuel égal à +2,4%. Cette augmentation est attribuée aux modifications du mode de vie et au développement des pratiques de dépistage [6]. Le nombre de cas incidents estimé en 2005 était 49 814 nouveaux cas, ce qui représente plus d'un cancer féminin sur trois [6-8]. Une diminution d'incidence a été observée depuis le début des années 2000 aux Etats-Unis mais n'a pas été constatée en France et serait attribuable à la diminution des prescriptions des traitements hormonaux substitutifs [9].

La mortalité par cancer du sein est restée stable jusqu'à la fin des années 1990, proche de 11.000 décès par an. Une diminution de la mortalité est observée depuis le début des années 2000 avec un taux annuel d'évolution égal à -1,3% entre 2000 et 2005. Cette diminution de la mortalité est attribuée aux progrès de prise en charge thérapeutique et à l'amélioration de la précocité du stade au diagnostic grâce aux pratiques de dépistage.

L'étiologie du cancer du sein se caractérise par l'intervention d'une multiplicité de facteurs : facteurs génétiques et facteurs environnementaux dont certains liés au mode de vie occidental et souvent associés à la vie hormonale. Cette étiologie largement multifactorielle restreint les possibilités de prévention primaire.

## **II.2 La prise en charge du cancer du sein**

### **II.2.1 La coexistence de trois modes de diagnostic**

Le diagnostic de cancer du sein est une activité multidisciplinaire qui requiert des professionnels expérimentés et un équipement technique spécialisé. Classiquement trois étapes se succèdent : l'examen clinique, l'imagerie et le(s) prélèvement(s) cyto/histologique(s). Actuellement, en France, trois circonstances de découverte du cancer du sein coexistent : le diagnostic clinique, le diagnostic par le dépistage individuel (DI) apparu au début des années 1980, et le diagnostic par le dépistage organisé (DO) qui s'est mis en place progressivement en France à partir de la fin des années 1980.

## II.2.2 Le dépistage organisé du cancer du sein

La preuve de la faisabilité d'un dépistage organisé du cancer du sein par mammographie systématique chez les femmes et de son efficacité sur la réduction de la mortalité par cancer du sein est apparue au cours des années 1980, suite aux résultats de plusieurs essais randomisés [10]. Des expériences pilotes ont alors été mises en place dans les états membres de la communauté européenne.

Les deux critères majeurs de la qualité du dépistage organisé sont sa sensibilité et sa spécificité. L'existence de faux négatifs diminue en effet l'efficacité du dépistage, tandis que l'existence de faux positifs engendre un coût social et psychologique. Dans ce contexte et dans le contexte du programme de la Communauté européenne « *Europe against Cancer* », des recommandations pour la qualité du dépistage et du diagnostic du cancer du sein ont été éditées au niveau européen et ont été utilisées comme référence, notamment en France, pour l'élaboration des recommandations nationales [11, 12].

Malgré la persistance de variations géographiques entre les états, la survie des patientes atteintes de cancer du sein en Europe s'est améliorée au cours des dernières décennies [13-16]. Cette amélioration est attribuée aux progrès thérapeutiques et à la mise en œuvre de ces politiques de prévention secondaire, qui se sont traduites par une amélioration de la précocité du stade au diagnostic [17].

En France, des programmes expérimentaux de dépistage du cancer du sein, ont été mis en place à partir de 1989, sous l'égide de la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et financés par le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire (FNPEIS). La Direction Générale de la Santé (DGS) a pris le relais de la CNAMTS en 1994 en instaurant le « Programme national de dépistage systématique du cancer du sein » basé sur les recommandations européennes [18] et dont les modalités sont définies dans un cahier des charges national [19]. Le nombre de départements impliqués dans le programme a progressivement augmenté à au cours des années 1990 (passant de 6 en 1989 à 32 en 2000). La particularité du programme français a été de faire appel aux structures médicales existantes, en particulier de radiologie, sans créer d'unités spécialisées.

En 2001, l'organisation du dépistage a fait l'objet d'un nouveau cahier des charges, publié au Journal Officiel du 3 octobre 2001 [20]. Ce nouveau cahier des charges définit trois niveaux d'organisation du programme : national, régional et départemental. La population cible est étendue aux femmes âgées de 50 à 74 ans. Les invitations sont envoyées aux femmes par la structure de gestion départementale, à partir d'un fichier centralisé (constitué par la mise

en commun des données des trois principales caisses d'assurance-maladie). Les mammographies de dépistage sont prises en charge dans le cadre du tiers payant (sans avance de frais). Les actes de radiologie dans le cadre de dépistage font l'objet d'un ACBUS (Accord de bon usage des soins) entre les radiologues et l'assurance-maladie. L'une des conditions imposées aux radiologues pour participer au dépistage est d'avoir un niveau d'activité individuel supérieur à 500 mammographies par an. Les modalités pratiques du dépistage pour le radiologue sont la réalisation d'un examen clinique puis de deux clichés éventuellement complétés par un cliché supplémentaire immédiat, afin de réduire le taux de faux positifs. Une deuxième lecture par un radiologue lisant au moins 2000 mammographies par an est systématiquement prévue en cas de cliché normal, bénin, ou normalisé après bilan, afin de réduire le taux de faux négatifs. L'interprétation radiologique est standardisée grâce à l'utilisation de la classification Bi-Rads (*Breast imaging and Reporting data system*) adaptée de la classification ACR (*American College of Radiology*). La généralisation du programme de dépistage organisé à l'ensemble du territoire français (y compris les départements d'outre-mer) est effective depuis le premier trimestre 2004 [21].

Le dépistage organisé offre la perspective de réduire la mortalité par cancer du sein et d'améliorer la qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer du sein, par l'intermédiaire du diagnostic des cancers à un stade précoce et donc d'une prise en charge thérapeutique moins agressive. Cependant, cet objectif nécessite, pour être atteint, une prise en charge optimale des patientes par les services de soins [12].

### **II.2.3 Les recommandations de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques**

Les recommandations médicales et professionnelles sont des « propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à chercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » [22]. En France les recommandations pour la pratique clinique proviennent de la Haute Autorité de Santé (HAS, anciennement ANAES) et sont complétées en cancérologie par les Standards, Options et Recommandations (SOR). Les SOR ont été initiés en 1993 par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) dans le but d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins aux patients atteints de cancer en fournissant aux professionnels une aide à la décision facilement utilisable. A ces textes s'ajoutent depuis 2005 les recommandations de Saint Paul de Vence pour la prise en charge du cancer du sein.

En 2003, les recommandations nationales les plus récentes concernant la prise en charge du cancer du sein étaient les SOR publiés en janvier 2001 : « Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2<sup>ème</sup> édition mise à jour) », complétés en octobre 2002 par les recommandations de l'ANAES : « Chirurgie des lésions mammaires : Prise en charge de première intention ».

Les SOR de 2001 rappellent que la première étape de la démarche diagnostique est l'examen clinique dont la valeur est d'autant plus grande que l'extension loco-régionale est importante. L'examen clinique permet de rechercher des signes de pronostic péjoratif tels que l'existence des signes inflammatoires, la fixation de la tumeur et/ou des adénopathies aux plans profonds, un œdème mammaire, un œdème du membre supérieur .

L'examen clinique et l'anamnèse sont complétés en première intention par une mammographie bilatérale, que la tumeur soit symptomatique ou infraclinique. Une mammographie standard comporte deux incidences : cranio-podale et oblique externe. Elle est à la fois utile au diagnostic et au bilan d'extension loco-régional en recherchant des signes de bilatéralité et de multifocalité. L'interprétation de l'image mammographique est standardisée selon la classification de l'*American College of Radiology* (ACR), présentée en Annexe (Tableau 27). La mammographie peut être complétée dans certains cas (par exemple en cas de seins denses ou de mastopathie bénigne associée) par une échographie ou une IRM mammaire.

La classification Birads adaptée de l'ACR est utilisée pour standardiser les démarches diagnostiques complémentaires en fonction du résultat de la mammographie. En cas d'anomalie suspecte d'une lésion infraclinique (ACR = 4) ou en cas d'anomalie évocatrice de malignité (ACR = 5), les SOR recommandent une vérification histologique par une technique interventionnelle percutanée ou chirurgicale. Plusieurs techniques de prélèvements peuvent être utilisées pour affirmer le diagnostic de malignité. Un prélèvement cytologique par cytoponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire permet d'affirmer le diagnostic de malignité mais ne permet pas d'apprécier la caractéristique infiltrant ou *in situ* de la lésion. Les prélèvements histologiques peuvent être une microbiopsie, une macrobiopsie ou une biopsie chirurgicale. L'ANAES recommande que les indications de prélèvements percutanés soient examinées en réunion de concertation pluridisciplinaire et cite les recommandations de la *British Association of Surgical Oncology* (BASO) qui préconise que le diagnostic histologique soit connu en préopératoire dans au moins 70% de l'ensemble des lésions et 60% des lésions infracliniques, tout en observant que « l'évolution des recommandations se fait vers la généralisation du diagnostic chirurgical préopératoire ».

Les examens du bilan d'extension à distance dépendent du risque de dissémination métastatique qui dépend du niveau d'extension loco-régional. Les localisations les plus fréquentes sont l'os et le poumon, le foie, les tissus mous, le système nerveux central. En plus de l'examen clinique, l'exploration du squelette peut comporter selon les cas des radiographies, une scintigraphie osseuse, une TDM osseuse, une IRM osseuse, des biopsies. L'examen de première intention du foie est l'échographie hépatique qui peut être complétée par une TDM et des prélèvements cytologiques ou histologiques. Les méthodes diagnostiques qui peuvent être utilisées pour l'exploration du thorax sont en première intention la radiographie thoracique, éventuellement complétée par un scanner ou une IRM thoracique, une fibroscopie bronchique, une ponction pleurale avec analyse cytologique. Le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas recommandé sauf comme dosage de référence en cas de facteurs pronostiques péjoratifs. Les indications du bilan d'extension à distance dépendent de l'extension loco-régionale. En cas de tumeur opérable par traitement conservateur et en l'absence de signe d'appel métastatique, le bilan d'extension n'est pas recommandé en préopératoire. En cas de mastectomie radicale, un bilan d'extension préopératoire peut permettre d'éviter une mutilation à une femme déjà métastatique.

En cas de tumeur opérable, le traitement de première intention est l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur. Selon les cas, l'exérèse est un traitement conservateur (tumorectomie, quadrantectomie, ...) ou une mastectomie radicale. En cas de tumeur non palpable, l'examen histologique de la pièce opératoire décide des modalités de la suite de la prise en charge thérapeutique (existence éventuelle d'un envahissement des marges, de microcalcifications étendues). La chirurgie conservatrice d'une tumeur palpable limitée unique est toujours suivie d'un évidement axillaire et d'une radiothérapie. L'examen histologique de la pièce opératoire (envahissement des marges d'exérèse) peut décider d'une réexcision, éventuellement d'une mastectomie radicale. Le résultat de l'examen histologique des ganglions prélevés et la position de la tumeur décident d'une éventuelle irradiation des aires ganglionnaires. En cas de tumeur palpable non opérable d'emblée, le bilan d'extension à distance doit précéder la chirurgie. En l'absence de métastase, le traitement est une mastectomie radicale et un évidement axillaire, et l'existence éventuelle de facteurs de risque de récurrence locale décide d'une radiothérapie pariétale.

Les traitements systémiques adjuvants du cancer du sein sont la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Leur objectif est de diminuer le risque de récurrence métastatique. Les indications de la stratégie médicale adjuvante dépendent de l'existence d'un envahissement ganglionnaire, du statut hormonal de la patiente (ménopause), de l'expression de récepteurs hormonaux par la tumeur et de l'existence de facteurs de risque de rechute métastatique.

## **II.3 Les délais de prise en charge du cancer du sein**

### **II.3.1 Le délai de première prise en charge thérapeutique**

Les études des délais de prise en charge du cancer du sein distinguent habituellement deux délais : un « premier délai » défini comme l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et le premier contact de la patiente avec le système de soins, ce délai est surtout déterminé par la patiente (*patient delay*), un « deuxième délai » défini comme l'intervalle de temps entre la première consultation médicale et le début de la prise en charge thérapeutique, ce délai est principalement déterminé par le système de soins (*medical delay*, *provider delay* ou *system delay*). La distinction de ces délais se justifie par la différence des mesures correctives qui peuvent les modifier [23].

Ces études peuvent se grouper en trois catégories, selon leur objectif : les études descriptives du délai comme indicateur de l'accessibilité d'un système de soins ou de l'efficacité d'une politique de santé ; les études des déterminants des délais de prise en charge ; les études de l'impact du délai en terme de santé et de qualité de vie .

#### **II.3.1.1 L'influence du délai de prise en charge sur la survie**

Un impact sur la survie du délai de prise en charge thérapeutique du cancer du sein à partir de l'apparition des symptômes est admis depuis la revue de la littérature de Richards et al. publiée dans le Lancet en 1999 [24]. Cette analyse des résultats de 87 études internationales mettait en évidence une diminution significative de la survie de 12% à 5 ans des patientes dont le délai de prise en charge excédait trois mois. Les auteurs montraient que le délai influençait la survie par l'intermédiaire de l'aggravation du stade observée en cas de délais élevés. Les cancers des patientes incluses dans ces études étaient diagnostiqués le plus souvent suite à l'apparition de symptômes et les auteurs suggéraient le rôle au moins aussi déterminant du délai mis par les patientes pour consulter après l'apparition des premiers signes cliniques (*patient delay*) que du délai de prise en charge thérapeutique après le diagnostic (*provider delay*).

L'existence d'un impact sur la survie du délai de prise en charge thérapeutique à partir du diagnostic ne semble en effet pas démontrée [23-25]. Plusieurs études de la relation entre le délai de prise en charge et le stade du cancer ont mis en évidence une forme en « U » de cette relation, les cancers de stade avancé prédominant aux deux extrêmes court et long du délai de prise en charge. Les auteurs de ces études émettent l'hypothèse de l'intervention de

deux mécanismes : d'une part le diagnostic des cancers de stade avancé est rapide à cause de leur présentation clinique non ambiguë, d'autre part, certains cancers non diagnostiqués initialement à cause de résultats faux négatifs des examens ne seront diagnostiqués qu'à un stade avancé [26, 27].

### ***II.3.1.2 L'influence du délai de prise en charge sur la qualité de vie***

Trois principaux éléments sont susceptibles de générer une anxiété inutile chez la patiente : les délais d'obtention du diagnostic définitif, une communication insuffisante entre les acteurs du diagnostic et la patiente, et l'incapacité d'obtenir un diagnostic définitif à cause de méthodes d'investigation imprécises. Dans ce contexte, les recommandations soulignent l'importance d'inscrire les délais dans le cadre d'une procédure planifiée et la nécessité d'éviter le rappel en urgence de la patiente pour la répétition d'investigations en raison d'anomalies des résultats des examens précédents. Un délai de prise en charge médicale maîtrisé doit permettre de réduire chez les patientes les effets psychologiques liés à la suspicion du diagnostic de cancer [28-33].

### ***II.3.1.3 Le lien entre délai et qualité de la prise en charge***

La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein ne constitue pas une urgence médicale et doit pouvoir s'offrir le temps d'une décision réfléchie et d'une démarche diagnostique programmée pour aboutir au choix des traitements les plus adaptés [23, 34]. En particulier, la multidisciplinarité de la prise en charge du cancer du sein a montré un impact favorable sur la survie. Une attention rigide portée sur la réduction des délais ne doit pas porter préjudice à ces éléments de qualité de la prise en charge [23].

Cependant la relation entre délai et qualité de la prise en charge n'est pas linéaire. Plusieurs études ont montré qu'un délai élevé de prise en charge diagnostique pouvait provenir d'une inadéquation des pratiques, notamment d'une multiplication inappropriée des prélèvements anatomopathologiques [34-36].

### ***II.3.1.4 Quelle recommandations ?***

Au Royaume Uni, le taux de mortalité par cancer, notamment par cancer du sein, était relativement élevé à la fin des années 1990 par rapport aux taux observés dans les autres pays européens. Ce résultat a été mis en relation avec les longues listes d'attente qui caractérisaient l'accès à une prise en charge spécialisée [37, 38]. Le gouvernement

britannique a débuté en avril 1999 une politique d'amélioration des délais de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein [39]. Une circulaire définissait un délai cible de deux semaines pour l'accès à une première prise en charge spécialisée des patientes adressées en urgence par leur médecin généraliste pour un cancer du sein (*Breast cancer waiting times – achieving the two week target*, [40]). En 2000, le Plan Cancer du *National Health Service* (NHS) demandait que, dès 2001, la prise en charge spécialisée des patientes atteintes de cancer du sein débute moins d'un mois après le diagnostic, et que ce délai soit inférieur à deux semaines pour les patientes adressées en urgence. La *British Association of Surgical Oncology* (BASO) a recommandé un délai inférieur à 4 semaines entre le diagnostic radiologique et le début du traitement [41].

Au Canada le délai recommandé entre la mammographie de dépistage et le diagnostic définitif est un délai inférieur à 5 semaines, et à 7 semaines lorsqu'un diagnostic anatomopathologique préopératoire est réalisé [42].

Les recommandations européennes [12] proposent un délai « cible » à chaque étape de la prise en charge du cancer du sein :

- ✓ un délai de 5 jours entre la réalisation de la mammographie et son résultat,
- ✓ un délai de 5 jours entre le résultat de la mammographie et les investigations supplémentaires,
- ✓ un délai de 5 jours entre les investigations supplémentaires et leur résultat,
- ✓ un délai de 15 jours entre la décision d'opérer et la date de la chirurgie.

En France, en s'appuyant sur les recommandations du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), organisme du Service national de santé du Royaume-Uni, et de la BASO, l'ANAES préconisait en 2002 un délai maximum de 4 semaines entre le diagnostic radiologique et le début du traitement [43].

### **II.3.2 Les délais des traitements adjuvants**

Les stratégies thérapeutiques adjuvantes dans la prise en charge médicale du cancer du sein sont multiples. Elles tiennent compte notamment de la présence de facteurs de risque de dissémination métastatique, de l'existence d'un envahissement axillaire et de son importance, de l'expression de récepteurs hormonaux. L'organisation des traitements adjuvants est le plus souvent séquentielle avec, successivement, la chimiothérapie, la radiothérapie, puis l'hormonothérapie [44].

### ***II.3.2.1 Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie***

Le délai de mise en œuvre de la radiothérapie est conditionné par sa place dans l'ensemble du traitement. Dans la prise en charge des cancers du sein localisés, la radiothérapie est le plus souvent une irradiation après une chirurgie conservatrice où son impact sur l'amélioration du taux de récurrence locale et de la survie spécifique est démontré [45]. Dans ce contexte, le délai de mise en œuvre de la radiothérapie peut être défini à partir de l'acte opératoire.

Certains travaux ont mis en évidence un impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur le taux de récurrences locales, montrant notamment qu'en cas de traitement uniquement radiochirurgical, le début de la radiothérapie dans les trois mois qui suivent la chirurgie améliorerait le contrôle local [46-49]. Cependant l'impact du délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie sur le contrôle loco-régional et sur la survie fait l'objet de controverses [50-55]. L'influence du délai de mise en œuvre de la radiothérapie sur le résultat dans le traitement des cancers serait principalement déterminée par la vitesse de croissance de la tumeur [56].

Lorsque la stratégie thérapeutique adjuvante associe radiothérapie et chimiothérapie, l'administration de la radiothérapie après les cycles de chimiothérapie ne semble pas délétère, sauf en cas d'envahissement des marges d'exérèse chirurgicale. En revanche, l'administration concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie augmente la toxicité cutanéomuqueuse du traitement, ce qui justifie leur administration séquentielle.

### ***II.3.2.2 Le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie***

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie adjuvante n'est pas identifié, l'impact sur la survie de ce délai faisant débat [57-60]. Les arguments en faveur d'un délai court entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie sont principalement des arguments biologiques : des études expérimentales sur des modèles animaux ont mis en évidence une accélération de la croissance des micrométastases, ainsi qu'une accélération de la néoangiogenèse, après l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive [61, 62]. D'autres études suggèrent que le délai entre la chirurgie et l'administration du traitement systémique favorise l'émergence de phénomènes de chimiorésistance [55, 62]. Le délai de mise en œuvre de la chimiothérapie serait moins déterminant que la dose et la durée du traitement pour la survie en rémission complète [57, 63].

### ***II.3.2.3 Le délai entre la chirurgie et l'hormonothérapie***

L'administration concomitante de la radiothérapie et de l'hormonothérapie entraîne une majoration de la fibrose radio-induite, ce qui justifie un schéma séquentiel, les deux schémas n'étant pas différents en terme de survie. L'administration séquentielle de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie serait associée à une amélioration de la survie par rapport à une administration concomitante [44].

### **III. LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE EN FRANCE EN 2003**

### III.1 Objectifs de l'étude

Ce travail s'inscrit dans une étude plus vaste des pratiques de prise en charge du cancer du sein menée par les registres du cancer français dont une courte présentation est disponible en annexe.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier le délai entre le diagnostic radiologique et la première prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein en France en 2003.

L'objectif secondaire était d'étudier les délais de mise en œuvre des traitements adjuvants après la chirurgie.

### III.2 Méthodologie

#### III.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude des pratiques médicales en population générale.

#### III.2.2 Population étudiée

Dix registres du cancer du réseau FRANCIM ont participé à cette étude. Chacun de ces registres couvre un département de France métropolitaine (Calvados, Côte d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Somme et Tarn). Les dix registres couvrent 12% de la population française métropolitaine.

La date de mise en place d'un programme de dépistage organisé variait entre les départements : six départements sur les dix avaient commencé le dépistage avant 2003. Le Tableau 1 présente le détail des dates de mise en œuvre du dépistage organisé dans les dix départements participant à l'étude.

**Tableau 1 – Date de mise en place du dépistage organisé dans chaque département**

Date de mise en place d'un dépistage organisé (DO)	
Bas-Rhin	15/05/1989
Isère	01/01/1991
Somme	01/01/1991
Loire-Atlantique	01/04/1996
Calvados	01/07/1996
Hérault	01/06/1999
Tarn	01/05/2003
Doubs	29/09/2003
Manche	28/11/2003
Côte-d'Or	2004

### **III.2.2.1 Population cible**

La population cible correspond à l'ensemble des femmes chez qui un premier cancer du sein invasif a été diagnostiqué, au cours de l'année 2003, en France métropolitaine.

### **III.2.2.2 Population source**

La population source est constituée par l'ensemble des femmes chez qui un premier cancer du sein invasif a été diagnostiqué, au cours de l'année 2003, et dont la résidence principale au moment du diagnostic appartenait à l'un des dix départements participant à l'étude.

### **Critères d'inclusion**

Tous les premiers cancers du sein diagnostiqués en 2003 (la date du diagnostic correspondant, en priorité, à la date du diagnostic anatomopathologique) chez une femme dont la résidence principale appartenait à l'un des dix départements de l'étude étaient susceptibles d'être inclus.

### **Critères d'exclusion**

Les patientes qui présentaient les caractéristiques suivantes ont été exclues de l'étude :

- ✓ Les patientes ayant un antécédent de cancer mammaire invasif ou de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ* ou de cancer *in situ* sans morphologie précisée ou de cancer sans histologie, homolatéral ou controlatéral.
- ✓ Les patientes avec un diagnostic de lymphome ou de sarcome.

### **III.2.2.3 Echantillonnage**

Dans chaque registre participant à l'étude un échantillon de près de 200 patientes a été constitué aléatoirement parmi l'ensemble des nouveaux cas de cancer du sein respectant les critères d'inclusion.

L'échantillon a été constitué à partir du mois de naissance des patientes. Dans chaque registre, un mois de naissance était tiré au sort entre janvier et décembre. L'échantillon était constitué des patientes dont le mois de naissance correspondait au mois tiré au sort et des patientes nées les  $n_i$  mois suivants. Dans chaque registre  $i$  le nombre  $n_i$  était le nombre permettant d'atteindre *a priori* un effectif approximativement égal à 200.

### **III.2.3 Recueil des données**

#### ***III.2.3.1 Modalités de recueil***

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire spécifique anonyme standardisé, après retour au dossier médical des patientes. Dans chaque registre participant, le questionnaire était renseigné par le personnel enquêteur sur la base du dossier médical.

Lorsque des informations manquaient dans le dossier médical, les enquêteurs ont contacté les médecins traitants et/ou les gynécologues des patientes par courrier. L'ensemble des enquêteurs avaient reçu une formation spécifique pour cette étude afin de garantir la qualité et l'homogénéité du recueil. Le questionnaire était accompagné d'un guide de recueil, les deux documents étaient identiques dans chaque registre. Le questionnaire et le guide sont présentés en Annexe (p.106 et p. 113).

Les données anatomopathologiques étaient renseignées sur la base du compte-rendu anatomopathologique. L'ensemble des données anatomopathologiques a fait l'objet d'un recodage centralisé.

#### ***III.2.3.2 Calendrier du recueil***

Les données ont été recueillies au cours de l'année 2006 dans chaque département.

### **III.2.4 Saisie des données**

Une double saisie des données a été réalisée, par un personnel formé, au cours du premier semestre de l'année 2007. Le logiciel Access<sup>®</sup> a été utilisé.

### **III.2.5 Analyse statistique**

#### ***III.2.5.1 Unité d'analyse***

Une unité d'analyse correspondait à une patiente respectant les critères d'inclusion.

Une patiente ayant un cancer bilatéral correspondait à une seule unité d'analyse.

Les cancers *in situ* et les cancers métastatiques ont été exclus de l'analyse statistique.

### **III.2.5.2 Définition des délais**

Les dates que nous avons utilisées pour calculer les délais de prise en charge étaient :

- ✓ La date du premier examen radiologique : définie comme la date de réalisation du premier examen radiologique, quel que soit le résultat de l'examen (normal, suspect ou pathologique)
- ✓ La date du diagnostic radiologique : définie comme la date de réalisation du premier examen radiologique dont le résultat était « suspect » ou « pathologique » ( $ACR \geq 4$  en cas de mammographie)
- ✓ La date du diagnostic anatomopathologique : définie comme la date de réalisation du premier prélèvement anatomopathologique sur la tumeur affirmant la malignité de la lésion
- ✓ La date du premier traitement : définie comme la date du début du premier traitement (date de la première chirurgie ou, le cas échéant, date du début de la chimiothérapie).
- ✓ La date du début de la chimiothérapie adjuvante, le cas échéant.
- ✓ La date du début de la radiothérapie adjuvante, le cas échéant.

### **III.2.5.3 Description des délais**

Les délais ont été étudiés sous plusieurs formes :

- 1) Sans transformation afin de calculer la médiane, l'intervalle interquartile et l'étendue,
- 2) Après transformation en variables qualitatives ordonnées à deux ou trois modalités, de la façon suivante :
  - ✓ Le délai global de première prise en charge thérapeutique a été découpé en :
    - Inférieur à 1 mois, compris entre 1 et 3 mois, supérieur à 3 mois
  - ✓ Le premier délai intermédiaire, entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique a été découpé en :
    - Inférieur à 15 jours, compris entre 15 jours et 1 mois, supérieur à 1 mois
  - ✓ Le deuxième délai intermédiaire, entre le diagnostic anatomopathologique et le début du premier traitement a été découpé en :
    - Inférieur à 15 jours, compris entre 15 jours et 1 mois, supérieur à 1 mois
  - ✓ Le délai de mise en œuvre de la radiothérapie après la chirurgie définitive a été découpé en :
    - Inférieur ou égal à 8 semaines, supérieur à 8 semaines

- ✓ Le délai de mise en œuvre de la chimiothérapie après la chirurgie définitive
  - Inférieur ou égal à 1 mois, supérieur à 1 mois

#### **III.2.5.4 Recherche des déterminants des délais**

Nous avons recherché les variables influençant les délais, parmi les caractéristiques des patientes, les caractéristiques du cancer et les caractéristiques de la prise en charge.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour étudier l'influence de variables sur la survenue d'un événement au cours du temps, en l'absence de données censurées. Nous avons choisi d'utiliser deux méthodes et de vérifier la concordance de leurs résultats.

1 - Dans un premier temps, nous avons utilisé des régressions logistiques multinomiales non ordinales et ordinales [64], bivariées (sans ajustement) et multivariées (avec ajustement) pour étudier les délais de première prise en charge thérapeutique, après transformation des délais en variables qualitatives à trois modalités.

Des régressions logistiques non conditionnelles ont été utilisées pour étudier les délais des traitements adjuvants.

Les modèles étaient estimés selon la méthode du maximum de vraisemblance. Les résultats obtenus sont présentés sous forme d'odds ratio (OR) et d'odds ratio ajustés ( $OR_a$ ) avec leur intervalle de confiance à 95% calculé par *bootstrap*. Les OR ont été calculés de manière à être supérieurs à 1 en cas d'allongement du délai étudié.

2 - Dans un second temps nous avons utilisé des modèles de Cox à risques proportionnels. Les résultats sont présentés sous formes de *Hazard ratio* (HR) et de *Hazard ratio* ajustés ( $HR_a$ ), avec leur intervalle de confiance à 95%. Les modèles ont été paramétrés de manière à obtenir des HR supérieurs à 1 lorsque la variable était un facteur de risque d'allongement du délai de prise en charge.

Dans tous les cas, l'inclusion des variables explicatives dans les modèles multivariés reposait soit sur des critères d'ajustement, soit sur des critères de pertinence, et tenait compte des résultats de l'analyse bivariée (toutes les variables ont été croisées entre elles). Nous nous sommes efforcés d'éviter la multicollinéarité entre les variables explicatives. La présence d'interaction entre les variables explicatives a systématiquement été recherchée.

Pour étudier la relation entre les caractéristiques des patientes, nous avons utilisé les tests usuels de comparaison de moyennes et de pourcentages.

Tous les tests ont été réalisés en situation de bilatéralité avec un seuil de significativité égal à 5%. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec la version 2.7.1 du logiciel R [65].

### **III.2.6 Diffusion des résultats**

- ✓ Les principaux résultats de cette étude ont été présentés sous forme d'une communication orale :
  - Lors de la réunion annuelle 2008 du GRELL (Groupe des Registres de Langue Latine) à Parme (mai 2008),
  - Au Congrès international d'épidémiologie 2008 de l'ADELF (Association des Epidémiologistes de Langue Française) à Paris (septembre 2008).
- ✓ Une publication des résultats est prévue.

## **III.3 Résultats**

### **III.3.1 Caractéristiques de la population étudiée**

#### ***III.3.1.1 Age, antécédents mammaires familiaux et personnels***

L'échantillon était constitué de 1713 femmes. L'âge moyen des patientes était 60 ans. La plus jeune avait 24,5 ans et la plus âgée 98,3 ans. Un quart des patientes étaient âgées de moins de 50 ans, 60% de 50 à 74 ans, et 15% de 75 ans ou plus. Soixante et onze pour cent des femmes étaient ménopausées.

Un antécédent familial de cancer du sein au premier degré (mère, sœur, fille) ou au deuxième degré (tante, grand-mère) était retrouvé chez près d'une patiente sur quatre, plus fréquemment chez les patientes de moins de 70 ans que chez les patientes plus âgées. Parmi ces patientes un quart avaient deux antécédents familiaux ou plus.

Un antécédent mammaire non malin était retrouvé chez près de 19% des femmes. Il s'agissait plus souvent de femmes jeunes avec une notion d'antécédent familial de cancer du sein. L'antécédent mammaire non malin avait été opéré dans 47% des cas.

Chez 73,2% des patientes une mammographie avait déjà été réalisée auparavant, dans le cadre du dépistage organisé chez 17%.

#### ***III.3.1.2 Autres antécédents***

Près de 5% des patientes avaient un autre cancer, de diagnostic antérieur ou synchrone au diagnostic du cancer du sein.

Douze pour-cent des patientes souffraient d'une pathologie lourde concomitante au cancer du sein. Il s'agissait le plus souvent d'une cardiopathie, d'une insuffisance fonctionnelle ou d'un trouble psychiatrique. La fréquence d'une pathologie lourde associée au cancer du sein augmentait avec l'âge : 9,6% chez les moins de 50 ans, 34,1% chez les 50-69 ans et 56,3% chez les patientes de 70 ans ou plus.

### III.3.2 Caractéristiques du cancer du sein

#### III.3.2.1 Caractéristiques de la tumeur

Le diamètre médian de la tumeur (du plus grand foyer en cas de lésions multifocales) était 15 mm (IIQ = [66]), et la taille moyenne 18,4 mm. Les lésions étaient multifocales chez 18% des patientes.

#### III.3.2.2 Stade TNM

Les tumeurs étaient le plus souvent (69,5%) de stade pT1, dans 22,9% des cas de stade pT2, dans 3,4% des cas de stade pT3 et 4,2% de stade pT4. Un envahissement ganglionnaire des ganglions régionaux était retrouvé chez 32,4% des patientes.

Le stade cTNM a été reconstitué par les enquêteurs pour 78,8% des patientes et le pTNM pour 88,7%. Les stades TNM (clinique et anatomopathologique) étaient significativement liés à l'âge au diagnostic (Tableau 2). En particulier les cancers de stade I étaient plus fréquents chez les patientes correspondant par leur âge à la population cible du dépistage, alors que les cancers de stade III étaient plus fréquents chez les patientes âgées de 70 ans ou plus.

**Tableau 2 – Stade anatomopathologique pTNM (UICC) selon l'âge au diagnostic**

	Ensemble (N)	< 50 ans (%)	50 – 69 ans (%)	≥ 70 ans (%)
Stade I	815	50,4	58,9	33,5
Stade II A	433	32,4	25,6	34,6
Stade II B	178	12,9	10,6	15,2
Stade III A	44	2,9	2,5	4,7
Stade III B	49	1,3	2,2	12,0
Stade III C	1	0,0	0,1	0,0
Total	1519	373	794	352

#### III.3.2.3 Grade SBR de Elston Ellis

Plus d'un quart des cancers étaient de grade I (27,8%), 44,3% étaient de grade II et 27,9% de grade III. Les Tableau 3 et Tableau 4 présentent la répartition du grade SBR par catégorie d'âge et par stade pTNM. On note la proportion importante de cancers de grade SBR III chez les patientes âgées de moins de 50 ans.

**Tableau 3 – Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) selon l'âge au diagnostic**

	Total (N)	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)
< 50 ans	433	20,3	40,9	38,8
50 – 69 ans	691	32,9	43,5	23,7
≥ 70 ans	435	25,1	49,7	25,1

Le grade SBR était significativement corrélé avec le stade pTNM ( $\rho = 0,30$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Tableau 4 – Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) selon le stade pTNM**

	Total (N)	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)
Stade I	815	39,5	43,1	17,3
Stade II	611	17,2	46,4	36,3
Stade III	94	14,3	38,1	47,6

#### **III.3.2.4 Récepteurs hormonaux**

Le statut des récepteurs hormonaux a été recherché chez 99,2% des patientes pour les oestrogènes et 91,8% pour la progestérone. Le statut était positif dans 80% des cas pour les premiers et dans 65,5% des cas pour les seconds.

#### **III.3.2.5 Bilatéralité**

Un cancer bilatéral a été retrouvé chez 1,9% des patientes.

### **III.3.3 Caractéristiques de la prise en charge**

#### **III.3.3.1 Circonstances de découverte**

Les circonstances de découverte du cancer (diagnostic clinique, dépistage individuel ou organisé), ont été identifiées par la recherche du motif de prescription de la mammographie dans le dossier médical.

Chez plus d'une patiente sur deux (56%), la mammographie avait été prescrite à la suite d'un diagnostic clinique, chez 35,5% dans le cadre d'un dépistage individuel (DI) et chez 8,5% dans le cadre du dépistage organisé (DO). Dans le sous-groupe des six départements de l'étude qui avaient mis en place un programme de dépistage organisé avant l'année 2003 (le Bas-Rhin en 1989, l'Isère en 1991, la Somme en 1991, le Calvados en 1996, la Loire-Atlantique en 1996 et l'Hérault en 1999), le taux de cancers découverts dans le contexte du dépistage de masse variait entre 6,3% et 21,8% selon le département (moyenne : 13,5%). Dans la population cible (patientes âgées de 50 à 74 ans), 21,5% des cancers étaient découverts par le dépistage organisé (6,8% à 31,4% selon le département).

En dehors de l'âge et du département de résidence nous n'avons pas retrouvé de différence entre les caractéristiques des patientes dont le cancer avait été détecté lors du dépistage organisé et les caractéristiques des autres patientes. Les patientes dont le cancer avait été découvert à l'occasion d'un dépistage individuel étaient âgées en moyenne de 59,8 ans, avaient plus souvent un antécédent familial de cancer du sein au premier ou deuxième degré (OR : 1,4 [1,1-1,8]) ou un antécédent mammaire non malin (OR : 2,5 [1,9-3,3]) que celles dont le cancer avait été découvert à la suite de symptômes.

Les caractéristiques anatomopathologiques du cancer sont détaillées dans le Tableau 5 en fonction du mode de découverte. Les résultats montrent que les cancers dépistés ont un stade plus précoce au diagnostic que les cancers diagnostiqués par la clinique. Les caractéristiques des cancers dépistés dans le cadre du programme organisé apparaissent très proches des caractéristiques des cancers dépistés de manière individuelle.

**Tableau 5 – Caractéristiques anatomopathologiques selon le mode de découverte**

	Diagnostic clinique (%) N = 961	Dépistage organisé (%) N = 148	Dépistage individuel (%) N = 595
<b>Taille médiane [IIQ] (mm)</b>	18 [12–25]	12 [8–18]	12 [8–17]
<b>pT</b>			
pT1	57,7	84,2	86,9
pT2	31,6	14,3	11,5
pT3	4,7	1,5	1,4
pT4	6,0	0	0,2
<b>pN</b>			
pN0	59,4	73,8	78,2
≥ pN1	40,6	26,2	21,8
<b>pTNM</b>			
Stade I	40,4	69,0	70,2
Stade II	50,5	29,5	28,3
Stade III	9,1	1,5	1,5
<b>Grade SBR</b>			
I	18,6	41,8	39,7
II	45,1	46,7	42,9
III	36,3	11,5	17,4

**III.3.3.2 Prise en charge diagnostique****Diagnostic radiologique**

Une mammographie a été réalisée chez 98% des patientes. Le résultat de la mammographie, interprété selon la classification *Bi-Rads*, était « normal » (lésion bénigne : ACR 2 ou probablement bénigne : ACR 3) chez 6,2% des patientes, « suspect » (lésion indéterminée ou suspecte nécessitant une investigation histologique, ACR 4) chez 58,5%, et « pathologique » (lésion évocatrice d'un cancer, ACR 5) chez 35,3%. Dans le Tableau 6 nous présentons la répartition des images mammographiques (classification Bi-Rads) selon le mode de découverte.

**Tableau 6 – Résultat de la mammographie selon le mode de découverte**

	Total (N)	ACR 2 ou 3 (%)	ACR 4 (%)	ACR 5 (%)
Diagnostic clinique	892	7,7	55,3	37,1
Dépistage individuel	136	2,1	57,8	44,1
Dépistage organisé	574	5,3	54,9	29,8

Une échographie du sein a été pratiquée chez 85% des femmes. L'échographie était moins fréquemment réalisée chez les femmes âgées de 70 ans ou plus que chez les femmes plus jeunes (OR = 0,4 [0,3-0,6]). L'échographie était plus souvent pratiquée en cas de cancer de stade pTNM I (89%) ou II (86%) qu'en cas de stade III (75%). Elle était presque toujours pratiquée en cas de mammographie normale (99%) et souvent pratiquée en cas de mammographie suspecte (85,8%) ou pathologique (86,8%). La fréquence de réalisation d'une échographie du sein variait de 60,5% à 95,4% selon le département.

Le résultat de l'échographie était « normal » chez 4,5% des patientes. Le principal facteur associé au risque d'obtenir un résultat « faux négatif » à l'échographie était le résultat de la mammographie : l'échographie était normale dans 22,7% des cas où la mammographie était normale, dans 3,6% des cas de mammographie suspecte et 0,8% des cas de mammographie pathologique. Le pourcentage de faux négatifs à l'échographie variait significativement selon le département (de 0,8% à 8,6%).

Une IRM du sein a été pratiquée chez 6% des patientes, rarement chez les patientes de 70 ans ou plus (2%). Une IRM était réalisée chez 7,8% des patientes ayant une mammographie normale, chez 7,9% ayant une mammographie suspecte et chez 4,1% en cas de mammographie pathologique. L'IRM du sein était plus fréquente lorsque la tumeur était de petite taille (7,2% des tumeurs de moins de 20 mm contre 4,4% des tumeurs de plus de 20 mm). La fréquence de réalisation d'une IRM du sein variait de 0% à 19,6% selon le département de résidence.

Un autre examen d'imagerie que les trois précédents avait été pratiqué chez 4,4% des patientes, il s'agissait le plus souvent d'une tomodensitométrie (TDM) ou d'une lymphoscintigraphie mammaire.

La première imagerie du sein était une mammographie chez 98,5% des femmes et une échographie du sein chez 1,5%.

### ***Diagnostic anatomopathologique***

Au moins un prélèvement anatomopathologique (cytologie ou biopsie) pré-chirurgical a été réalisé chez 60,9% des patientes. Les prélèvements anatomopathologiques préopératoires étaient significativement moins fréquents chez les patientes de 70 ans ou plus (OR = 0,7 [0,6-0,9]) que chez les patientes plus jeunes.

La réalisation d'un prélèvement histo/cytologique préthérapeutique était plus fréquente lorsque la prise en charge initiale avait lieu au CHU (OR = 3,1 [2,0-4,6]), en CRLCC (OR = 2,9 [2,1-4,1]), en CAC (OR = 1,4 [1,1-1,9]), plutôt qu'en structure privée (OR = 1) ou en CH (OR = 0,7 [0,5-0,9]).

Une cytoponction seule de la tumeur a été pratiquée chez 19,3% des patientes, et associée à une biopsie chez 5,3%. La fréquence de réalisation de la cytoponction variait de 1,6% à 53,7% selon le département. Les prélèvements cytologiques étaient plus fréquents après une mammographie normale (37,7%), qu'après une mammographie suspecte (21,9%) ou pathologique (26,9%). Une cytoponction était plus rare lorsque le cancer était découvert lors d'un DI (20,4%) que par un diagnostic clinique (27,6%) ou par le DO (27,7%).

Le résultat de la cytoponction était négatif chez 17,4% des patientes, non contributif chez 23,7% et aboutissait à un diagnostic de malignité chez 58,9%.

Une biopsie de la tumeur a été réalisée chez 36,8% des patientes. La fréquence de réalisation d'une biopsie variait de 21,3 à 61,5% selon le département. Il s'agissait le plus souvent d'une microbiopsie (88,2%), devant une macrobiopsie (7,9%) ou une biopsie chirurgicale (3,9%). La microbiopsie était stéréotaxique dans 43,6% des cas ainsi que la macrobiopsie dans 26,5%.

Le Tableau 7 indique la répartition de la technique utilisée selon le résultat de la mammographie (classification Bi-Rads).

**Tableau 7 – Fréquence des prélèvements cyto/histologiques selon l'image mammographique**

	Total (N)	Cytologie (%)	Microbiopsie (%)	Macrobiopsie (%)	Biopsie chirurgicale (%)
ACR 2 ou 3	106	37,7	33,0	0	1,9
ACR 4	991	21,9	39,8	2,9	1,0
ACR 5	598	26,9	32,1	3,7	2,0

La réalisation d'un prélèvement anatomopathologique préopératoire n'apparaissait pas significativement plus fréquente en cas d'ACR 4 ou 5 que d'ACR égal à 2 ou 3 ( $p = 0,29$  ; test du chi-2 de tendance). Une biopsie était cependant significativement plus fréquente en cas d'ACR 4 ou 5 que d'ACR 2 ou 3 ( $p = 0,004$  ; test du chi-2).

Le résultat de la biopsie de la tumeur, détaillé dans le Tableau 8 en fonction de la technique utilisée, était en faveur de la malignité dans 95,2% des cas, était « faux négatif » chez 2,8% des patientes et non contributif chez 1,9%.

**Tableau 8 – Résultat de la biopsie selon la technique utilisée**

	Total (N)	Malin (%)	Non malin (%)	Non contributif (%)
Microbiopsie	655	95,1	2,9	2,0
Macrobiopsie	59	96,6	3,4	0
Biopsie chirurgicale	29	96,6	3,4	0

***Nombre de prélèvements anatomopathologiques***

Un seul prélèvement a été pratiqué chez 54,7% des patientes, et deux prélèvements ou plus chez 6,5%. La réalisation de deux prélèvements ou plus était plus fréquente chez les femmes âgées de moins de 50 ans, en cas de stade élevé, lorsque le diagnostic était porté dans un contexte de dépistage individuel et était plus fréquente en cas de prise en charge en CHU qu'en établissement privé (OR 2,5 [1,4-4,3]).

### 2.1.1. Bilan d'extension à distance

Les examens réalisés lors du bilan d'extension étaient le plus souvent une radiographie thoracique (83,1%), une échographie abdominale (82,7%), une scintigraphie osseuse (72,2%) et un dosage du CA15-3 (72,1%). Nous détaillons ci-dessous la fréquence de réalisation de chaque examen avant et après le début du traitement, en fonction de la nature de la chirurgie réalisée.

**Tableau 9 – Fréquence des bilans d'extension avant et après le début du traitement**

	Mastectomie radicale		Chirurgie conservatrice	
	Avant (%) <sup>1</sup>	Après (%) <sup>1</sup>	Avant (%) <sup>1</sup>	Après (%) <sup>1</sup>
Radiographie thorax	38,6	42,2	27,6	48,7
Echographie abdominale	28,5	51,3	14,9	60,1
Scintigraphie os	11,2	61,0	5,8	59,5
CA15-3	31,6	39,1	15,5	45,3
Scanner thoraco-abdominal	3,3	7,8	0,8	6,7
Scanner thorax seul	0,3	2,8	0,3	1,2
Scanner abdominal seul	0,5	2,8	0,4	2,6
Radiographie os	0,5	4,3	0,9	5,9
Autre bilan	19,4	19,9	8,1	23,5

<sup>1</sup> Moment du bilan d'extension par rapport au début du traitement

✓ **Synthèse**

*Le cancer du sein était découvert dans le contexte du dépistage organisé chez moins de 9% des patientes, d'un dépistage individuel chez 35,5% et après un diagnostic clinique chez 56%.*

*Une échographie du sein était réalisée chez 85% des patientes et une IRM du sein chez 6%.*

*Un prélèvement anatomopathologique préopératoire (histologique ou cytologique) a été pratiqué chez 60,9% des patientes. Deux prélèvements ou plus ont été pratiqués chez 6,5%.*

### **III.3.3.3 Prise en charge thérapeutique**

Presque toutes les patientes (sauf six) ont reçu un traitement. La prise en charge thérapeutique comprenait presque toujours une chirurgie (98%), une chimiothérapie pour 43,3%, une radiothérapie du sein pour 77,2% et une hormonothérapie pour 76,2%.

## **2.1.2. Stratégie thérapeutique**

### **Chirurgie**

La chirurgie définitive était une chirurgie conservatrice chez 69% des patientes et une mastectomie radicale chez 31%. La fréquence de la chirurgie conservatrice variait entre 67,5% et 87,5% selon le département.

Un curage ganglionnaire a été réalisé chez 95,2% des patientes opérées. Il s'agissait le plus souvent d'un curage axillaire (81,1%). La technique du ganglion axillaire sentinelle (GAS) a été utilisée dans 30% des cas.

Dans le Tableau 10 nous détaillons la nature du traitement chirurgical selon la taille de la lésion et le stade pTNM.

**Tableau 10 – Traitement chirurgical selon la taille et le stade pTNM**

	Total	Chirurgie conservatrice	Mastectomie radicale
	N	(%)	(%)
<b>Taille (mm)</b>		14 [9-20]	28 [18-40]
<b>pT</b>			
pT I	815	91,6	8,4
pT II	611	59,0	41,0
pT III	94	26,4	73,6
pT IV	94	36,1	63,9
<b>pN</b>			
pN0	1040	87,0	13,0
≥ pN1	499	66,0	34,0

### **Chimiothérapie**

La chimiothérapie était néoadjuvante pour 3,7% des patientes, adjuvante pour 38,4% et était délivrée à la fois avant et après la chirurgie à 1% des patientes. Dans le Tableau 11 nous détaillons la fréquence et le moment de la chimiothérapie selon le pT et le pN.

**Tableau 11 – Traitement par chimiothérapie (CHT) selon le pT et le pN**

	Total (N)	Néoadjuvante (%)	Adjuvante (%)	Avant et après la chirurgie (%)
<b>pT</b>				
pT1	1093	0,1	33,9	0
pT2	361	0,5	60,1	0
pT3	53	0	75,5	0
pT4	66	1,5	28,8	0
<b>pN</b>				
pN0	1041	0,3	26,5	0
pN ≥ 1	499	0,6	74,7	0,2

**Radiothérapie du sein**

Une radiothérapie adjuvante a été délivrée à 81,9% des patientes et une radiothérapie néoadjuvante à 0,6%. Le Tableau 12 présente la répartition du traitement par radiothérapie selon le stade pTNM.

**Tableau 12 – Traitement par radiothérapie (RT) selon le stade pTNM et le type de chirurgie**

	Total N	Radiothérapie adjuvante (%)
<b>Stade I</b>	<b>815</b>	
Chirurgie conservatrice		86,0
Mastectomie radicale		2,1
<b>Stade II</b>	<b>611</b>	
Chirurgie conservatrice		67,8
Mastectomie radicale		19,5
<b>Stade III</b>	<b>94</b>	
Chirurgie conservatrice		29,8
Mastectomie radicale		56,4

**Hormonothérapie**

Parmi les patientes qui ont reçu un traitement par hormonothérapie, 67,6% ont reçu du tamoxifène et 49% une antiaromatase.

**Nature du premier traitement**

Le premier traitement était la chirurgie chez 96,8% des patientes, la chimiothérapie chez 3% et l'hormonothérapie chez 0,2%.

#### **III.3.3.4 Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

La prise en charge de 72,1% des patientes a fait l'objet d'une RCP. L'organisation d'une RCP était significativement moins fréquente pour les patientes âgées de 70 ans ou plus au moment du diagnostic (OR = 0,7 [0,5-0,8]) que pour les patientes âgées de moins de 70 ans. L'existence d'une RCP était significativement associée à la structure de la première prise en charge thérapeutique : au moins une RCP avait lieu pour 96% des patientes prises en charge en CHU, pour 96% en CAC, pour 85,3% en CH, pour 83,2% en CRLCC et pour 54,6% en établissement privé.

La fréquence des RCP variait significativement, entre 35,3% et 94,1%, selon le département de résidence. Les réunions de concertation pluridisciplinaires étaient le plus souvent réalisées après la chirurgie : une RCP avait lieu avant la biopsie pour 1,5% des patientes, avant le début du traitement pour 13,2% et après la chirurgie pour 57,4%. La présentation du dossier en RCP avant le début du traitement était observée pour 49% des patientes prises en charge en CAC, pour 9% en CH, 11% au CHU, 4,4% en CRLCC et 3,8% en structure privée.

#### **III.3.3.5 Inclusion dans un essai thérapeutique**

Un peu moins de 6% des patientes ont été incluses dans un essai thérapeutique. La fréquence de l'inclusion dans un protocole d'essai était inversement liée à l'âge : 9,2% des moins de 50 ans, 6,1% des 50-69 ans et 2,2% des 70 ans ou plus. L'inclusion dans un protocole était en outre plus fréquente lorsque la prise en charge thérapeutique était initiée en CRLC (26,5%), en CAC (11,5%), ou au CHU (8,5%), plutôt qu'en CH (3,8%) ou en structure privée (2%).

#### **III.3.3.6 Lieu de prise en charge thérapeutique**

Le lieu du premier traitement était le plus souvent un établissement de santé privé (51,1%), devant un CAC (14,7%), un CRLC (13,7%), un CH (11,4%) ou un CHU (9,2%). Cependant la place des différentes structures dans la prise en charge thérapeutique était caractérisée par de fortes variations géographiques. Ainsi la place des CHU variait de 0 à 26,5% selon le département, des CH de 2,4 à 24,7%, des CRLC de 0 à 52%, des CAC de 0 à 38% et des établissements de santé privés de 35 à 90%.

L'âge médian au diagnostic des patientes prises en charge en CH (62,7 ans) était significativement plus élevé que celui des patientes prises en charge dans un autre type de structure (58,9 ans).

**Tableau 13 – Structures de prise en charge thérapeutique**

	<i>N</i>	CH	CHU	CRLCC	CAC	Structure privée
Chirurgie	1763	11,2	9,3	13,7	14,4	51,4
Radiothérapie	1541	5,4	6,6	18,0	27,8	42,2
Chimiothérapie	808	14,6	10,2	15,6	26,4	33,2

✓ **Synthèse**

*La quasi-totalité des patientes (98%) a reçu un traitement chirurgical, le plus souvent conservateur (69%).*

*La prise en charge thérapeutique comprenait également une chimiothérapie pour 44% des patientes, une radiothérapie adjuvante pour 84% et une hormonothérapie pour 76%.*

*La prise en charge de 73% des patientes a fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La présentation du dossier en RCP dépendait fortement de la structure de prise en charge.*

*La prise en charge thérapeutique avait le plus souvent lieu en structure privée.*

*Les modalités de prise en charge thérapeutique variaient selon la structure de prise en charge et selon le département.*

### III.3.4 Délai de première prise en charge thérapeutique

#### III.3.4.1 Description

Le délai de prise en charge thérapeutique a pu être calculé pour 85% des patientes. Une description synthétique des délais de première prise en charge thérapeutique est présentée dans le Tableau 14.

Le traitement a débuté moins de 35 jours après le diagnostic radiologique chez 50% des patientes. Chez 25% des patientes, ce délai était inférieur à 23 jours ou supérieur à 54 jours.

Le tableau décrit le délai dans les sous groupes avec / sans diagnostic anatomopathologique préopératoire. Le délai médian avant le début du premier traitement était plus grand de 6 jours en cas de diagnostic anatomopathologique préopératoire.

Lorsqu'un prélèvement anatomopathologique préthérapeutique était réalisé, la date du prélèvement était la même que celle de l'examen radiologique chez 31% des patientes. Cependant ce pourcentage variait en fonction du mode de découverte du cancer : il était plus fréquent en cas de diagnostic clinique (33,8%), qu'en cas de dépistage individuel (27%) ou de dépistage organisé (25%).

Le délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique était inférieur à 12 jours chez 50% des patientes et supérieur à 30 jours chez 25%. Chez une patiente sur deux, le traitement débutait moins de 23 jours après le diagnostic anatomopathologique.

**Tableau 14 - Délais médians (intervalles interquartiles) de première prise en charge thérapeutique**

			N <sup>a</sup>	Délai médian [25%-75%]
Délai	entre :	et :		
	Diagnostic radiologique	Premier traitement	860	37 [25-58]
En cas de prélèvement anatomopathologique préopératoire	Diagnostic radiologique	Diagnostic anatomopathologique	891	12 [0-30]
	Diagnostic anatomopathologique	Premier traitement	988	23 [9-37]
En l'absence de prélèvement anatomopathologique préopératoire	Diagnostic radiologique	Premier traitement	550	31 [19-49]
<b>Ensemble des patientes</b>	<b>Diagnostic radiologique</b>	<b>Premier traitement</b>	<b>1417</b>	<b>35 [23-54]</b>

<sup>a</sup> Nombre de patientes concernées et dont les dates de prise en charge étaient connues

Le Tableau 15 présente une description détaillée du délai de prise en charge en fonction des caractéristiques des patientes, du cancer ou de la prise en charge. Les colonnes de gauche présentent les effectifs des groupes et les délais médians (l'intervalle interquartile). Les colonnes de droite indiquent la proportion de patientes dont le délai était inférieur à 1 mois, compris entre 1 et 2 mois, ou supérieur à 2 mois.

Ces résultats descriptifs montrent que le délai médian de prise en charge était plus élevé chez les patientes âgées de 50 ans ou plus que chez les patientes plus jeunes. Les patientes qui avaient des tumeurs de petite taille (moins de 10 mm ou moins de 20 mm) rencontraient également des délais de prise en charge plus longs.

Parmi les caractéristiques de la prise en charge, nous observons que la présentation du cas en réunion de concertation pluridisciplinaire avant le début du traitement était associée à une augmentation de 15 jours du délai médian.

Le fait de pratiquer un prélèvement anatomopathologique préopératoire sur la tumeur se traduisait par une augmentation de 6 jours du délai médian, et de 10 jours dans le cas de deux prélèvements ou plus.

Les résultats montrent également que la découverte du cancer dans le cadre du dépistage individuel, ou, surtout, du dépistage organisé, était associée à une augmentation du délai de prise en charge thérapeutique : lorsque le diagnostic était clinique, le traitement d'un cancer sur deux débutait dans les 33 jours suivant le diagnostic radiologique, alors que le délai médian était 36 jours en cas de dépistage individuel et 48 jours en cas de dépistage organisé. En cas de dépistage organisé le traitement débutait plus de deux mois après le diagnostic chez plus du tiers des patientes.

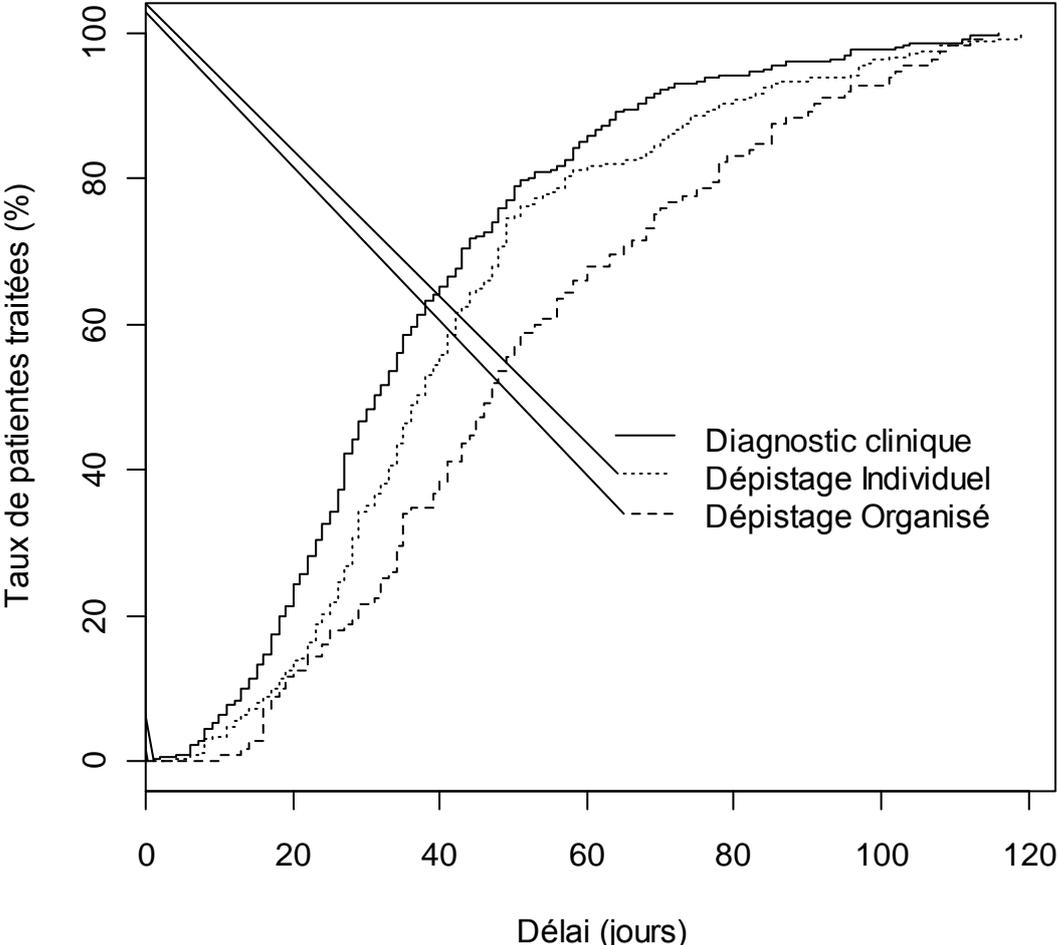
En outre le délai médian de prise en charge était plus élevé lorsque celle-ci avait lieu en centre anticancéreux que dans une autre structure.

**Tableau 15 – Description du délai entre le diagnostic radiologique et le premier traitement**

	Nombre de patientes	Délai Médian (IIQ)	< 1 mois (%)	1 – 2 mois (%)	> 2 mois (%)
<b>Age (ans)</b>					
< 50	429	31 [21-48]	46,5	36,2	17,2
50 – 69	853	36 [23-56]	37,1	40,1	22,8
≥ 70	430	37 [25-59]	38,5	36,8	24,6
<b>Mode de découverte</b>					
Diagnostic clinique	892	33 [21-50]	44,0	36,7	19,3
Dépistage organisé	136	48 [32-71]	21,5	43,1	35,4
Dépistage individuel	574	36 [25-55]	37,2	40,1	22,7
<b>Taille tumeur (mm)</b>					
< 10	386	42 [27-68]	30,5	38,4	31,1
10 – 20	664	35 [22-51]	40,0	41,6	18,3
> 20	600	31 [21-48]	46,8	35,5	17,7
<b>pT</b>					
pT 1	1093	36 [24-54]	37,2	41,1	21,7
pT 2	361	29 [19-45]	51,5	31,5	17,0
pT 3	53	29 [20-43]	54,8	33,3	11,9
pT 4	66	40 [20-48]	36,6	46,3	17,1
<b>pN</b>					
N0	1040	35 [23-53]	38,1	40,7	21,3
≥ N1	499	31 [20-49]	47,0	36,1	16,9
<b>Stade (pTNM)</b>					
I	815	37 [24-55]	35,3	42,0	22,7
II	611	31 [21-48]	47,9	35,1	16,9
III	94	30 [19-48]	48,6	36,1	15,3
<b>RCP avant début traitement</b>					
Non	1500	34 [22-49]	44,8	38,7	16,4
Oui	213	59 [35-90]	36,7	39,0	24,3
<b>Prélèvement préopératoire</b>					
0	673	31 [19-48]	48,4	35,3	16,3
1	925	37 [25-57]	34,7	41,5	23,8
2 ou plus	103	41 [27-74]	29,0	33,0	38,0
<b>Premier traitement</b>					
Chirurgie conservatrice	1282	35 [22-53]	39,6	39,5	20,9
Mastectomie	336	35 [22-58]	40,4	34,6	24,9
iothérapie	51	33 [26-43]	38,3	48,9	12,8
<b>Lieu du premier traitement</b>					
CH	189	34 [22-55]	45,3	37,2	17,4
CHU	153	36 [24-50]	34,8	44,9	20,3
CRLCC	227	35 [25-48]	34,2	48,2	17,6
CAC	244	58 [39-85]	12,6	38,3	49,1
Etablissement privé	850	30 [19-47]	49,3	35,0	15,7

La Figure 1 représente, en utilisant la méthode de Kaplan-Meier, la proportion de patientes dont le traitement a débuté, au cours du temps, en fonction du mode de découverte de la lésion. La position des trois courbes montre que, à chaque instant, la probabilité que le traitement soit initié est plus élevée lorsque la lésion a été diagnostiquée à la suite de signes cliniques plutôt qu'à la suite d'un dépistage, en particulier d'un dépistage organisé.

**Figure 1 – Représentation graphique du taux de patientes traitées au cours du temps en fonction du mode de découverte**



Lorsqu'un diagnostic anatomopathologique préopératoire avait été pratiqué nous avons distingué les délais intermédiaires :

- ✓ entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique,
- ✓ entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement.

Les caractéristiques du délai de réalisation du prélèvement anatomopathologique à l'origine du diagnostic sont décrites dans le Tableau 16.

Le délai médian de réalisation du diagnostic anatomopathologique préopératoire chez les patientes âgées de moins de 50 ans était presque la moitié du délai médian observé chez les patientes de 50 ans ou plus.

Le délai médian variait du simple au double entre les cancers découverts par diagnostic clinique et les cancers découvertes par le dépistage organisé. Chez plus du tiers des patientes, le délai de réalisation du diagnostic anatomopathologique était supérieur à 1 mois lorsque le cancer était découvert dans le cadre du programme de dépistage organisé.

La présentation du cancer en réunion de concertation pluridisciplinaire avant la biopsie s'accompagnait d'une augmentation importante du délai de réalisation du diagnostic anatomopathologique (+ 28 jours).

Le délai médian du diagnostic anatomopathologique préopératoire variait fortement selon la structure de réalisation du prélèvement : de 1 jour au CHU, à 34 jours en CAC. Il variait également entre les départements de résidence : de 9 jours à 42 jours.

**Tableau 16 – Description du délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique**

	Nombre de patientes	Délai Médian (IIQ)	< 15 jours (%)	15 j – 1 mois (%)	> 1 mois (%)
<b>Age (ans)</b>					
< 50	271	7 [0-24]	61,2	19,9	18,9
50 – 69	527	13 [1-30]	51,3	21,4	27,2
≥ 70	227	12 [1-34]	50,0	18,9	31,1
<b>Mode de découverte</b>					
Diagnostic clinique	543	9 [0-27]	56,8	19,7	23,5
Dépistage organisé	88	19 [6-42]	43,2	21,0	35,8
Dépistage individuel	343	13 [1-31]	50,7	22,0	27,3
<b>Taille tumeur (mm)</b>					
< 10	236	13 [0-34]	52,2	17,9	22,9
10 – 20	405	12 [1-31]	51,1	22,0	26,9
> 20	324	10 [0-26]	57,8	21,1	21,1
<b>Stade (pTNM)</b>					
I	482	14 [1-34]	48,9	20,9	30,2
II	343	9 [0-24]	60,5	20,3	19,3
III	50	14 [3-30]	56,4	17,9	25,6
<b>RCP avant la biopsie</b>					
Non	1092	11 [1-29]	40,5	25,0	34,5
Oui	26	39 [25-44]	21,1	5,3	73,7
<b>Lieu du diagnostic anapath.</b>					
CH	51	10 [0-20]	63,4	23,4	12,2
CHU	68	1 [0-10]	78,4	9,8	11,8
CRLCC	108	10 [0-24]	58,5	20,2	21,3
CAC	80	34 [16-46]	18,6	25,7	55,7
Privé	441	5 [0-16]	71,7	15,8	12,6

Le délai intermédiaire entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement est décrit dans le Tableau 17.

Après le diagnostic anatomopathologique, le délai de mise en œuvre du traitement augmentait avec l'âge de la patiente. Les tumeurs de moins de 10 mm étaient prises en charge moins rapidement que les lésions de plus grand diamètre.

La présentation du cas en réunion de concertation pluridisciplinaire avant le début du traitement s'accompagnait d'une augmentation de 14 jours du délai médian. Le délai médian était plus élevé de 5 jours lorsque le premier traitement était une mastectomie plutôt qu'une chirurgie conservatrice.

Le lieu de prise en charge thérapeutique montrait une influence importante sur le délai de prise en charge : délai plus long en CAC, au CHU et en CRLC qu'en CH ou en structure privée.

**Tableau 17 – Description du délai entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement**

	Nombre de patientes	Délai Médian (IIQ)	< 15 jours (%)	15 j – 1 mois (%)	> 1 mois (%)
<b>Age (ans)</b>					
< 50	280	21 [10-33]	33,1	35,9	31,0
50 – 69	549	24 [8-39]	32,9	28,2	38,9
≥ 70	204	25 [10-42]	34,1	27,3	38,5
<b>Mode de découverte</b>					
Signes cliniques	543	21 [9-35]	30,7	29,5	39,8
Dépistage organisé	88	24 [11-42]	35,1	30,7	34,2
Dépistage individuel	343	25 [11-37]	30,3	30,0	39,7
<b>Taille tumeur (mm)</b>					
< 10	236	27 [13-42]	27,5	26,6	45,9
10 – 20	405	22 [6-33]	37,8	31,1	31,1
> 20	324	21 [9-35]	31,1	33,4	33,4
<b>Stade (pTNM)</b>					
I	482	22 [6-35]	36,3	28,8	34,9
II	343	22 [8-33]	31,8	36,2	32,1
III	50	22 [10-40]	34,0	34,0	32,0
<b>RCP avant le traitement</b>					
Non	873	22 [7-34]	35,4	32,0	32,6
Oui	152	36 [18-61]	18,1	23,2	58,7
<b>Premier traitement</b>					
Chirurgie conservatrice	716	22 [7-35]	35,7	30,0	34,2
Mastectomie	217	27 [14-43]	24,4	31,8	43,8
Chimiothérapie	51	22 [14-34]	33,3	66,7	0
<b>Lieu du traitement</b>					
CH	87	21 [6-33]	35,6	36,8	27,6
CHU	119	32 [16-43]	25,4	24,4	51,3
CRLCC	175	27 [15-39]	23,4	34,3	42,3
CAC	151	34 [18-49]	20,5	20,5	58,9
Privé	449	18 [0-29]	42,5	33,4	24,1

✓ **Synthèse**

*Le délai médian de prise en charge thérapeutique après le diagnostic radiologique était 35 jours. Chez 40 % des patientes, le délai entre le diagnostic radiologique et le début du traitement était inférieur à 1 mois.*

*Lorsqu'un prélèvement anatomopathologique préopératoire avait lieu, le délai médian entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique était 10 jours et le délai médian entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement était 23 jours.*

*La réalisation d'un diagnostic anatomopathologique préopératoire et la présentation du dossier en RCP avant le début du traitement se traduisaient par une augmentation du délai de prise en charge.*

*La description du délai de prise en charge montre d'importantes variations selon la structure de prise en charge.*

### **III.3.5 Les déterminants des délais de prise en charge**

Nous avons utilisé des analyses multivariées pour identifier les variables qui influençaient les délais de prise en charge de manière indépendante. L'intérêt des analyses multivariées est de permettre un ajustement sur les variables susceptibles d'intervenir comme facteurs de confusion dans la relation entre deux variables.

Dans un premier temps, nous avons recherché les déterminants du délai global de prise en charge thérapeutique : entre la date du diagnostic radiologique et la date du début du premier traitement.

Dans un second temps, lorsqu'un diagnostic anatomopathologique préthérapeutique avait eu lieu, nous avons recherché les déterminants des délais intermédiaires : entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique préopératoire, entre le diagnostic anatomopathologique préopératoire et le début du traitement.

Les tableaux présentent de manière juxtaposée les résultats bivariés (sans ajustement) et les résultats multivariés (avec ajustement), ce qui permet d'estimer l'effet de la prise en compte des facteurs de confusion.

#### **III.3.5.1 Déterminants du délai global de première prise en charge thérapeutique**

Les résultats du modèle que nous avons retenu sont présentés dans le Tableau 18. sous forme d'odds ratio ajustés ( $OR_a$ , colonnes de droite), juxtaposés aux résultats des analyses non ajustées ( $OR$ , colonnes de gauche). Les résultats significatifs au seuil de 5% correspondent aux odds ratio dont l'intervalle de confiance exclut la valeur « 1 » et sont indiqués par des caractères gras. Les *p value* correspondant aux  $OR_a$  sont également indiquées. L'OR était supérieur à 1 lorsque la modalité de la variable étudiée était associée à un allongement du délai.

La lecture du tableau montre que le délai de prise en charge thérapeutique était significativement influencé par :

- L'âge au diagnostic : les patientes âgées de moins de 50 ans étaient prises en charge plus rapidement et les patientes âgées de plus de 70 ans moins rapidement que les patientes âgées de 50 à 69 ans,
- L'existence d'une pathologie lourde concomitante au cancer du sein était associée à un allongement du délai avant le début du traitement,

- La taille de la tumeur : les patientes qui avaient des tumeurs de diamètre inférieur à 10 mm rencontraient des délais de prise en charge significativement plus longs que les patientes qui avaient des tumeurs de diamètre supérieur à 10 mm, toutes choses égales par ailleurs.
- Le mode de découverte du cancer : le traitement des cancers diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage débutait plus tardivement que le traitement des cancers diagnostiqués par la clinique,
- La réalisation d'une IRM du sein entraînait un allongement significatif du délai de prise en charge thérapeutique,
- La présentation du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire avant le début du traitement allongeait significativement le délai de prise en charge,
- La réalisation de prélèvements anatomopathologiques préopératoires augmentait le délai de prise en charge, surtout en cas de réalisation de deux prélèvements ou plus,
- Le lieu du premier traitement influençait significativement le délai de prise en charge : le délai était significativement plus long en CRLC, en CHU, et surtout en CAC qu'en structure privée.
- Le modèle était ajusté sur le département de résidence de la patiente : celui-ci influençait significativement le délai de prise en charge.

Pour vérifier la robustesse des résultats obtenus, nous avons réalisé des analyses de sensibilité (non présentées ici) en prenant en compte un ajustement sur le stade TNM (T, N et TNM clinique ou anatomopathologique) plutôt que sur la taille de la tumeur, et en menant des analyses en sous-groupes (stade précoce, stade avancé). Nous avons retrouvé les mêmes résultats.

Nous avons ensuite mené la même analyse en utilisant un modèle de Cox à risques proportionnels dont les résultats sont présentés dans le Tableau 31 en Annexe. Nous avons retrouvé sensiblement les mêmes résultats.

Afin de distinguer l'influence des deux formes de dépistage (individuel et organisé), nous avons mené la même analyse dans le sous-groupe des départements ayant un programme de dépistage organisé depuis une année antérieure à l'année 2003. Les résultats sont présentés dans le Tableau 19. Ils rejoignent sensiblement les résultats du Tableau 18. L'augmentation du délai de prise en charge constatée lorsque le cancer est découvert par le dépistage apparaît plus importante lorsqu'il s'agit du dépistage organisé que lorsqu'il s'agit du dépistage individuel.

**Tableau 18 – Recherche des variables influençant le délai de prise en charge**

	N	OR <sup>(2)</sup>	[IC 95%]	OR <sub>a</sub> <sup>(3)</sup>	[IC 95%]	P <sup>(3)</sup>
Age au diagnostic						
< 50 ans	429	<b>0,69</b>	<b>[0,55-0,87]</b>	<b>0,62</b>	<b>[0,48-0,80]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
50 – 69 ans <sup>1</sup>	853	1	-	1	-	
> 70 ans	430	1,03	[0,81-1,30]	<b>1,36</b>	<b>[1,03-1,79]</b>	
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	1493	1		1		<b>0,0017</b>
Oui	205	<b>1,47</b>	<b>[1,09-1,98]</b>	<b>1,74</b>	<b>[1,23-2,47]</b>	
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	1621	1		1		0,213
Oui	84	<b>1,70</b>	<b>[1,09-2,64]</b>	1,37	[0,83-2,25]	
Taille de la tumeur						
< 1 cm	386	<b>1,66</b>	<b>[1,29-2,12]</b>	<b>1,66</b>	<b>[1,29-2,18]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
1 – 2 cm	664	1	-	1	-	
> 2 cm	600	0,79	[0,63-0,98]	0,81	[0,60-1,04]	
Motif de la mammographie						
Diagnostic clinique <sup>1</sup>	892	1		1		<b>0,0004</b>
Dépistage (individuel ou organisé)	710	<b>1,56</b>	<b>[1,28-1,89]</b>	<b>1,52</b>	<b>[1,21-1,90]</b>	
Réalisation d'une IRM du sein						
Non <sup>1</sup>	1552			1		<b>&lt; 0,0001</b>
Oui	105	<b>1,98</b>	<b>[1,35-2,90]</b>	<b>2,49</b>	<b>[1,61-3,87]</b>	
Nombre de prélèvements histo./cyto.						
0 <sup>1</sup>	673	1		1		<b>&lt; 0,0001</b>
1	925	<b>1,70</b>	<b>[1,40-2,07]</b>	<b>2,00</b>	<b>[1,56-2,56]</b>	
≥ 2	103	<b>2,59</b>	<b>[1,71-3,93]</b>	<b>3,23</b>	<b>[1,94-5,39]</b>	
RCP avant le début du traitement						
Non <sup>1</sup>	1500	1		1		<b>&lt; 0,0001</b>
Oui	213	<b>4,19</b>	<b>[3,10-5,65]</b>	<b>1,81</b>	<b>[1,24-2,64]</b>	
Structure du premier traitement						
CH	189	1,17	[0,85-1,60]	1,33	[0,93-1,90]	<b>&lt; 0,0001</b>
CHU	153	<b>1,67</b>	<b>[1,17-2,33]</b>	<b>1,61</b>	<b>[1,08-2,40]</b>	
CRLCC	227	<b>1,60</b>	<b>[1,20-2,14]</b>	<b>1,61</b>	<b>[1,09-1,38]</b>	
CAC	244	<b>5,91</b>	<b>[4,42-7,90]</b>	<b>4,38</b>	<b>[2,95-6,51]</b>	
Privé <sup>1</sup>	850	1		1	-	
Département de résidence			p < 0,0001		-	<b>&lt; 0,0001</b>

Régressions logistiques multinomiales bivariées<sup>(2)</sup> et multivariées<sup>(3)</sup> pour variable dépendante qualitative ordonnée (< 1 mois, 1-2 mois, > 2 mois),  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité choisie comme référence

**Tableau 19 – Variables influençant le délai de prise en charge dans le sous-groupe des départements avec un programme de dépistage organisé antérieur à 2003**

	N	OR <sup>2</sup>	[IC 95%]	OR <sub>a</sub> <sup>3</sup>	[IC 95%]	p
Age au diagnostic						
< 50 ans	275	0,74	[0,56-0,99]	0,73	[0,51-1,03]	<b>0,0028</b>
50 – 69 ans <sup>1</sup>	515	1	-	1	-	
> 70 ans	244	1,22	[0,89-1,65]	1,54	[1,07-2,22]	
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	921	1		1		<b>&lt; 0,0001</b>
Oui	102	2,54	[1,64-3,93]	2,80	[1,69-4,65]	
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	978	1		1		0,239
Oui	53	1,70	[0,97-2,98]	1,34	[0,72-2,50]	
Taille de la tumeur						
< 1 cm	229	1,68	[1,24-2,29]	1,75	[1,23-2,51]	<b>0,0011</b>
1 – 2 cm	424	1	-	1	-	
> 2 cm	332	0,81	[0,61-1,07]	0,77	[0,55-1,07]	
Motif de la mammographie						
Diagnostic clinique <sup>1</sup>	538	1	1	1	-	<b>&lt; 0,0001</b>
Dépistage organisé	128	2,73	[1,89-3,95]	2,72	[1,78-3,42]	
Dépistage individuel	304	1,55	[1,17-2,05]	1,45	[1,06-2,00]	
Réalisation IRM du sein						
Non <sup>1</sup>	910			1		0,0002
Oui	75	2,19	[1,39-3,46]	2,65	[1,58-4,45]	
Nb. de prélèvements cyto/histo.						
0 <sup>1</sup>	347	1		1		<b>0,0089</b>
1	591	1,37	[1,05-1,79]	1,48	[1,09-2,01]	
≥ 2	85	1,84	[1,14-2,96]	1,92	[1,08-3,41]	
RCP avant le début du traitement						
Non <sup>1</sup>	916	1		1		<b>&lt; 0,0001</b>
Oui	118	4,54	[3,05-6,75]	2,45	[1,49-4,03]	
Structure 1 <sup>er</sup> prélèvement						
CH	81	1,10	[0,69-1,74]	0,93	[0,54-1,59]	<b>&lt; 0,0001</b>
CHU	97	1,31	[0,86-1,99]	1,06	[0,66-1,70]	
CRLCC	139	1,93	[2,85-5,81]	1,64	[1,07-2,53]	
CAC	151	4,07	[1,31-2,84]	3,93	[2,53-6,11]	
Structure privée <sup>1</sup>	531	1	-	1	-	

Régressions logistiques multinomiales bivariées<sup>(2)</sup> et multivariées<sup>(3)</sup> pour variable dépendante qualitative ordonnée (< 1 mois, 1-2 mois, > 2 mois),  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité choisie comme référence

### ***III.3.5.2 Déterminants du délai de prise en charge thérapeutique en cas de diagnostic anatomopathologique préopératoire***

Nous avons étudié les déterminants du délai de prise en charge dans le sous groupe des patientes ayant bénéficié d'un diagnostic anatomopathologique préopératoire. (Tableau 32 en Annexe), et sont sensiblement identiques aux résultats décrits dans le paragraphe précédent.

La seule différence observée était que, chez ces patientes, le délai de prise en charge apparaissait significativement plus long lorsque le premier traitement était réalisé en CHU ou en CRLCC.

Nous avons ensuite recherché les déterminants des délais intermédiaires avant et après le diagnostic anatomopathologique préthérapeutique.

#### ***Déterminants du délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique***

Les résultats présentés dans le Tableau 20 montrent que les variables qui influençaient significativement le délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique étaient :

- Les circonstances de découverte du cancer : la découverte dans un contexte de dépistage (organisé ou individuel) retardait le diagnostic anatomopathologique,
- La présentation du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire avant la biopsie retardait le diagnostic anatomopathologique,
- Le délai de prise en charge thérapeutique variait significativement selon le lieu de réalisation du diagnostic anatomopathologique : les délais étaient plus longs en centre anticancéreux ou en centre de lutte contre le cancer que dans les autres structures,
- Le département de résidence influençait le délai de manière indépendante.

Les résultats de la même analyse menée avec un modèle de Cox retrouvait les mêmes résultats (Tableau 33 en Annexe).

**Tableau 20 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique**

	N	OR <sup>2</sup>	[IC 95%]	OR <sub>a</sub> <sup>3</sup>	[IC 95%]	p
Age au diagnostic						
< 50 ans	271	0,66	[0,48-0,90]	0,88	[0,57-1,43]	0,245
50 – 69 ans <sup>1</sup>	527	1	-	1	-	
> 70 ans	227	1,11	[0,80-1,53]	1,43	[0,92-2,29]	
Taille tumeur						
≤ 1 cm	236	1,02	[0,74-1,43]	0,88	[0,56-1,38]	0,934
1 < ≤ 2 cm <sup>1</sup>	405	1	-	1	-	
> 2 cm	324	0,76	[0,56-1,03]	0,99	[0,64-1,53]	
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	894	1		1		0,911
Oui	125	1,05	[0,71-1,56]	0,97	[0,55-1,71]	
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	972	1		1		0,131
Oui	48	1,57	[0,86-2,86]	1,91	[0,84-4,37]	
Motif de la mammographie						
Diagnostic clinique <sup>1</sup>	543	<b>1</b>		<b>1</b>		<b>0,0002</b>
Dépistage	431	<b>1,36</b>	<b>[1,05-1,76]</b>	<b>1,72</b>	<b>[1,15-2,58]</b>	
RCP avant la biopsie						
Non <sup>1</sup>	1003	<b>1</b>		<b>1</b>		<b>0,0014</b>
Oui	22	<b>8,16</b>	<b>[2,60-25,6]</b>	<b>2,77</b>	<b>[0,61-12,5]</b>	
Premier examen anapath. positif						
Biopsie tumeur <sup>1</sup>	566	<b>1</b>		<b>1</b>		<b>&lt; 0,0001</b>
Cytoponction	240	<b>0,38</b>	<b>[0,26-0,56]</b>	<b>0,33</b>	<b>[0,21-0,52]</b>	
Lieu diagnostic anatomopathologiq.						
CH	51	1,36	[0,71-2,61]	1,60	[0,70-3,70]	<b>&lt; 0,0001</b>
CHU	68	0,72	[0,36-1,45]	1,43	[0,61-3,36]	
CRLCC	108	<b>1,82</b>	<b>[1,16-2,87]</b>	<b>3,01</b>	<b>[1,59-5,72]</b>	
CAC	80	<b>9,49</b>	<b>[5,69-15,9]</b>	<b>5,42</b>	<b>[2,40-12,2]</b>	
Privé <sup>1</sup>	441	1	-	1	-	
Département de résidence			<b>&lt; 0,0001</b>			<b>0,0015</b>

Régressions logistiques multinomiales bivariées<sup>(2)</sup> et multivariées<sup>(3)</sup> pour variable dépendante qualitative ordonnée (< 15 jours, 15 – 30 jours, > 30 jours),  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité prise comme référence

### ***Déterminants du délai entre le diagnostic anatomopathologique préopératoire et le premier traitement***

Les résultats présentés dans le Tableau 21 montrent que les variables qui influençaient significativement le délai entre le diagnostic anatomopathologique préthérapeutique et le début du traitement étaient :

- L'existence d'une pathologie lourde concomitante au cancer du sein allongeait ce délai,
- La taille de la lésion : le traitement débutait moins rapidement lorsque le diamètre de la lésion était inférieur à 10 mm,
- La réalisation d'une IRM du sein retardait le début du traitement,
- La présentation du dossier en RCP avant le début du traitement était associée à un allongement important du délai de prise en charge thérapeutique,
- Le délai de prise en charge thérapeutique variait significativement selon le lieu de prise en charge : les délais étaient plus longs en centre anticancéreux, en centre de lutte contre le cancer, en centre hospitalier universitaire qu'en centre hospitalier général ou en structure privée.
- Le département de résidence influençait significativement ce délai.

Après ajustement sur les facteurs de confusion, les circonstances de découvertes du cancer ne montraient pas d'influence significative sur le délai de prise en charge thérapeutique à partir du diagnostic anatomopathologique.

La même analyse réalisée avec un modèle de Cox (Tableau 34 en Annexe) retrouvait sensiblement les mêmes résultats. L'âge inférieur à 50 ans devenait significativement associé à une réduction du délai de prise en charge alors que cette relation était à la limite de la significativité avec la régression logistique multinomiale. La prise en charge en CRLCC n'était plus significativement associée à un allongement du délai de prise en charge.

**Tableau 21 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement**

	N	OR <sup>2</sup>	[IC 95%]	OR <sub>a</sub> <sup>3</sup>	[IC 95%]	p
Age au diagnostic						
< 50 ans	271	0,84	[0,64-1,09]	0,69	[0,48-1,00]	0,076
50 – 69 ans <sup>1</sup>	527	1	-	1	-	
> 70 ans	227	0,99	[0,72-1,30]	1,11	[0,73-1,68]	
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	894	1	-	1	-	0,041
Oui	125	1,37	[0,94-2,00]	1,70	[1,01-2,83]	
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	972	1	-	1	-	0,094
Oui	48	1,67	[0,95-2,94]	1,86	[0,89-2,89]	
Taille tumeur (mm)						
≤ 10	236	1,75	[1,28-2,37]	1,72	[1,15-2,58]	0,007
10 < ≤ 20 <sup>1</sup>	405	1	-	1	-	
> 20	324	1,18	[0,90-1,54]	1,13	[0,79-1,61]	
Motif de la mammographie						
Suite signe clinique <sup>1</sup>	543	1	-	1	-	0,106
Dépistage	431	1,25	[0,99-1,58]	1,30	[0,95-1,80]	
RCP avant le traitement						
Non <sup>1</sup>	873	1	-	1	-	< 0,0001
Oui	152	2,88	[2,02-4,10]	2,39	[1,33-4,30]	
IRM du sein						
Non <sup>1</sup>	920	1	-	1	-	0,007
Oui	77	2,00	[1,28-3,11]	2,08	[1,14-3,81]	
Nature 1 <sup>er</sup> examen anapath. positif						
Biopsie tumeur <sup>1</sup>	566	1	-	1	-	0,184
Cytoponction	240	0,71	[0,53-0,94]	0,77	[0,52-1,12]	
Lieu du premier traitement						
CH	87	1,27	[0,84-1,92]	0,92	[0,53-1,51]	< 0,0001
CHU	119	2,88	[1,95-4,24]	2,54	[1,50-4,28]	
CRLCC	175	2,29	[1,66-3,17]	2,09	[1,28-3,43]	
CAC	151	3,92	[2,72-5,65]	4,42	[2,29-8,53]	
Privé <sup>1</sup>	449	1	-	1	-	
Département de résidence			< 0,0001			< 0,0001

Régressions logistiques multinomiales bivariées<sup>(2)</sup> et multivariées<sup>(3)</sup> pour variable dépendante qualitative ordonnée (< 15 jours, 15 – 30 jours, > 30 jours),  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité prise comme référence

✓ **Synthèse**

*Les facteurs pronostiques indépendants du délai de prise en charge étaient :*

- *L'âge au diagnostic,*
- *La taille de la lésion,*
- *Le mode découverte du cancer,*
- *L'existence concomitante d'une pathologie lourde,*
- *La réalisation d'une IRM du sein,*
- *La réalisation d'un ou plusieurs prélèvement(s) anatomopathologique(s) préthérapeutique(s),*
- *La présentation du dossier en RCP avant le début du traitement,*
- *Le lieu de prise en charge thérapeutique,*
- *Le département de résidence.*

*En cas de prélèvement cyto/histologique préthérapeutique, l'allongement du délai de prise en charge observée pour les cancers diagnostiqués par le dépistage n'apparaissait que pour le premier délai intermédiaire (entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique préthérapeutique).*

### III.3.6 Délais des traitements adjuvants

#### III.3.6.1 Délais de radiothérapie adjuvante

Une radiothérapie adjuvante a été délivrée à 82% des patientes. Le délai médian entre la chirurgie définitive et le début de la radiothérapie était 55 jours, en l'absence de chimiothérapie adjuvante. En cas de chimiothérapie adjuvante ce délai atteignait 6 mois.

**Tableau 22 – Délai de radiothérapie adjuvante après chirurgie**

Stratégie thérapeutique adjuvante	N	Délai (jours)	
		Médiane	[Intervalle interquartile]
Radiothérapie seule	661	55	[42-72]
Radiothérapie + chimiothérapie	459	180	[151-201]

Le Tableau 23 décrit le délai entre la chirurgie définitive et le début de la de radiothérapie adjuvante du sein, chez des sous-groupes de patientes ne recevant pas de chimiothérapie.

Le tableau montre surtout d'importantes variations du délai selon la structure de prise en charge.

Le délai médian variait fortement selon le département (de 35 jours à 75 jours).

**Tableau 23 – Délai de radiothérapie adjuvante en l'absence de chimiothérapie**

	Nombre de patientes	Délai médian [IIQ]	% délai < 8 semaines
<b>Age (ans)</b>			
< 50	81	59 [46-77]	50,6
50 – 69	387	55 [42-70]	57,3
≥ 70	193	55 [40-72]	57,8
<b>Taille de la tumeur (mm)</b>			
< 10	224	57 [43-73]	51,1
10 - 20	337	53 [41-73]	60,2
> 20	96	58 [45-67]	55,8
<b>pT (mm)</b>			
T1	586	55 [42-73]	56,8
T2	53	59 [47-67]	50,9
T3	1	28 [28-28]	100
T4	10	58 [43-68]	60,0
<b>pN</b>			
0	583	55 [41-70]	58,2
≥ 1	54	65 [46-77]	41,5
<b>RCP après chirurgie</b>			
0	259	52 [40-67]	61,2
≥ 1	402	56 [43-74]	53,6
<b>Hormonothérapie</b>			
Non	100	58 [41-78]	54,0
Oui	559	55 [42-70]	56,9
<b>Lieu de la radiothérapie</b>			
CH	34	75 [58-88]	26,5
CHU	42	71 [56-81]	28,6
CRLCC	114	46 [35-62]	66,4
CAC	176	60 [46-72]	62,4
Structure privée	267	53 [42-70]	49,4

Le Tableau 24 présente les résultats de régressions logistiques simples recherchant les variables explicatives d'un délai supérieur à deux mois entre la chirurgie définitive et le début de la radiothérapie. Les résultats montrent que le principal facteur prédictif indépendant d'un délai supérieur à un mois était l'existence d'un envahissement ganglionnaire.

Les résultats mettent également en évidence de fortes disparités du délai de début de la radiothérapie selon les départements et les structures de prise en charge. Le modèle multivarié retient davantage les disparités géographiques aux disparités attendant à la structure de prise en charge.

**Tableau 24 – Variables influençant le délai de radiothérapie adjuvante en l’absence de chimiothérapie**

	OR <sup>(2)</sup>		OR <sub>a</sub> <sup>(3)</sup>		<i>p</i>
<b>Age (ans)</b>					
< 50	1,31	[0,81-2,11]	1,24	[0,69-2,23]	<i>0,491</i>
50 – 69 <sup>1</sup>	1		1		
≥ 70	0,98	[0,69-1,39]	0,82	[0,52-1,27]	
<b>Taille de la tumeur (mm)</b>					
< 10	1,45	[1,03-2,04]	1,55	[1,03-2,33]	<i>0,068</i>
10 - 20 <sup>1</sup>	1		1		
> 20	1,20	[0,76-1,90]	1,71	[0,97-3,02]	
<b>pN</b>					
0 <sup>1</sup>	1				<i>0,009</i>
≥ 1	1,97	[1,11-3,48]	2,64	[1,34-5,20]	
<b>RCP après la chirurgie</b>					
Non <sup>1</sup>	1				<i>0,321</i>
Oui	1,37	[0,99-1,88]	1,27	[0,82-1,97]	
<b>Lieu de la radiothérapie</b>					
CH	4,61	[2,07-10,3]	1,24	[0,44-3,53]	<i>0,843</i>
CHU	4,15	[2,03-10,5]	1,13	[0,38-3,41]	
CRLCC	0,84	[0,53-1,34]	1,17	[0,62-2,22]	
CAC	1,70	[1,15-2,50]	1,44	[0,81-2,57]	
Privé <sup>1</sup>	1	-	1	-	
<b>Département</b>	<i>p &lt; 0,0001</i>				<i>&lt; 0,0001</i>

Régressions logistiques bivariées<sup>(2)</sup> et multivariées<sup>(3)</sup>,  $\alpha = 5\%$  ; <sup>(1)</sup> modalité de référence

### III.3.6.2 Délais de chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante a été délivrée à 38,4% des patientes. Le délai médian entre la chirurgie définitive et le début de la chimiothérapie était 38 jours.

**Tableau 25 – Délai de chimiothérapie adjuvante après la première chirurgie**

	N	Délai (jours)	
		Médiane	[Intervalle interquartile]
Chimiothérapie adjuvante	762	38	[30-51]

Le Tableau 1 décrit le délai médian avant le début de la chimiothérapie dans plusieurs sous-groupes de patientes. Le délai médian variait fortement (de 31 à 45 jours) selon le département.

**Tableau 26 – Délai de chimiothérapie adjuvante après chirurgie**

	Nombre de patientes	Délai Médian [IIQ]	% délai < 4 semaines
<b>Age (ans)</b>			
< 50	277	37 [29-49]	27,0
50 – 69	334	40 [31-52]	23,7
≥ 70	45	41 [31-53]	22,2
<b>Taille (mm)</b>			
< 10	61	49 [39-65]	10,0
10 – 20	251	39 [30-51]	24,9
> 20	345	37 [29-48]	27,6
<b>pT (mm)</b>			
T1	370	40 [31-52]	23,3
T2	217	37 [29-49]	26,4
T3	40	33 [30-46]	26,3
T4	19	31 [24-41]	42,1
<b>pN</b>			
0	276	40 [31-52]	23,0
≥ 1	373	38 [29-50]	25,3
<b>RCP après chirurgie</b>			
Non	240	38 [29-49]	26,2
Oui	417	39 [30-52]	24,3
<b>Hormonothérapie</b>			
Oui	196	37 [29-51]	26,3
Non	460	39 [30-51]	24,4
<b>Lieu de la chimiothérapie</b>			
CH	90	44 [32-62]	19,1
CHU	71	36 [27-49]	32,9
CRLCC	92	39 [32-48]	28,3
CAC	168	38 [31-52]	22,7
Privé <sup>1</sup>	231	37 [29-50]	18,5

✓ **Synthèse**

- *Le délai médian entre la chirurgie définitive et le début de la radiothérapie était 55 jours chez les patientes ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante, et 180 jours chez les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante avant la radiothérapie. Le délai avant le début de la radiothérapie était caractérisé par de fortes variations géographiques.*
- *Le délai médian entre la chirurgie définitive et le début de la chimiothérapie était 38 jours.*

## **IV. DISCUSSION**

## IV.1 Principaux résultats

A notre connaissance cette étude est la première étude des délais de prise en charge du cancer du sein en population générale en France.

Cette étude montre, sur un échantillon représentatif de la population française, que le délai médian de prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein après le diagnostic radiologique était 35 jours, en France, en 2003. Le délai de prise en charge des cancers du sein atteignait l'objectif recommandé d'un délai inférieur à un mois chez 40% des patientes. Ce délai dépassait deux mois chez 22% des femmes.

La recherche des déterminants du délai de prise en charge montrait que le délai était plus élevé chez les patientes plus âgées ou en cas de lésion de diamètre inférieur à 10 mm. Le mode de découverte du cancer influençait également le délai de prise en charge. Les modalités de la prise en charge déterminaient fortement le délai, en particulier, l'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaire avant le début du traitement, la réalisation de prélèvements histologiques ou cytologiques préthérapeutiques ainsi que la réalisation d'une IRM mammaire étaient associés à une augmentation du délai avant le début du traitement.

Chez 56,6% des patientes recevant un traitement adjuvant par radiothérapie non précédé d'une chimiothérapie, la radiothérapie débutait moins de huit semaines après la chirurgie définitive. Le délai avant le début de la radiothérapie était marqué par de fortes disparités géographiques et entre les structures de prise en charge. Chez 25% des patientes recevant une chimiothérapie adjuvante le traitement débutait moins d'un mois après la chirurgie définitive.

#### **IV.1.1 Le délai global de prise en charge thérapeutique : recommandations et comparaisons internationales**

En 2002, l'ANAES recommandait que le délai entre le diagnostic radiologique et le début du traitement soit inférieur à 4 semaines [43]. L'ANAES s'appuyait sur les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) et de la *British Association of Surgical Oncology* (BASO) qui préconisaient que ce délai soit inférieur à 4 semaines pour plus de 90% des patientes. Cet objectif n'est atteint que chez 40% des patientes dans notre étude. Nous n'avons pas retrouvé d'élément de référence parmi les résultats des études antérieures menées en France. Dans une étude menée par l'assurance-maladie sur les pratiques de prise en charge de 9 477 patientes atteintes de cancer du sein infiltrant de petite taille en 2005 en France, les auteurs décrivaient un délai inférieur à 4 semaines chez 75,8% des patientes. En réalité, le délai mesuré dans cette étude était l'intervalle de temps entre le diagnostic radiologique et la première consultation spécialisée avec un chirurgien ou un oncologue. Dans notre étude la date de début du traitement était la date du premier geste thérapeutique (date du premier geste chirurgical ou du début de la chimiothérapie). Nous ne disposons pas de la date de première consultation spécialisée.

Les comparaisons internationales doivent être interprétées avec prudence, d'une part en raison de l'hétérogénéité des définitions du délai de prise en charge utilisées dans les études, d'autre part en raison des spécificités liées à la diversité des modes de financement ou de l'organisation des services [2]. En Suède, en Angleterre et au Canada, où le mécanisme de financement de type Beveridge (universel à base fiscale) limite l'accès à un certain nombre de procédures, l'intérêt particulier pour les délais d'attente s'est traduit par la diffusion d'objectifs de réduction des temps d'attente en cancérologie [2]. La Suède puis l'Angleterre ont, les premiers, mis en place une politique de réduction des délais de prise en charge au cours des années 1990 en garantissant un délai d'attente maximum (*maximum waiting-time guarantee*) [67]. Cependant la Suède a abandonné cette expérience dès 1996, après quatre ans d'application. En Angleterre, une étude rétrospective de données hospitalières a analysé les délais de prise en charge de patients ayant un diagnostic de cancer en 1997. Cette étude montrait que le délai médian du premier traitement d'une patiente adressée par son médecin généraliste pour cancer du sein était 35 jours pour l'ensemble des patientes et 27 jours si la patiente avait été adressée en urgence [68]. En Ecosse, Robertson et al. ont étudié les délais de prise en charge de 1358 patientes sélectionnées sur une base de population en Ecosse pour les années 1997 et 1998. Le délai moyen entre la première consultation et le premier traitement était 42 jours [38]. A partir de 1999, le gouvernement britannique a garanti par une circulaire un délai maximum de deux

semaines pour l'accès à une consultation spécialisée de toute femme adressée en urgence par son médecin généraliste pour suspicion de cancer du sein. Une étude des délais de prise en charge de 5 750 patientes atteintes de cancers du sein dans le sud est de l'Angleterre entre juin 1997 et décembre 2000 a évalué l'impact de cette mesure [69]. Les résultats de cette étude ont montré une réduction importante du délai d'admission en consultation spécialisée. Mais cette amélioration était compensée par une détérioration du délai d'aval, entre la consultation spécialisée et le début du traitement. Cette détérioration était attribuée par les auteurs à un engorgement des structures de soins qui ont dû faire face à un afflux croissant de patientes, sans augmentation des ressources disponibles. Une augmentation du délai d'admission en consultation spécialisée des patientes non adressées en urgence a en outre été observée [70, 71]. Cette mesure a également soulevé des débats autour du pouvoir discriminant du médecin généraliste à distinguer les patientes relevant d'une prise en charge en urgence [70]. Ces constats ont finalement incité le gouvernement à fixer un objectif pour le délai global entre le diagnostic et le début du traitement. Un délai cible de un mois a été proposé et aurait été atteint pour plus de 90% des patientes depuis 2005 [72].

Au Québec, l'étude de Mayo et al. portant sur la prise en charge de 28 100 femmes opérées d'un cancer du sein entre 1992 et 1998, calculait le délai entre la première procédure diagnostique (une mammographie pour 77% des patientes) et le début du traitement. Le délai médian était 42 jours (IIQ = [24-72]) en 1998 et avait augmenté de 13 jours par rapport à 1992 [34]. Rayson et al. ont étudié le délai entre le diagnostic radiologique ou le diagnostic clinique et le début du premier traitement adjuvant chez 364 patientes traitées pour un cancer du sein invasif au Canada en 1998 et 2000. Les délais intermédiaires étaient aussi calculés, en particulier le délai de réalisation de la biopsie et le délai de prise en charge chirurgicale. Le délai médian entre le diagnostic et la biopsie était 13 jours (IIQ = 7-28) et le délai médian entre la biopsie et la chirurgie 19 jours (IIQ = 13-26) [73]. En Italie, Ponti et al. ont étudié le délai de prise en charge des cancers diagnostiqués par dépistage en 2004. Le délai entre la date du dépistage et la date de la chirurgie était inférieur à 60 jours chez 54% des patientes, et supérieur à 3 mois chez 20% [74]. Les délais les plus courts que nous avons retrouvés dans la littérature sont décrits par l'étude de Arndt et al. concernant la prise en charge de 380 femmes en 1997 dans l'état de Saarland au sud-ouest de l'Allemagne. Dans cette étude, le délai médian de prise en charge médicale était 15 jours et 73% des patientes recevaient un traitement moins de un mois après la première consultation [26].

Ces résultats témoignent d'une disparité géographique des délais de prise en charge. Cette disparité résulte à la fois de problèmes d'accessibilité des soins qui se posent différemment selon les pays, mais aussi d'une variabilité géographique des modalités de la prise en charge du cancer du sein.

#### **IV.1.2 Les déterminants des délais de prise en charge**

Nos résultats montrent que les patientes atteintes de cancers de petite taille (diamètre inférieur à 10 mm) rencontraient des délais de prise en charge plus longs que les patientes atteintes de cancers plus évolués. L'influence de la sévérité du stade, et surtout la présentation clinique du cancer, sur le délai de prise en charge médicale est décrite dans plusieurs études internationales. L'étude danoise de Azfelius et al. montrait, pour cette raison, que les patientes qui rencontraient de longs délais de prise en charge médicale avaient un meilleur pronostic [27]. Plusieurs auteurs suggèrent que les décisions et les actions médicales sont influencées, à chaque étape de la prise en charge, par l'évaluation de la sévérité de la maladie : le médecin identifierait les tumeurs les plus agressives, accélérant l'entrée de ces patientes dans le parcours de soins [27, 34, 38, 68, 75]. En Allemagne, Arndt et al. mettaient en évidence une relation en forme de « U » entre le délai de prise en charge et le stade du cancer, les cancers les plus avancés prédominant à la fois parmi les délais de prise en charge les plus courts et parmi les délais les plus longs. Les auteurs émettaient l'hypothèse de l'intervention de deux mécanismes : d'une part les cancers les plus avancés ont plus de chances d'être pris en charge rapidement, d'autre part certains cancers de diagnostic difficile, à l'origine de faux négatifs lors du bilan initial, ne sont diagnostiqués qu'après une certaine évolution de la maladie [26].

Dans notre étude l'âge élevé apparaissait être un facteur de risque indépendant de délai de prise en charge thérapeutique plus élevé. L'influence de l'âge sur le délai de prise en charge ne semble pas attribuable à une différence de stade au diagnostic ou à une différence des modalités de prise en charge puisqu'elle persistait après ajustement sur ces variables. Ce résultat est en outre concordant avec les résultats d'autres études. [73]. Certaines études suggèrent que les femmes plus âgées ne bénéficient pas toujours d'une prise en charge optimale et l'on peut se demander si l'allongement des délais de prise en charge observé est un argument en faveur de cette hypothèse [76].

Nous avons mis en évidence un allongement du délai de prise en charge lorsque le cancer était diagnostiqué dans le cadre du dépistage organisé. En cas de diagnostic anatomopathologique préopératoire, l'analyse des délais intermédiaires avant et après le prélèvement montrait que l'influence du mode de découverte ne s'exerçait que sur le premier délai. Dans l'étude de Robertson et al. de la prise en charge de cancers du sein diagnostiqués en Ecosse en 1997 et 1998, la découverte du cancer dans le cadre du dépistage organisé était, au contraire, associée à une réduction du délai de prise en charge [38]. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'allongement observé dans notre étude du délai de prise en charge des cancers diagnostiqués par le dépistage, en particulier par le dépistage organisé. En France, les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé sont soumises à une double lecture. Jusqu'en 2001, le résultat de la deuxième lecture était nécessaire avant de décider de la poursuite ou non des procédures diagnostiques, quel que soit le résultat de la première lecture. Des études européennes ont en effet montré que la deuxième lecture permettait de détecter 10 à 15% de cancers supplémentaires [77, 78]. Depuis 2002, le résultat de la première lecture suffit, s'il est suspect ( $ACR \geq 4$ ), sans attendre le résultat de la seconde lecture, à programmer la poursuite des investigations. Avant cette modification du cahier des charges, le délai moyen entre le dépistage et son résultat était de 14 jours, et le délai médian de prise en charge thérapeutique après le dépistage était 2 mois [79]. Dans notre étude, les cancers étant diagnostiqués en 2003, cette évolution du cahier des charges n'était pas systématiquement appliquée dans tous les départements. Par exemple, en Loire-Atlantique, l'application du nouveau cahier des charges n'a été effective qu'à partir du 2 janvier 2003, et dans la Somme à partir de juillet 2003. Une autre explication possible de l'augmentation des délais de prise en charge dans le contexte du dépistage organisé est celle de la proportion de cancers dont seul le résultat de la deuxième lecture était considéré suspect. Cependant, ce pourcentage de cancers « rattrapés par la deuxième lecture » est habituellement inférieur à 15%. Une troisième hypothèse est formulée par l'ANAES en 2002 : « le dépistage radiologique du cancer du sein favorise la détection de lésions à un stade infraclinique, plus difficiles à identifier et à traiter que les lésions « palpables » classiques. La petite taille et l'ambiguïté des anomalies peuvent être à l'origine d'erreurs à tous les niveaux d'action : interprétation radiologique... » [43]. Le diagnostic plus difficile des lésions de stade précoce peut se traduire par un allongement du délai de prise en charge et cet effet peut être suffisamment important pour que l'ajustement dans un modèle multivarié sur la taille ou le stade ne suffise pas à éliminer un rôle de facteur de confusion. Cependant, cette hypothèse ne nous semble pas suffisante pour expliquer les résultats observés puisqu'ils persistaient lors d'analyses en sous-groupes (en particulier dans le sous-groupe des tumeurs de diamètre inférieur à 10 mm, résultats non présentés ici). D'autres facteurs peuvent intervenir. En France une étude

récente a montré une association entre le mode de découverte du cancer du sein et le statut socio-économique des patientes [80]. Or le comportement des patientes varie selon leur niveau socio-économique. Un âge jeune, un niveau d'éducation élevé et le fait de travailler à temps plein sont des facteurs de risque de délai plus élevé entre la première consultation et le début du traitement [26].

Nos résultats mettent également en évidence une influence du nombre de procédures diagnostiques sur le délai, en particulier du nombre de prélèvements cyto/histologiques. Ce phénomène est décrit dans plusieurs études. Au Québec, Mayo et al. mettaient en relation l'augmentation du délai de prise en charge observée à la fin des années 1990 et la multiplication des examens diagnostiques disponibles, se demandant même si le bénéfice de l'apparition de nouvelles techniques diagnostiques compensait l'allongement du délai du traitement [34]. En 2002 l'ANAES s'appuyait sur les recommandations de la BASO pour préconiser la connaissance préthérapeutique du diagnostic histologique pour au moins 70% de l'ensemble des lésions et pour au moins 60% des lésions infracliniques, et recommandait que les indications des prélèvements percutanés soient discutées en RCP. Dans notre étude 60,9% des patientes ont bénéficié d'un diagnostic histologique et/ou cytologique préthérapeutique et une RCP a été organisée pour seulement 1,5% des patientes avant la réalisation de la biopsie.

#### **IV.1.3 Les délais des traitements adjuvants**

En 2002, l'ANAES recommandait le début de la radiothérapie adjuvante moins de huit semaines après l'intervention chirurgicale lorsque la radiothérapie n'était pas précédée par une chimiothérapie. Un délai inférieur à huit semaines était observé chez 56,6% des patientes recevant une radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie dans notre étude. Dans l'étude menée par l'assurance-maladie sur les pratiques de prise en charge des cancers du sein infiltrants de petite taille en 2005, le délai de radiothérapie adjuvante était inférieur à huit semaines chez 53,4% des patientes [81]. Nos résultats montrent que le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est soumis à d'importantes variations géographiques. Ce résultat est retrouvé dans d'autres études. Une étude des délais de radiothérapie des cancers diagnostiqués entre 1992 et 2001 dans le Sud Est de l'Angleterre montrait une forte hétérogénéité géographique du délai, même après ajustement sur les facteurs de confusion. Cette étude montrait également un allongement du délai au cours de la période étudiée [82]. En dehors des complications postopératoires le principal déterminant du délai entre la chirurgie et la radiothérapie semble être l'accessibilité de ce traitement [46].

Au niveau international, le problème de l'accessibilité à un traitement par radiothérapie a fait l'objet d'un nombre important de travaux au cours des dernières années [46, 72, 82-85].

L'ANAES recommande le début de la chimiothérapie dans les 30 jours postopératoires [57]. Nos résultats montrent que la chimiothérapie adjuvante débutait moins de 30 jours après la chirurgie définitive chez 31,3% des patientes. Dans l'étude de l'assurance-maladie des pratiques de prise en charge du cancer du sein en 2005, la chimiothérapie débutait moins de quatre semaines après la chirurgie chez 22,8% des patientes mais l'étude ne précise pas si la date de chirurgie utilisée était la date du premier acte opératoire ou de la chirurgie définitive. L'étude de Latache et al. de la prise en charge des 148 patientes opérées d'un cancer du sein au CLCC de Nancy en 2001, décrivait un délai moyen de 34 jours entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie [28]. Dans notre étude le délai médian était 36 jours, et le délai moyen 40 jours.

## **IV.2 Avantages et limites de l'étude**

Cette étude présente plusieurs avantages méthodologiques importants. Les études des registres du cancer du réseau Francim sont réalisées à partir d'échantillons tirés au sort en population générale. Les études menées en population générale évitent les biais de sélection rencontrés dans les études de séries hospitalières. Le nombre de départements ayant participé à l'étude est relativement élevé (représentant 12% de la population française), ce qui renforce la représentativité de la population source et permet d'étudier l'hétérogénéité géographique des pratiques. L'échantillonnage aléatoire permet en outre d'utiliser les outils statistiques en toute rigueur.

Les données des registres du cancer font l'objet d'un processus de validation rigoureux qui garantit leur exhaustivité et leur qualité. Le développement et l'amélioration des données provenant des registres du cancer en population s'est révélée un outil très utile en Europe et aux Etats-Unis pour évaluer l'impact de politiques sanitaires [15]. Dans cette étude, le codage centralisé de l'ensemble des données anatomopathologiques est également un atout méthodologique, car il permet d'éviter la variabilité intercodeur liée à la part de subjectivité du codage souvent décrite par les anatomopathologistes.

Les repères choisis pour calculer les délais de prise en charge varient entre les études internationales. La première date retenue est, selon les études, la date d'apparition des symptômes, la date de la première consultation en rapport avec le cancer du sein chez le

médecin généraliste, la date de première consultation spécialisée, la date de première mammographie ou du premier examen radiologique. La date que nous avons retenue et appelée « date du diagnostic radiologique » était la date du premier examen radiologique dont le résultat était suspect et devait conduire à poursuivre les investigations ( $ACR \geq 4$  pour la mammographie). Ce choix ne permettait pas d'étudier le délai lié à la patiente (*patient delay*) mais nous paraissait un repère plus fiable pour étudier le délai de prise en charge médicale (*provider delay*) que la date d'apparition des symptômes (risque de biais de mémoire) ou la date de première mammographie, indépendamment de son résultat.

La concordance de deux modélisations statistiques différentes pour identifier les déterminants des délais permettait de conforter la robustesse des résultats obtenus. La régression logistique multinomiale permet de calculer des odds ratio pour des modalités jugées « pertinentes », tenant compte par exemple des objectifs fixés par les recommandations pour la pratique. Mais les résultats du modèle peuvent être influencés par ce découpage arbitraire d'un point de vue statistique. Les modèles de Cox ont spécifiquement été élaborés pour analyser les données s'intéressant à la survenue d'un événement au cours du temps.

Parmi les limites de l'étude, la principale limite concernant les délais est que les dates de prise en charge n'ont pas été retrouvées pour l'ensemble des patientes et que le taux de données manquantes lors du calcul des délais avoisinait 15%. Ce taux de données manquantes peut être à l'origine d'une mésestimation des résultats. Cependant nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les caractéristiques des patientes dont les dates étaient manquantes et les caractéristiques des patientes dont les dates étaient connues. Les données manquantes ne devraient donc pas être à l'origine d'un biais de sélection.

Une autre limite provient de la difficulté qui a parfois été rencontrée pour identifier les circonstances de découverte du cancer, en particulier, lorsque l'information n'était pas explicitement mentionnée dans le dossier médical, pour distinguer les cancers découverts à l'occasion du dépistage individuel et les cancers découverts par le dépistage organisé. Le choix du classement de certains cancers diagnostiqués à l'occasion « d'un dépistage systématique » a parfois été soumis à la subjectivité de l'enquêteur.

Enfin, les processus de validation des données des registres du cancer garantissent la qualité de données obtenues en population générale mais imposent un délai minimum de trois années avant de permettre l'exploitation statistique des données. Les résultats présentés dans ce travail concernent la prise en charge de patientes dont le cancer a été

diagnostiqué en 2003 et ne sont peut-être pas représentatifs de la situation actuelle. Cette remarque prend tout son sens en oncologie, où les procédures diagnostiques et thérapeutiques sont en constante évolution.

### **IV.3 L'évolution des pratiques : quel impact sur le délai ?**

#### **IV.3.1 L'évolution des délais de prise en charge**

De nombreuses études internationales ont décrit un allongement des délais d'accès au traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein au cours des dernières années [72, 82, 84-86]. Au Québec, l'étude de Mayo et al. portant sur les délais de prise en charge chirurgicale des femmes atteintes de cancer du sein entre 1992 et 1998 a montré une augmentation de 13 jours du délai médian de prise en charge au cours de la période étudiée (de 29 jours en 1992 à 42 jours en 1998) [34]. Une étude des délais de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein en Nouvelle Ecosse (Canada) portant sur deux cohortes : 1999-2000 et 2003-2004 a mis en évidence un allongement de 12 jours, entre les deux périodes, du délai entre le diagnostic et le premier traitement adjuvant. Le délai entre le diagnostic et la chirurgie avait augmenté de 5 jours [87].

La première hypothèse avancée pour expliquer l'allongement des délais de prise en charge est épidémiologique : l'augmentation constante de l'incidence du cancer du sein au cours des vingt dernières années, combinée au vieillissement démographique, s'est traduite par une augmentation importante de l'effectif des patientes à prendre en charge. L'amplification des besoins de soins que cela a généré n'a pas été compensée par l'évolution des capacités techniques et humaines des structures de soins.

Les progrès des moyens diagnostiques et thérapeutiques se traduisent en outre par une augmentation des méthodes et technologies disponibles, qui, en augmentant l'offre, favorise mécaniquement une augmentation des besoins de soins. L'augmentation de la complexité des traitements entraîne également un allongement des délais si elle n'est pas suivie par une amélioration de l'organisation de l'offre de soins [72].

L'influence de l'organisation, du volume d'activité, de la multidisciplinarité et du niveau de spécialisation des structures de soins sur la qualité de la prise en charge est démontrée par plusieurs études [88-96]. La prise en charge du cancer du sein par des équipes spécialisées semble associée à une amélioration significative de la survie [96, 97]. Ces observations ont entraîné une évolution du cadre réglementaire et des recommandations de prise en charge

des cancers en France. La présentation des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire est devenue une obligation légale [98, 99]. Les recommandations pour la pratique préconisent la discussion des stratégies diagnostique et thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire, ainsi que la réalisation systématique d'un diagnostic histologique préopératoire devant une image radiologique suspecte ou évocatrice de malignité. Notre étude montre que ces éléments de qualité de la prise en charge déterminent fortement le délai avant le début du traitement. L'application des recommandations devrait donc se traduire par un allongement du délai de prise en charge en l'absence d'une réorganisation des soins pour compenser ce phénomène. Dans le même sens nos résultats montraient que la prise en charge en structure spécialisée, où les pratiques apparaissaient davantage conformes aux recommandations, s'accompagnait de délais plus élevés.

#### **IV.3.2 La réorganisation du système de soins en oncologie**

Avant le Plan Cancer 2003-2007, l'organisation des soins en oncologie était définie par la Circulaire du 24 mars 1998 qu'appliquaient les schémas régionaux de l'organisation sanitaire de seconde génération (SROS II). La Circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie, a évolué en prenant en compte les mesures prévues par le Plan, afin de préparer les SROS de troisième génération (SROS III).

Pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer, le Plan Cancer 2003-2007 prévoyait le renforcement de la coordination des soins autour du patient (mesures 28 à 39) ainsi qu'un renforcement de l'accès aux équipements (mesures 44 à 53). Le premier objectif repose sur la définition d'une prise en charge pluridisciplinaire au sein d'un « programme personnalisé de soins ». Celui-ci se matérialise notamment par la création, à l'intérieur de chaque établissement, des Centres de Coordination en Oncologie (C3C), dont l'activité est elle-même coordonnée par des réseaux locaux et un réseau régional de oncologie. Une amélioration de l'accès aux équipements devrait être permise par une amélioration de la coordination des établissements de référence, inscrits au sein d'un « pôle régional ». Les SROS III devraient favoriser une réorganisation régionale de l'offre de soins vers une logique de territoire plus que d'établissement, en incitant les structures de prise en charge à collaborer au sein du fonctionnement en réseau.

Le dispositif d'autorisation de soins en oncologie est en outre soumis à une nouvelle réglementation depuis la parution des décrets du 22 mars 2007 au JO [100, 101]. Dans le cadre de cette nouvelle réglementation, les autorisations pour le traitement des cancers imposeront le respect de seuils d'activité minimum.

**V. CONCLUSION**

Le diagnostic d'un cancer du sein chez une femme génère une anxiété responsable d'une altération de sa qualité de vie. Le système de soins doit permettre à cette patiente d'accéder à une prise en charge thérapeutique dans un délai qui permette de satisfaire à la fois ses attentes et les exigences d'une prise en charge de qualité. La qualité de la prise en charge repose, en premier lieu, sur l'obtention d'un diagnostic de qualité, puisqu'il fonde la réflexion sur le choix du traitement le plus approprié. La qualité de cette réflexion naît de sa multidisciplinarité.

Seule une prise en charge planifiée permet d'inscrire ces critères de qualité dans un cadre temporel maîtrisé. La réorganisation actuelle du système de soins en cancérologie a pour objectif de favoriser l'organisation de cette planification en renforçant la coopération entre les acteurs du parcours de soins.

Dans ce contexte, le suivi d'indicateurs comme le délai de prise en charge des patientes atteintes de cancers du sein prend tout son intérêt. La réalisation régulière d'études de pratiques en population permet d'évaluer l'impact des politiques de santé.

L'objectif de notre étude était d'obtenir une description des délais de prise en charge du cancer du sein en France. Des études supplémentaires sont nécessaires pour rechercher les déterminants de ces délais parmi les caractéristiques de la trajectoire de soin des patientes, mais aussi parmi les caractéristiques attendant aux patientes elles-mêmes : l'accès au système de soins est-il égal pour toutes les patientes ?

## **VI. BIBLIOGRAPHIE**

1. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2635-45.
2. Sullivan T DM, Shneider E, Newcomer L, Richards M, Wilkinson L, Borella L, Lepage C, Glossmann JP, Walshe R. Improving clinical accountability and performance in the cancer field. *Prat Organ Soins* 2007;39(3):207-15.
3. Siciliani L, Hurst J. Tackling excessive waiting times for elective surgery: a comparative analysis of policies in 12 OECD countries. *Health Policy*. 2005 May;72(2):201-15.
4. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, Emanuel EJ, Epstein AM. Developing a system to assess the quality of cancer care: ASCO's national initiative on cancer care quality. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):2985-91.
5. Globocan 2002. IARC Pub Lyon, [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr).
6. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159-75.
7. Rochefort H. RJ. Cancers du sein, incidence et prévention. *Bull Acad Natle Méd*. 2008;192(1):161-80.
8. Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France: mortality trends since 1950 and summary of the report on the causes of cancer]. *Bull Cancer*. 2008 Jan 1;95(1):5-10.
9. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res*. 2007;9(3):R28.
10. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*. 1993 Apr 17;341(8851):973-8.
11. European guidelines for Quality Assurance in Mammography screening. Third Edition. Editors : N. Perry, M. Broeders, C. deWolf, S. Törnberg. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
12. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. Editors : N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa, E. Puthaar. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities, 2006.

13. Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer*. 2001 Sep;37(13):1659-67.
14. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Hakulinen T, Micheli A, et al. Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer*. 2000 Aug 15;89(4):893-900.
15. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003 Sep 1;106(3):416-22.
16. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1822.
17. Montella M, Buonanno M, Biondi E, Crispo A, De Marco M, Tamburini M, et al. Changing patterns of breast cancer stage at diagnosis in southern Italy: hospital data as indicators of progressive changes. *Prev Med*. 2000 Feb;30(2):174-7.
18. Europe Against Cancer. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. European Commission. 1996.
19. Comité national de pilotage. Cahier des charges du programme national de dépistage systématique du cancer du sein. Direction Générale de la Santé. 1994 ; mise à jour : janvier 1996. .
20. Arrêté du 27 septembre 2001 fixant le modèle de la convention-type (mentionnée à l'art. L.1411-2 du Code de santé publique). JO du 3 octobre 2001. BO n°2001-43 du 22 au 28 octobre 2001.
21. Le programme de dépistage français : historique et nouvelles modalités. In: Séradour B, editor. *Le dépistage du cancer du sein : un enjeu de santé publique*. Paris: Springer, 2004 : 5966.
22. Field ML LN, Institute of Medicine. *Clinical Practice Guideline. Directions for new program*. Washington, National Academy Press, 1990, 160 pages.
23. Coates AS. Breast cancer: delays, dilemmas, and delusions. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1112-3.
24. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1119-26.
25. Sainsbury R, Johnston C, Haward B. Effect on survival of delays in referral of patients with breast-cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1132-5.

26. Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Becker A, Brenner H. Provider delay among patients with breast cancer in Germany: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1440-6.
27. Afzelius P, Zedeler K, Sommer H, Mouridsen HT, Blichert-Toft M. Patient's and doctor's delay in primary breast cancer. Prognostic implications. *Acta Oncol*. 1994;33(4):345-51.
28. Latache C, Desandes E, Mayeux D, Stines J, Guillemin F. [Provider delays among patients with breast cancer in a Regional Cancer Care Network: feasibility of personal care schedule]. *Bull Cancer*. 2004 Dec;91(12):965-71.
29. Olivotto IA, Bancej C, Goel V, Snider J, McAuley RG, Irvine B, et al. Waiting times from abnormal breast screen to diagnosis in 7 Canadian provinces. *Cmaj*. 2001 Aug 7;165(3):277-83.
30. Thorne SE, Harris SR, Hislop TG, Vestrup JA. The Experience of Waiting for Diagnosis After an Abnormal Mammogram. *Breast J*. 1999 Jan;5(1):42-51.
31. Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. *J Public Health Med*. 1998 Dec;20(4):396-403.
32. Risberg T, Sorbye SW, Norum J, Wist EA. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients. *Anticancer Res*. 1996 Mar-Apr;16(2):995-9.
33. Lebel S, Jakubovits G, Rosberger Z, Loiselle C, Seguin C, Cornaz C, et al. Waiting for a breast biopsy. Psychosocial consequences and coping strategies. *J Psychosom Res*. 2003 Nov;55(5):437-43.
34. Mayo NE, Scott SC, Shen N, Hanley J, Goldberg MS, MacDonald N. Waiting time for breast cancer surgery in Quebec. *Cmaj*. 2001 Apr 17;164(8):1133-8.
35. Montella M, Crispo A, Comella G, D'Aiuto G. Re: delay in breast cancer: a prevention dilemma. *Prev Med*. 2002 Dec;35(6):616-7.
36. Gilbert FJ, Cordiner CM, Affleck IR, Hood DB, Mathieson D, Walker LG. Breast screening: the psychological sequelae of false-positive recall in women with and without a family history of breast cancer. *Eur J Cancer*. 1998 Dec;34(13):2010-4.
37. Potter S, Govindarajulu S, Shere M, Braddon F, Curran G, Greenwood R, et al. Referral patterns, cancer diagnoses, and waiting times after introduction of two week wait rule for breast cancer: prospective cohort study. *BMJ*. 2007;335(388).

38. Robertson R, Campbell NC, Smith S, Donnan PT, Sullivan F, Duffy R, et al. Factors influencing time from presentation to treatment of colorectal and breast cancer in urban and rural areas. *Br J Cancer*. 2004 Apr 19;90(8):1479-85.
39. Department of Health (2000) *The NHS Cancer Plan*. London: Stationery Office.
40. Health Service Circular HCS 1998/242. Breast cancer waiting times - Achieving the two week target. 1998.
41. British Association of Surgical Oncology. *The British Association of Surgical Oncology guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision)*. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:464-76.
42. Waiting for a diagnosis after an abnormal breast screen in Canada. Report of the Working Group on the Integration of Screening and Diagnosis for the Canadian Breast Cancer Screening Initiative. Ottawa: Canadian Breast Cancer Screening Initiating Working Group on the Integration on Screening and Diagnosis; 2000. Cat no H39-526/2000E. Available at: [www.hc-sc.gc.ca/hppb/ahi/breastcancer/pubs/diagnosis-report\\_eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/ahi/breastcancer/pubs/diagnosis-report_eng.pdf).
43. Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Evaluation en Santé. Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention. Octobre 2002.
44. Petit T, Claude L, Carrie C. [Sequencing of adjuvant treatment after surgery for invasive breast cancer]. *Cancer Radiother*. 2004 Feb;8(1):54-8.
45. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
46. Schlienger M. [Delay to radiotherapy: a study of three tumour sites]. *Cancer Radiother*. 2005 Dec;9(8):590-601.
47. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Timing of radiotherapy and survival benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Oct;99(3):289-94.
48. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):555-63.
49. Benk V, Joseph L, Fortin P, Zhang G, Belisle P, Levinton C, et al. Effect of delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 Feb;16(1):6-11.
50. Mackillop WJ, Bates JH, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jan 1;34(1):243-50.

51. Livi L, Borghesi S, Saieva C, Meattini I, Rampini A, Petrucci A, et al. Radiotherapy Timing in 4,820 patients with Breast Cancer: University of Florence Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 18.
52. Benchalal M, Le Prise E, de Lafontan B, Berton-Rigaud D, Belkacemi Y, Romestaing P, et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group. *Cancer*. 2005 Jul 15;104(2):240-50.
53. Cefaro GA, Genovesi D, Marchese R, Di Tommaso M, Di Febo F, Ballone E, et al. The effect of delaying adjuvant radiation treatment after conservative surgery for early breast cancer. *Breast J*. 2007 Nov-Dec;13(6):575-80.
54. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1353-60.
55. Hebert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Brisson J. Delay in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer--a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Jul;74(1):77-94.
56. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol*. 2003 Jan 21;48(2):139-55.
57. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3792-7.
58. Colleoni M, Bonetti M, Coates A, Castiglione-Gertsch M, Gelber R, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000(18):584-90.
59. Cold S, During M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer ? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*. 2005(93):627-32.
60. Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF, et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1989 Dec;12(6):481-5.
61. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res*. 1989 Apr 15;49(8):1996-2001.
62. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*. 1979 Nov-Dec;63(11-12):1727-33.

63. Alliot C. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):938-9.
64. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc, 1989.
65. R Development Core Team (2008). *R: A language and environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
66. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res*. 1979 Oct;39(10):3861-5.
67. Hanning M, Spangberg UW. Maximum waiting time - a threat to clinical freedom? Implementation of a policy to reduce waiting times. *Health Policy*. 2000 May;52(1):15-32.
68. Spurgeon P, Barwell F, Kerr D. Waiting times for cancer patients in England after general practitioners' referrals: retrospective national survey. *Bmj*. 2000 Mar 25;320(7238):838-9.
69. Robinson D, Bell CM, Moller H, Basnett I. Effect of the UK government's 2-week target on waiting times in women with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer*. 2003 Aug 4;89(3):492-6.
70. Sauven P. Impact of the '2 week wait' on referrals to breast units in the UK. *Breast*. 2002 Jun;11(3):262-4.
71. Khawaja AR, Allan SM. Has the breast cancer 'two week wait' guarantee for assessment made any difference? *Eur J Surg Oncol*. 2000 Sep;26(6):536-9.
72. Jack RH, Davies EA, Robinson D, Sainsbury R, Moller H. Radiotherapy waiting times for women with breast cancer: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2007;7:71.
73. Rayson D, Chiasson D, Dewar R. Elapsed time from breast cancer detection to first adjuvant therapy in a Canadian province, 1999-2000. *Cmaj*. 2004 Mar 16;170(6):957-61.
74. Ponti A, Mano MP, Distanto V, Baiocchi D, Bordon R, Federici A, et al. Audit system on quality of breast cancer diagnosis and treatment (QT): results from the survey on screen-detected lesions in Italy, 2004. *Epidemiol Prev*. 2007 Mar-Jun;31(2-3 Suppl 2):69-75.
75. Comber H, Cronin DP, Deady S, Lorcaín PO, Riordan P. Delays in treatment in the cancer services: impact on cancer stage and survival. *Ir Med J*. 2005 Sep;98(8):238-9.

76. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesec'h JM, et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Nov;70(2):137-43.
77. Thurfjell EL, Lernevall KA, Taube AA. Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology.* 1994 Apr;191(1):241-4.
78. Anttinen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M. Double reading of mammography screening films--one radiologist or two? *Clin Radiol.* 1993 Dec;48(6):414-21.
79. Ancelle-Park R, Nicolau J, Paty A. Dépistage du cancer du sein. Evaluation du suivi épidémiologique, situation au 31 décembre 2000. Institut de veille sanitaire. 2002.
80. Duport N, Ancelle-Park R, Boussac-Zarebska M, Uhry Z, Bloch J. Are breast cancer screening practices associated with sociodemographic status and healthcare access? Analysis of a French cross-sectional study. *Eur J Cancer Prev.* 2008 Jun;17(3):218-24.
81. Chatellier C, Vallier N, Ricordeau P, Colonna F, Allemand H. Prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein de petite taille non métastaté : état des pratiques en France en 2005. *Prat Organ Soins.* 2007;38(4):249-58.
82. Robinson D, Massey T, Davies E, Jack RH, Sehgal A, Moller H. Waiting times for radiotherapy: variation over time and between cancer networks in southeast England. *Br J Cancer.* 2005 Apr 11;92(7):1201-8.
83. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1343-8.
84. Ash D, Barrett A, Hinks A, Squire C. Re-audit of radiotherapy waiting times 2003. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004 Sep;16(6):387-94.
85. Johnston GM, MacGarvie VL, Elliott D, Dewar RA, MacIntyre MM, Nolan MC. Radiotherapy wait times for patients with a diagnosis of invasive cancer, 1992-2000. *Clin Invest Med.* 2004 Jun;27(3):142-56.
86. Reed AD, Williams RJ, Wall PA, Hasselback P. Waiting time for breast cancer treatment in Alberta. *Can J Public Health.* 2004 Sep-Oct;95(5):341-5.
87. Saint-Jacques N, Younis T, Dewar R, Rayson D. Wait times for breast cancer care. *Br J Cancer.* 2007 Jan 15;96(1):162-8.
88. Stefoski Mikeljevic J, Haward RA, Johnston C, Sainsbury R, Forman D. Surgeon workload and survival from breast cancer. *Br J Cancer.* 2003 Aug 4;89(3):487-91.

89. Haward R, Amir Z, Borrill C, Dawson J, Scully J, West M, et al. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):15-22.
90. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet*. 1995 May 20;345(8960):1265-70.
91. Bickell NA, Aufses AH, Jr., Chassin MR. The quality of early-stage breast cancer care. *Ann Surg*. 2000 Aug;232(2):220-4.
92. Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *Bmj*. 1996 Jan 20;312(7024):145-8.
93. Akhtar SS, Nadrah HM. Assessment of the quality of breast cancer care: a single institutional study from Saudi Arabia. *Int J Qual Health Care*. 2005 Aug;17(4):301-5.
94. Monaghan P, Murray L, Donnelly M, McCarron P, Spence R, Gavin A. Breast cancer services--a population-based study of service reorganization. *J Public Health (Oxf)*. 2005 Jun;27(2):171-5.
95. Chaudhry R, Goel V, Sawka C. Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. *Cmaj*. 2001 Jan 23;164(2):183-8.
96. Guller U, Safford S, Pietrobon R, Heberer M, Oertli D, Jain NB. High hospital volume is associated with better outcomes for breast cancer surgery: analysis of 233,247 patients. *World J Surg*. 2005 Aug;29(8):994-9; discussion 9-1000.
97. Grilli R, Minozzi S, Tinazzi A, Labianca R, Sheldon TA, Liberati A. Do specialists do it better? The impact of specialization on the processes and outcomes of care for cancer patients. *Ann Oncol*. 1998 Apr;9(4):365-74.
98. Circulaire DHOS/SDO/O1 n°2002-299 du 3 mai 2002 relative à l'organisation des soins en cancérologie : actualisation pour la radiothérapie du volet cancérologique du SROS. *Bulletin Officiel* 2002;22.
99. Circulaire DGS/DH/N°98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Paris: DGS; 1998.
100. Décret n° 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).
101. Décret n° 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer

|

## **VII. ANNEXES**

## **ANNEXE 1 : CLASSIFICATIONS ACR ET BIRADS**

**Tableau 27 – Classification des anomalies mammographiques (extrait des SOR 2001)**

Niveau A.C.R. équivalent	Description morphologique combinant l'ACR et la classification de Le Gal [LEGAL1984]
ACR 1	La mammographie est normale
ACR 2	<p>La mammographie montre des anomalies bénignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• masse opaques rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)</li> <li>• masse opaques ovalaires à centre clair (ganglion intramammaire)</li> <li>• image de densité grasseuse ou mixte</li> <li>• cicatrices connues</li> <li>• macrocalcifications isolées</li> <li>• microcalcifications de type 1 d'après Le Gal</li> <li>• calcifications vasculaires</li> </ul>
ACR 3	<p>La mammographie montre une anomalie probablement bénigne. La probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcalcifications de type 2 d'après Le Gal, en foyers unique ou diffuses nombreuses</li> <li>• microcalcifications dispersées groupées au hasard</li> <li>• masse opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites</li> <li>• asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.</li> </ul>
ACR 4	<p>La mammographie montre une anomalie suspecte. La probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples</li> <li>• microcalcifications de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses</li> <li>• images spiculées sans centre dense</li> <li>• masse opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué</li> <li>• distorsions architecturales</li> <li>• asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.</li> </ul>
ACR 5	<p>La mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer. La probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées</li> <li>• foyer de microcalcifications de topographie galactophorique quel que soit le type</li> <li>• calcifications évolutives ou associées à des anomalies architecturales ou à une masse opaque</li> <li>• masse opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers</li> <li>• masse opaques spiculées à centre dense.</li> </ul>

**Tableau 28 – Classification BIRADS des anomalies mammographiques adaptée d'après celle de l'ACR (extrait des SOR 2001)**

Après découverte et confirmation d'une anomalie mammographique infra clinique, le choix entre l'arrêt de la démarche diagnostique, la simple surveillance, le recours aux procédures diagnostiques dépend essentiellement du degré de suspicion de malignité établi à l'imagerie selon la classification BIRADS [ANON1998].

- **Devant un aspect d'anomalie mammographique bénin (ACR 2)**, il est recommandé d'arrêter la démarche diagnostique et de n'engager aucune surveillance particulière (grade C). Le suivi s'effectue selon les modalités de dépistage individuel, en fonction des facteurs de risque. Il n'y a pas de contre-indication à débiter ou à poursuivre un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou une contraception orale.
- **Dans les anomalies probablement bénignes (ACR 3)**, une surveillance clinique et mammographique est recommandée (grade C) à condition que les données de l'imagerie soient concordantes, qu'il n'existe pas de facteurs de risque particuliers et que la surveillance soit possible. La décision de surveiller est prise, au mieux, de façon multidisciplinaire (radiologue, chirurgien, médecin ou gynécologue de la patiente, anatomopathologiste), et avec le consentement de la patiente obtenu après information. Le premier contrôle a lieu entre 4 et 6 mois selon le degré de suspicion et la nature de l'anomalie (plutôt 4 mois pour les masses opaques circonscrites et 6 mois pour les microcalcifications), puis tous les ans pendant au minimum 2 ans avant de reprendre le schéma de dépistage habituel. Dans les autres cas (données de l'imagerie non concordantes, risque élevé de cancer du sein, conditions non réunies pour permettre une surveillance, femmes débutant une grossesse) ces anomalies doivent être explorées.
- **Les anomalies suspectes (ACR 4)** doivent faire l'objet d'un prélèvement pour diagnostic histologique, dans la mesure du possible par technique de sénologie interventionnelle non chirurgicale. Les masses opaques peuvent être prélevées par toutes les techniques de sénologie interventionnelle depuis la micro-biopsie 14 G jusqu'à la macro-biopsie sous guidage échographique ou radiologique stéréotaxique. Les microcalcifications seront au mieux prélevées par macro-biopsie sous repérage stéréotaxique avec une table dédiée Abbi<sup>®</sup>. Les asymétries de densité et les désorganisations architecturales ne sont pas une bonne indication des prélèvements guidés par l'imagerie et seront, au mieux, prélevées par une biopsie chirurgicale après repérage radiologique. Enfin, la biopsie ou l'exérèse chirurgicale peuvent être préférées aux prélèvements non chirurgicaux lorsque :
  - les techniques interventionnelles non chirurgicales sont difficilement accessibles ;
  - la patiente préfère, après une bonne information, une intervention chirurgicale d'emblée.
- **Devant les images de type malin, de catégorie ACR 5**, il est habituellement recommandé de réaliser systématiquement une biopsie chirurgicale, mais les prélèvements guidés par l'imagerie trouvent de plus en plus d'indications. La biopsie percutanée à titre de bilan préchirurgical, permet de connaître le diagnostic histologique, de mieux programmer l'intervention et d'informer la patiente. Le diagnostic histologique pré-chirurgical d'une composante invasive permet de prévoir le geste ganglionnaire axillaire et le diagnostic de multifocalité permet de prévoir une mastectomie. Cette procédure a alors l'avantage d'éviter un temps chirurgical, celui de la biopsie à visée diagnostique. En cas de refus de la chirurgie par la patiente, on peut également faire un prélèvement percutané pour la convaincre de la nécessité d'un traitement.

## **ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM**

**Tableau 29 – Classification clinique TNM (extrait des SOR 2001)**

<b>T</b>	: <b>tumeur primitive</b>
<b>TX</b>	: détermination de la tumeur primitive impossible
<b>T0</b>	: pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	: carcinome <i>in situ</i> : CCIS ou carcinome lobulaire <i>in situ</i> ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
<i>Note</i>	: <i>une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.</i>
<b>T1</b>	: tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension <b>T1mic</b> : Microinvasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension
<i>Note</i>	: <i>La Microinvasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de microinvasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.</i>
	<b>T1a</b> : 0,1 cm ≤ T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
	<b>T1b</b> : 0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
	<b>T1c</b> : 1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	: tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	: tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	: tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau
<i>Note</i>	: <i>la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.</i>
	<b>T4a</b> : extension à la paroi thoracique
	<b>T4b</b> : œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.
	<b>T4c</b> : à la fois 4a et 4b
	<b>T4d</b> : carcinome inflammatoire
<i>Note</i>	: <i>le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.</i> <i>Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a.</i> <i>Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.</i>
<b>N</b>	: <b>adénopathies régionales</b>
<b>NX</b>	: appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
<b>N0</b>	: absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
<b>N1</b>	: ganglions axillaires homolatéraux mobiles
<b>N2</b>	: ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
<b>N3</b>	: ganglions mammaires internes homolatéraux
<b>M</b>	: <b>métastases à distance</b>
<b>MX</b>	: détermination impossible de l'extension métastatique
<b>M0</b>	: absence de métastases à distance
<b>M1</b>	: présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires) La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :
	• pulmonaire PUL,
	• osseuse OSS,
	• hépatique HEP,
	• cérébrale BRA,
	• lymphatique (ganglions) LYM,
	• médullaire MAR,
	• pleurale PLE,
	• péritonéale PER,
	• cutanée SKI,
	• autres OTH.

**Tableau 30 – Groupements par stade de la classification TNM**

Groupements par stade			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 ;N2	M0
Stade IIIB	T4	tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

## **ANNEXE 3 : TABLEAUX DE RESULTATS**

**Tableau 31 – Recherche des variables influençant le délai global de prise en charge avec un modèle de Cox**

	N	HR <sup>(2)</sup>	[IC 95%]	HR <sub>a</sub> <sup>(3)</sup>	[IC 95%]	P <sup>(3)</sup>
Age au diagnostic						
< 50 ans	429	<b>0,81</b>	<b>[0,72-0,92]</b>	<b>0,80</b>	<b>[0,70-0,92]</b>	<b>0,0018</b>
50 – 69 ans <sup>1</sup>	853	1	-	1	-	
> 70 ans	430	1,09	[0,95-1,24]	1,14	[0,99-1,32]	<b>0,079</b>
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	1493	1		1		
Oui	205	<b>1,28</b>	<b>[1,08-1,51]</b>	<b>1,43</b>	<b>[1,19-1,73]</b>	<b>0,0002</b>
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	1621	1		1		
Oui	84	<b>1,23</b>	<b>[0,98-1,56]</b>	1,15	[0,89-1,48]	<b>0,280</b>
Taille de la tumeur						
< 1 cm	386	<b>1,39</b>	<b>[1,21-1,60]</b>	<b>1,40</b>	<b>[1,21-1,62]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
1 – 2 cm	664	1	-	1	-	
> 2 cm	600	0,95	[0,84-1,07]	0,95	[0,84-1,09]	<b>0,48</b>
Motif de la mammographie						
Diagnostic clinique <sup>1</sup>	892	1		1		
Dépistage (individuel ou organisé)	710	<b>1,19</b>	<b>[1,07-1,32]</b>	<b>1,27</b>	<b>[1,13-1,44]</b>	<b>0,0001</b>
Réalisation d'une IRM du sein						
Non <sup>1</sup>	1552	1		1		
Oui	105	<b>1,28</b>	<b>[1,04-1,59]</b>	<b>1,39</b>	<b>[1,10-1,76]</b>	<b>0,0065</b>
Nombre de prélèvements histo./cyto.						
0 <sup>1</sup>	673	1		1		
1	925	<b>1,31</b>	<b>[1,17-1,46]</b>	<b>1,33</b>	<b>[1,17-1,51]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
≥ 2	103	<b>1,61</b>	<b>[1,28-2,02]</b>	<b>1,73</b>	<b>[1,33-2,26]</b>	
RCP avant le début du traitement						
Non <sup>1</sup>	1500	1		1		
Oui	213	<b>1,92</b>	<b>[1,63-2,25]</b>	<b>1,40</b>	<b>[1,14-1,71]</b>	<b>0,0011</b>
Structure du premier traitement						
CH	189	1,17	[0,99-1,40]	1,14	[0,95-1,38]	
CHU	153	<b>1,29</b>	<b>[1,07-1,56]</b>	1,08	[0,87-1,35]	<b>&lt; 0,0001</b>
CRLCC	227	1,17	[0,99-1,37]	1,11	[0,91-1,35]	
CAC	244	<b>2,06</b>	<b>[1,76-2,40]</b>	<b>1,70</b>	<b>[1,38-2,09]</b>	
Privé <sup>1</sup>	850	1		1	-	
Département de résidence		<b>p &lt; 0,0001</b>			-	<b>&lt; 0,0001</b>

Modèles de Cox bivariés<sup>(2)</sup> et multivariés<sup>(3)</sup>,  $\alpha = 5\%$ ; <sup>1</sup>Modalité choisie comme référence

**Tableau 32 – Recherche des variables influençant le délai de prise en charge dans le sous-groupe des patientes ayant un diagnostic anatomopathologique préopératoire**

	N	OR <sup>2</sup>	[IC 95%]	OR <sub>a</sub> <sup>3</sup>	[IC 95%]	p
Age au diagnostic						
< 50 ans	290	<b>0,57</b>	<b>[0,43-0,76]</b>	<b>0,54</b>	<b>[0,39-0,75]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
50 – 69 ans <sup>1</sup>	571	1	-	1	-	
> 70 ans	257	1,05	[0,77-1,44]	<b>1,45</b>	<b>[1,02-2,06]</b>	
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	1057	1		1		0,200
Oui	54	<b>2,08</b>	<b>[1,19-3,63]</b>	1,52	[0,80-2,90]	
Taille tumeur						
< 1 cm	267	<b>1,64</b>	<b>[1,21-2,23]</b>	<b>1,67</b>	<b>[1,19-2,34]</b>	<b>0,0008</b>
1 – 2 cm	418	1	-	1	-	
> 2 cm	343	0,86	[0,65-1,14]	0,83	[0,61-1,14]	
Motif de la mammographie						
Diagnostic signe clinique <sup>1</sup>	594	1		1		<b>0,0069</b>
Dépistage (individuel / organisé)	451	<b>1,43</b>	<b>[1,12-1,81]</b>	<b>1,47</b>	<b>[1,11-1,94]</b>	
Réalisation IRM du sein						
Non <sup>1</sup>	1002	1		1		<b>&lt; 0,0001</b>
Oui	82	<b>2,12</b>	<b>[1,37-3,28]</b>	<b>2,77</b>	<b>[1,65-4,65]</b>	
Nombre de prélèvements histo/cyto						
1 <sup>1</sup>	995	1		1		<b>0,0054</b>
≥ 2	119	<b>1,64</b>	<b>[1,11-2,43]</b>	<b>1,97</b>	<b>[1,22-3,18]</b>	
RCP avant le début du traitement						
Non <sup>1</sup>	280	1		1		<b>&lt; 0,0001</b>
Oui	776	<b>1,33</b>	<b>[1,00-1,76]</b>	<b>3,33</b>	<b>[2,06-5,38]</b>	
Lieu du premier traitement						
CH	189	0,69	[0,45-1,06]	0,91	[0,55-1,51]	<b>0,0342</b>
CHU	153	1,01	[0,70-1,46]	<b>1,75</b>	<b>[1,09-2,80]</b>	
CRLCC	227	1,06	[0,78-1,45]	<b>1,75</b>	<b>[1,12-2,75]</b>	
CAC	244	<b>6,25</b>	<b>[4,27-9,15]</b>	<b>3,47</b>	<b>[1,96-6,17]</b>	
Etablissement privé <sup>1</sup>	850	1		1	-	
Département de résidence			<i>p &lt; 0,0001</i>		-	<b>&lt; 0,0001</b>

Régressions logistiques multinomiales bivariées<sup>(2)</sup> et multivariées<sup>(3)</sup> pour variable dépendante qualitative ordonnée (< 1 mois, 1-2 mois, > 2 mois),  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité choisie comme référence

**Tableau 33 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic radiologique et le diagnostic anatomopathologique à l'aide d'un modèle de Cox**

	N	HR <sup>2</sup>	[IC 95%]	HR <sub>a</sub> <sup>3</sup>	[IC 95%]	p
Age au diagnostic						
< 50 ans	271	<b>0,82</b>	<b>[0,70-0,95]</b>	0,93	[0,75-1,14]	0,48
50 – 69 ans <sup>1</sup>	527	<b>1</b>	-	1	-	
> 70 ans	227	1,01	[0,85-1,20]	1,09	[0,87-1,37]	0,44
Taille tumeur						
≤ 1 cm	236	0,95	[0,80-1,13]	0,97	[0,78-1,21]	0,81
1 < ≤ 2 cm <sup>1</sup>	405	<b>1</b>	-	1	-	
> 2 cm	324	0,85	[0,71-1,01]	0,94	[0,74-1,18]	0,57
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	894	<b>1</b>		1		
Oui	125	1,02	[0,83-1,25]	1,09	[0,83-1,42]	0,55
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	972	<b>1</b>		1		
Oui	48	1,10	[0,82-1,49]	1,06	[0,72-1,55]	0,78
Motif de la mammographie						
Suite signe clinique <sup>1</sup>	543	<b>1</b>		<b>1</b>		
Dépistage	431	<b>1,20</b>	<b>[1,05-1,37]</b>	<b>1,21</b>	<b>[1,01-1,45]</b>	<b>0,043</b>
RCP avant la biopsie						
Non <sup>1</sup>	1003	<b>1</b>		1	-	
Oui	22	<b>1,71</b>	<b>[1,06-2,76]</b>	1,19	[0,59-2,40]	0,62
Nature 1 <sup>er</sup> examen anapath. positif						<b>p &lt; 0,0001</b>
Biopsie tumeur <sup>1</sup>	566	<b>1</b>		<b>1</b>		
Cytoponction	240	<b>0,59</b>	<b>[0,50-0,69]</b>	<b>0,54</b>	<b>[0,44-0,67]</b>	
Lieu diagnostic anatomopathologiq.						
CH	51	1,02	[0,74-1,41]	1,04	[0,71-1,52]	0,84
CHU	68	0,84	[0,64-1,12]	1,27	[0,91-1,77]	0,16
CRLCC	108	1,19	[0,95-1,50]	<b>1,62</b>	<b>[1,22-2,13]</b>	<b>0,00071</b>
CAC	80	<b>2,19</b>	<b>[1,70-2,83]</b>	<b>1,81</b>	<b>[1,17-2,79]</b>	<b>0,0076</b>
Privé <sup>1</sup>	441	<b>1</b>	-	1	-	<b>1</b>
Département de résidence						<b>P &lt; 0,0001</b>

Modèles de Cox bivariés<sup>(2)</sup> et multivariés<sup>(3)</sup> ;  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité prise comme référence

**Tableau 34 – Recherche des variables associées au délai entre le diagnostic anatomopathologique et le premier traitement à l'aide d'un modèle de Cox**

	N	HR <sup>2</sup>	[IC 95%]	HR <sub>a</sub> <sup>3</sup>	[IC 95%]	p
Age au diagnostic						
< 50 ans	271	0,85	[0,73-0,98]	<b>0,70</b>	<b>[0,58-0,85]</b>	<b>0,0004</b>
50 – 69 ans <sup>1</sup>	527	1	-	1	-	
> 70 ans	227	1,21	[1,02-1,43]	1,18	[0,96-1,47]	0,12
Pathologie lourde associée						
Non <sup>1</sup>	894	1	-	1	-	<b>0,013</b>
Oui	125	<b>1,43</b>	<b>[1,16-1,76]</b>	<b>1,40</b>	<b>[1,07-1,83]</b>	
Cancer antérieur ou synchrone						
Non <sup>1</sup>	972	1	-	1	-	0,045
Oui	48	1,34	[0,99-1,82]	1,15	[0,79-1,67]	
Taille de la tumeur						
≤ 1 cm	236	<b>1,48</b>	<b>[1,26-1,75]</b>	<b>1,45</b>	<b>[1,18-1,78]</b>	<b>0,0004</b>
1 < ≤ 2 cm <sup>1</sup>	405	1	-	1	-	
> 2 cm	324	1,12	[0,97-1,30]	1,09	[0,90-1,31]	0,39
Motif de la mammographie						
Suite signe clinique <sup>1</sup>	543	1	-	1	-	0,90
Dépistage	431	1,01	[0,89-1,15]	1,01	[0,85-1,20]	
RCP avant le traitement						
Non <sup>1</sup>	873	1	-	1	-	< 0,0001
Oui	152	<b>1,84</b>	<b>[1,53-2,22]</b>	<b>1,80</b>	<b>[1,35-2,40]</b>	
IRM du sein						
Non <sup>1</sup>	920	1	-	1	-	0,072
Oui	77	<b>1,20</b>	<b>[0,95-1,52]</b>	<b>1,32</b>	<b>[0,98-1,78]</b>	
Nature 1 <sup>er</sup> examen anapath. positif						
Biopsie tumeur <sup>1</sup>	566	1	-	1	-	0,240
Cytoponction	240	<b>0,76</b>	<b>[0,65-0,89]</b>	0,89	[0,73-1,08]	
Lieu du premier traitement						
CH	87	1,16	[0,92-1,46]	0,79	[0,58-1,08]	0,140
CHU	119	<b>1,60</b>	<b>[1,30-1,96]</b>	<b>1,35</b>	<b>[1,03-1,77]</b>	<b>0,027</b>
CRLCC	175	<b>1,39</b>	<b>[1,17-1,66]</b>	1,22	[0,95-1,57]	0,110
CAC	151	<b>1,90</b>	<b>[1,58-2,29]</b>	<b>1,62</b>	<b>[1,17-2,24]</b>	<b>0,004</b>
Privé <sup>1</sup>	449	1	-	1	-	
Département de résidence						< 0,0001

Modèles de Cox bivariés<sup>(2)</sup> et multivariés<sup>(3)</sup> ;  $\alpha = 5\%$  ; <sup>1</sup>Modalité prise comme référence

## **ANNEXE 4 : LES REGISTRES DU CANCER**



### ✓ **Les registres du cancer**

Les registres du cancer sont apparus en France à partir des années 1975 sous la forme d'initiatives individuelles. Leur objectif était d'enregistrer systématiquement les cas de cancer d'une population afin de produire des données comparables dans différentes populations qui semblaient, sur la base de données approximatives, à des niveaux de risque de cancer différents. La première responsabilité attribuée aux registres a été de garantir la qualité de ces données. L'activité des registres s'est cependant élargie vers une participation de plus en plus active aux travaux de recherche, comme le rappelle la définition d'un registre par le CNR :

*« Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche ou de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées.<sup>1</sup> »*

Les registres du cancer se sont regroupés au sein du réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) afin de constituer une base nationale de données de qualité, contenant plus de 25 années de recueil pour les équipes les plus anciennes. Cette base, localisée aux Hospices Civils de Lyon (HCL), est administrée depuis 2005 par une collaboration Réseau Francim-HCL-InVS.

Chacun des registres de ce réseau est évalué périodiquement par le Comité National des Registres, composé de représentants de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) et d'experts, dans le cadre de la procédure de qualification qui porte sur leur qualité, leur intérêt pour la santé publique et la recherche, et leur opportunité par rapport à la politique nationale développée dans ce domaine.

En 2008, la France disposait de 24 registres du cancer qualifiés sur le territoire métropolitain dont 12 registres généraux et 12 registres spécialisés. S'y ajoutaient deux registres en cours de qualification (Nord, Val-de-Marne) et des registres situés hors métropole (Nouvelle-Calédonie, Martinique, ...). Les registres généraux couvrent près de 15% de la population française métropolitaine.

---

<sup>1</sup> Arrêté du 6 novembre 1995, relatif au Comité National des Registres

L'activité de routine d'un registre du cancer consiste à recenser de manière exhaustive les nouveaux cas de cancers survenant dans une population définie (le plus souvent une registre couvre la population d'un département). Cette activité implique :

- Le recueil des déclarations de nouveaux cas de cancer à partir des différentes sources d'information.
- La sélection des cas respectant les critères d'inclusion.
- Le codage des cas selon les normes internationales d'enregistrement
- La saisie
- Le contrôle de la qualité et de l'exhaustivité des données selon les normes internationales.

✓ ***Fiche synthétique : Etude de la prise en charge des cancers du sein en France***

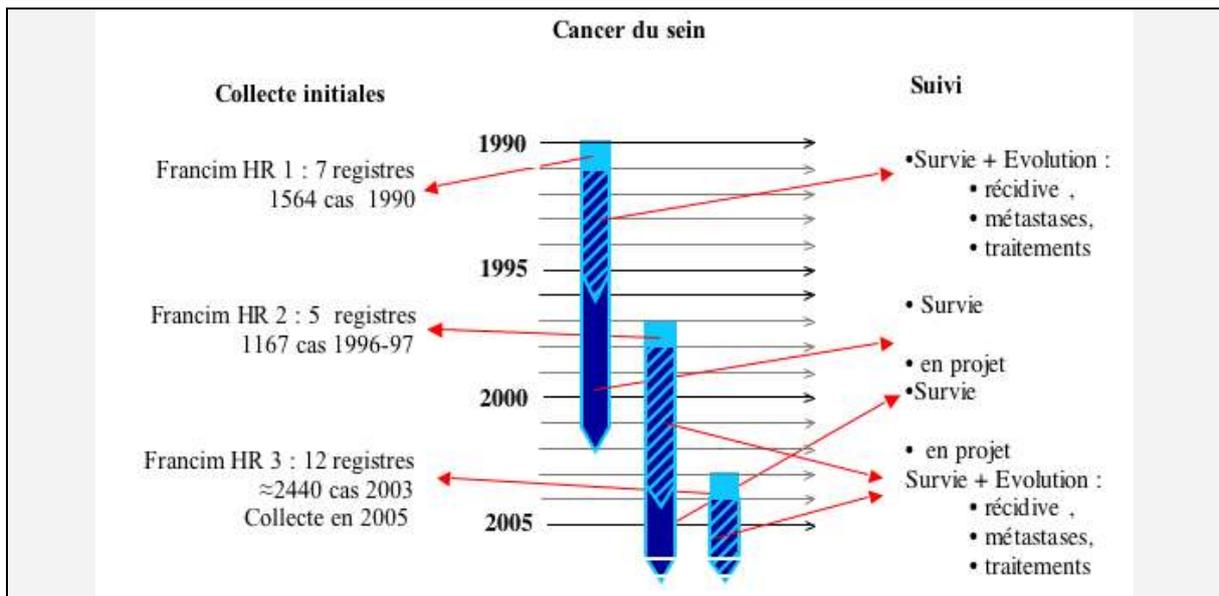
De nombreuses études sur la prise en charge des patients atteints de cancer sont réalisées dans le cadre du réseau Francim. Nous sommes coordinateur de la dernière étude sur la prise en charge des cancers du sein en France ce qui explique la position de cette étude dans la liste.

Dans le cas des cancers du sein, l'élaboration de "Standard Option Recommendation" est ancienne, mais les règles ainsi établies ne sont pas appliquées de la même façon dans tous les centres de soins et la diffusion de pratiques innovantes dont l'efficacité a été prouvée ne se fait pas à la même vitesse partout.

Le projet a pour objectif de décrire les cancers du sein incidents de façon détaillée (circonstances diagnostiques, stade, bilan initial), de connaître leur prise en charge initiale, puis d'étudier leur évolution. Cette description permet d'étudier la variabilité des pratiques et les facteurs qui y sont associés. Des études itératives permettent de juger de l'évolution de ces pratiques et leur association avec des études de survie permet d'évaluer les performances du système de soins.

Ces études sont faites sur la base de cohortes représentatives des cas diagnostiqués dans la population, fondées sur des échantillons recrutés à intervalle régulier (6 ou 7 ans) 1990 1997 et 2003 (cf. schéma). Les cas sont repérés à partir des données enregistrées dans les Registres de cancers. Cependant, pour atteindre les objectifs de l'étude, la mise en place d'un recueil complémentaire est nécessaire. Pour ces cas, un retour vers les dossiers médicaux et éventuellement un contact avec un médecin spécialiste ou généraliste est nécessaire afin d'obtenir des données cliniques précises (mode de diagnostic, traitement de la tumeur et/ou des métastases, suivi...), des données relatives à la filière de soins suivie ainsi que la séquence des soins.

Le questionnaire de recueil et la méthode d'enquête sont communs à l'ensemble des registres impliqués, de même que les nomenclatures utilisées. Des études de même type existent dans d'autres pays européens, des analyses globales sont réalisées dans le cadre du projet Eurocare Haute résolution.



Les premières analyses ont montré une hétérogénéité géographique des stades au diagnostic et des prises en charge associée à une variabilité des résultats en termes de survie.

Le registre de Loire-Atlantique et de Vendée est chargé de la coordination de l'étude en collaboration avec le registre de Côte d'Or.

Calendrier : 2005-2006 recueil, 2006 codage, 2006-2007saisie, nettoyage des données, 2007-2008 analyses publications

Responsables scientifiques :

F Molinié (registre de Loire-Atlantique) (2003) ; P Arveux (registre du Doubs puis Côte d'Or)(1997 et 2003) ; P Grosclaude (registre du Tarn)(1990)

Collaborateurs scientifiques :

Registre de la Somme, registre du Calvados, registre du Bas-Rhin, registre de l'Hérault, registre du Haut-Rhin, registre de la Manche, registre de l'Isère

Financement :

(1990) ARC ; (1997) Auto financement registre ; (2003) Ligue Nationale contre le Cancer et Fondation de France pour l'étude 2003.

Publications : prévues pour 2008

Publications antérieures à la participation du registre de Loire-Atlantique et de Vendée

Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, Coleman MP, Grosclaude P, Martinez C, Bell J, Youngson J, Berrino F, The Eurocare Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003;106(3):416-422.

Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman M, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, Colonna M, Crosignagi P, Danzon A, Federico M, Gafa L, Grosclaude P, Hédelin G, Mace Lesec'h J, Martinez Garcia C, Moller H, Paci E, Raverdy N, Tretarre B, Williams E, Group. Breast Carcinoma Survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004;100(4):715-722.

Allemani C, Sant M, Berrino F, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, Colonna M, Contiero P, Danzon A, Federico M, Gafa L, Grosclaude P, Hedelin G, Mace-Lesech J, Garcia CM, Paci E, Raverdy N, Tretarre B, Williams EM. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer - a population-based study. *Br J Cancer*. 2004;91:1263-1268.

## **ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE**



**CANCER**

DATE DE DIAGNOSTIC |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_|\_|\_|

**\* MODE DE DECOUVERTE ET DE DIAGNOSTIC**→ **Symptômes ou signes cliniques** ... Oui  Non  Nsp  Découverts par la patiente : Oui  Non  Nsp 

Douleur ? Masse palpable ? Ganglion palpable ? Inflammation ? Autre signe cutané ? Ecoulement ? Signe de métastase?

→ **Mammographie** ..... Oui  Non  Nsp  Date |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_|\_|\_|Dépistage Organisé  Diagnostic à la suite de signe clinique  Dépistage Individuel systématique ou Surveillance  Nsp Résultats : ACR |\_\_| OU Normal  Suspect  Pathologique  Nsp → **Echographie du sein** ..... Oui  Non  Nsp  Date |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_| |\_\_|\_|\_|\_|\_|Résultats : Normal  Suspect  Nsp → **IRM du sein** Oui  Non  Nsp → **Autre** Oui  Non  Nsp  Préciser \_\_\_\_\_**\* BILAN D'EXTENSION**

Radiographie thorax ..	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>
Scanner thorax .....	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>
Echographie abdo ...	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>
Scanner abdo .....	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>
Scintigraphie os ....	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>
Radiographie(s) os ...	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>
CA15-3 .....	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/> Taux _____ U/ml
Autre .....	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/> Lequel _____
Autre .....	avant <input type="checkbox"/>	après <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Suspect <input type="checkbox"/>	Pathologique <input type="checkbox"/>	Nsp <input type="checkbox"/> Lequel _____

**\* RESULTAT CLINIQUE-PARACLINIQUE****Topographie** en clair \_\_\_\_\_ **CIMO3 C** |\_\_|\_|\_|\_| **Latéralité** : droit ? gauche ?**Atteinte cutanée** Oui  Non  Nsp  **Inflammation** Oui  Non  Nsp  **Evolutivité PEV** |\_\_|**Ganglion sus-claviculaire palpé** Oui  Non  Nsp **TNM clinique** 1- indiqué dans le dossier cT cN M 2- reconstitué par l'enquêteur cT cN M**Bilan métastatique initial**

Métastase certaine retrouvée par le bilan...	<input type="checkbox"/>	Métastase peu probable et bilan incomplet .....	<input type="checkbox"/>
Métastase évidente sans bilan .....	<input type="checkbox"/>	Bilan négatif .....	<input type="checkbox"/>
Métastase probable et bilan incomplet....	<input type="checkbox"/>	Les éléments du dossier ne permettent pas de conclure	<input type="checkbox"/>

Si M+ siège de la (des) métastase(s) : cerveau ? foie ? os ? poumon ? peau ? autre ? préciser \_\_\_\_\_



**\* DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE**

\* **CYTOPONCTION** Oui  Non  Nsp  CR photocopié(s) / vu(s) / non retrouvé(s)

Structure \_\_\_\_\_ Ville |\_\_| |\_\_| |\_\_|

Tumeur Date |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| résultat : malin  / pas malin  / non contributif  / Nsp

Ganglion Date |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| résultat : malin  / pas malin  / non contributif  / Nsp

\* **BIOPSIE** Structure \_\_\_\_\_ Ville |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| CR photocopié(s) / vu(s) / non retrouvé(s)

Tumeur Oui  Non  Nsp  Date |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| Résultat malin  / pas malin  / non contributif  / Nsp

Technique microbiopsie  macrobiopsie  chirurgicale  Stéréotaxique Oui  Non  Nsp

Ganglion Oui  Non  Nsp  Date |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| Résultat malin  / pas malin  / non contributif  / Nsp

Peau Oui  Non  Nsp  Date |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| Résultat malin  / pas malin  / non contributif  / Nsp

\* **PIECE(S) OPERATOIRE(S)** Oui  Non  Nsp  CR photocopié(s) / vu(s) / non retrouvé(s)

**RESULTATS ANAPATH : CADRE A REMPLIR UNIQUEMENT EN L'ABSENCE DE CR PHOTOCOPIES**

\* **SEIN** cytologie ? biopsie ? pièce op (sans chimiothérapie pré op) ?  
Morphologie en clair \_\_\_\_\_ CIMO3 |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| / |\_\_| ADICAP |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

Tumeur ..... unifocale  / plurifocale  / Nsp  Nombre de foyers |\_\_|

Taille (plus grand foyer infiltrant pour les invasifs plurifocaux) |\_\_\_\_\_| mm

Marges d'exérèse envahies.. Oui  Non  Nsp  Distance in sano |\_\_\_\_\_| mm

Grade SBR (Elston-Ellis)... Oui  Non  Nsp  Résultat |\_\_| + |\_\_| + |\_\_| Total |\_\_|

Inflammation ..... Oui  Non  Nsp  Œdème Oui  Non  Nsp

Atteinte mamelon ..... Oui  Non  Nsp  Atteinte cutanée ou paroi thoracique Oui  Non  Nsp

Emboles péritumoraux ..... Oui  Non  Nsp  % carcinome intracanalair associé |\_\_| %

RO ..... Oui  Non  Nsp  Imhistch Oui / Non / Nsp résultat positif  / négatif  / Nsp  |\_\_| %

RP ..... Oui  Non  Nsp  Imhistch Oui / Non / Nsp résultat positif  / négatif  / Nsp  |\_\_| %

C-erbB-2 .... Oui  Non  Nsp  Imhistch Oui / Non / Nsp résultat % |\_\_| ou nb de « + » |\_\_| ou surexpression Oui  Non

Autre marqueur de prolifération cellulaire (Ki67, S%) Oui  Non  Nsp  Si oui le(s)quel(s) \_\_\_\_\_

Si cancer in situ : Grade nucléaire..... |\_\_| Nécrose ..... Oui  Non  Nsp

Microcalcifications ... Oui  Non  Nsp  Polarisation ... Oui  Non  Nsp

\* **CURAGE GANGLIONNAIRE** Oui  Non  Nsp  Technique GAS par Imhistch Oui  Non  Nsp

Chaîne	Nombre de gg prélevés	Nb de gg envahis	micrometastase	Effraction capsulaire
Ganglion axillaire sentinelle ?			Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>
Axillaire ?			Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>
Mammaire interne ?			Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>
Sus claviculaire ?			Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>
Sous claviculaire ou autre ?			Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>

**Au TOTAL** pT pN



\_\_\_\_\_

\* **CHIMIOThERAPIE** ..... Oui  Non  Nsp  STRUCTURE \_\_\_\_\_

Si non pourquoi : Refus  Décision médicale  Autre  Nsp  Arrêt prématuré Oui  Non  Nsp

Si oui : Date début \_\_\_\_\_ Avant chir  Après chir  Avant et après  peri-op  Nsp

Protocole ou molécules \_\_\_\_\_

\* **RADIOThERAPIE** ..... Oui  Non  Nsp  STRUCTURE \_\_\_\_\_

Si non pourquoi : Refus  Décision médicale  Autre  Nsp  Arrêt prématuré Oui  Non  Nsp

Si oui : Date début \_\_\_\_\_ Avant chir  Après chir  Avant et après  Nsp

Sein ..... Oui  Non  Nsp

Lit tumoral ..... Oui  Non  Nsp

Paroi thoracique ..... Oui  Non  Nsp

Métastase ..... Oui  Non  Nsp

Aires ganglionnaires Oui  Non  Nsp

    { Axillaire ..... ?

    { Mammaire interne ..... ?

    { Sus claviculaire ..... ?

\* **HORMONOTHÉRAPIE** ..... Oui  Non  Nsp

Si non pourquoi : Refus  Décision médicale  Autre  Nsp  Arrêt prématuré Oui  Non  Nsp

Si oui : Date début \_\_\_\_\_

Type	Tamoxifène et dérivés ?	Suppression ovarienne ?	{ - Agoniste LH-RH ? - Radiothérapie ovarienne ? - Ovariectomie bilatérale ?
	Inhibiteur de l'aromatase ?		
	Progestatifs ?		

\* **RECONSTRUCTION MAMMAIRE** ... Oui  Non  Nsp

STRUCTURE \_\_\_\_\_

Si non pourquoi : Refus  Décision médicale  Autre  Nsp

Si oui : Date \_\_\_\_\_ Si pas de date exacte : dans le même temps opératoire que l'exérèse ou différé

Type de reconstruction : Prothèse  Lambeau  Nsp

**Synthèse chronologie des traitements (mettre les numéros, cf guide)**

Chirurgie	curage	chimiothérapie	radiothérapie	hormonothérapie

**SUIVI** Date des dernières nouvelles \_\_\_\_\_

Etat aux dernières nouvelles ..... Vivant ? Décédé ?

Première récurrence loco-régionale ... Oui  Non  Nsp  Date \_\_\_\_\_

Première métastase ..... Oui  Non  Nsp  Date \_\_\_\_\_

**COMMENTAIRES**

Généraliste VILLE ou structure \_\_\_\_\_

réponse courrier Oui  Non

Gynécologue VILLE ou structure \_\_\_\_\_

réponse courrier Oui  Non

Enquêteur \_\_\_\_\_

Date remplissage

\_\_\_\_\_

## **ANNEXE 6 : GUIDE DE RECUEIL**

## GUIDE DE REMPLISSAGE DU QUESTIONNAIRE POUR L'ENQUETE SEIN 2003 - FRANCIM

Cette étude a pour but de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes en France en 2003.

Un échantillon représentatif de patientes recensées parmi les cas diagnostiqués en 2003 sera tiré au sort dans chaque département participant selon la date de naissance des patientes. Les patientes concernées sont les femmes avec un diagnostic de cancer du sein invasif ou in situ sans aucun autre antécédent de cancer mammaire homolatéral ou controlatéral (excepté un carcinome lobulaire in situ). Les lymphomes et sarcomes sont exclus.

### Critères d'inclusion :

**Premier diagnostic de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire in situ ou de cancer in situ non précisé en 2003**

### Critères d'exclusion :

- **autre antécédent de cancer mammaire invasif ou de carcinome canalaire in situ ou de cancer in situ sans morphologie précisée ou de cancer sans histologie, homolatéral ou controlatéral.**

- **lymphomes et les sarcomes**

Département	Date de naissance des cas inclus
Bas-Rhin	01/07-30/09
Calvados	01/09-31/12
Cote d'Or	01/01-30/06
Doubs	15/06-31/12
Haut-Rhin	01/01-15/05
Hérault	01/10-31/12
Isère	01/03-31/05
Loire-Atlantique	01/01-31/03
Manche	01/06-31/12
Somme	1/01-31/05
Tarn	01/01-31/08
Vendée	01/07-30/11

### **Au total à la fin de l'étude vous devrez nous adresser**

- **L'ensemble des questionnaires anonymes avec les photocopies des Comptes-Rendus anatomopathologiques correspondants (ils peuvent être nombreux avec les biopsies, les reprises chirurgicales ou curage en plusieurs temps et parfois difficile à retrouver lorsqu'il s'agit d'un curage négatif isolé), chaque page du questionnaire et des CRAP doit comporter un numéro identifiant.**
- **Une liste des établissements (nominative ou codée) précisant leur caractère privé, PSPH, CH, CHU, CRLC, CAC et leur ville d'implantation (code insee).**
- **Nous préciser si vous avez eu les informations nécessaires concernant le dépistage organisé à partir de la structure de gestion du dépistage dans votre département et la date de début effectif du dépistage organisé dans votre département.**

### Correspondants :

F. Molinié  
Registre de Loire-Atlantique et Vendée  
Tel : 02 40 84 69 81  
[fmolinie@chu-nantes.fr](mailto:fmolinie@chu-nantes.fr)

Registre des tumeurs gynécologiques de Côte d'Or

P. Arveux

### **Le questionnaire comporte 4 parties :**

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| - première partie (page 1)       | identification du patient<br>antécédents personnels et familiaux et surveillance |
| - deuxième partie (page 2)       | diagnostic et bilan clinique-paraclinique  |
| - troisième partie (page 3)      | description anatomopathologique  |
| - quatrième partie (page 4 et 5) | traitement-suivi   |

### **IL EST INDISPENSABLE DE LIRE ATTENTIVEMENT ET D'APPLIQUER LES RECOMMANDATIONS DU GUIDE D'ENREGISTREMENT FRANCIM RECENTMENT ECRIT POUR LES CANCERS DU SEIN**

**1/ Le numéro de département et le numéro identifiant du dossier dans chaque registre doit être reporté systématiquement en haut de chaque page du questionnaire.**

*L'abréviation « Nsp » présente dans tout le questionnaire signifie « Ne sait Pas » ou inconnu quand l'information n'a pas pu être retrouvée.*

*Pour l'ensemble des items de date si le jour ou le mois sont inconnus, les laisser en blanc.*

### **2/ Identification du patient (p.1)**

- Date de naissance en jour, mois, année. Si jour ou mois inconnu, laisser en blanc. Si année inconnue mettre l'âge au diagnostic à côté.

- Les codes INSEE des communes de naissance et de résidence doivent être notés (Ne pas utiliser le code postal). L'adresse exacte doit être enregistrée au niveau de chaque registre afin de pouvoir réaliser ultérieurement des études sur la répartition géographique fine.

*Pour les points 3/ 4/ et 5/ suivants, le retour au dossier médical peut s'avérer insuffisant, un courrier au médecin traitant et/ou au gynécologue sera indispensable pour compléter correctement ces questions.*

### **3/ Antécédents familiaux (p.1)**

Seuls les antécédents de cancer du sein pour des personnes liées au premier degré (mère, sœur, fille) et au deuxième degré (tante, grand-mère) avec la patiente doivent être pris en compte. Si le nombre total de cancers du sein familiaux ou le nombre de cancers familiaux survenus avant 40 ans est inconnu mettre 9. Parfois le dossier mentionnera seulement la notion d'enquête génétique et de prédisposition génétique sans détailler le nombre d'antécédents familiaux.

#### **Définition des femmes à risque génétique :**

■ Présence d'au moins 3 cas de cancer du sein chez des personnes apparentées au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>ème</sup> degré dans la même branche parentale.

■ Ou présence de 2 cas de cancer du sein chez des personnes apparentées au 1<sup>er</sup> degré associé à l'un au moins des critères suivants :

- survenue précoce d'un des cas de cancer par rapport à l'âge habituel, par exemple cancer du sein avant 40 ans

- bilatéralité de l'atteinte

- multifocalité de l'atteinte

- survenue de plusieurs cas de cancer chez la même personne (sein et ovaire)

■ En cas de risque génétique pressenti, une consultation d'oncogénétique peut être proposée afin de réaliser une recherche éventuelle de gènes de prédisposition. Si cette recherche s'avère négative, la conduite à tenir doit être discutée au cas par cas.

Les mammographies de dépistage sont recommandées chez ces femmes à partir de 30 ans ou 5 ans avant l'âge du cancer du sein familial le plus précoce. Les mammographies sont alors bilatérales, annuelles, complées à un examen clinique, et comportent deux incidences par sein (face et oblique externe).

Les mammographies de dépistage sont recommandées chez ces femmes à partir de 30 ans ou 5 ans avant l'âge du cancer du sein familial le plus précoce. Les mammographies sont alors bilatérales, annuelles, couplées à un examen clinique, et comportent deux incidences par sein (face et oblique externe).

#### 4/ Antécédents personnels (p.1)

- En cas de diagnostic antérieur ou synchrone d'un autre cancer, préciser ses codes en **CIMO** et la date de diagnostic en mois, année. Les cancers sont dits « évolutifs » en cas de traitement curatif ou palliatif en cours ou de récurrence ou métastase ou plus globalement en l'absence de rémission.

Un cancer est considéré comme concomitant si découvert avant la fin du primo-traitement du cancer du sein.

- Les pathologies lourdes correspondent à toutes les pathologies pouvant influencer la décision sur le mode de prise en charge du cancer du sein.

#### 5/ Antécédents et surveillance mammaire (p.1)

- Les types de pathologies mammaires bénignes sont : dystrophie, kyste, adénome, mastopathie fibrokystique, mastose, galactophorite... La date correspond à la date diagnostic de l'antécédent non malin. Une hyperplasie épithéliale atypique constitue un facteur de risque. Certaines pathologies mammaires peuvent rendre le diagnostic radiologique plus difficile.

##### - Notion de mammographie réalisée dans les 3 ans précédant la mammo de diagnostic

- La *date de la dernière mammographie* précédant la mammo de dépistage sera souvent imprécise (« mammo il y a 2 ans »), noter une année de réalisation si possible. Elle sera plus précise en cas de mammo récente ayant détecté une anomalie à surveiller.

- *Type de mammographie* : La mammographie de dépistage organisé (ou dépistage de masse) correspond à la réalisation d'une mammographie systématique à la suite d'une invitation de la patiente dans le cadre de la campagne organisée (avec ou sans signe clinique). L'information pourra notamment être obtenue auprès de la structure de dépistage du département.

#### 6/ Mode de découverte et de diagnostic du cancer (p.2)

- La détermination de la *date de diagnostic* doit suivre les **recommandations de l'ENCR**.

-Le type de *mammographie par dépistage organisé* correspond à la description faite plus haut.

- La *mammographie de diagnostic clinique* correspond à la réalisation d'une mammographie à la suite de la découverte, soit par la patiente, soit par le médecin, de signe clinique de tumeur mammaire à explorer. Le résultat final peut conduire au diagnostic d'une pathologie bénigne (adénome...) ou maligne.

- La *mammographie de dépistage individuel* correspond à la réalisation **systématique** d'une mammographie en l'absence de tout signe clinique décelé par le médecin qui l'a prescrite à titre systématique. La *mammographie de surveillance* correspond à la réalisation d'une mammographie prescrite par un médecin mais qui entre dans un cadre spécifique : surveillance mammographique à la suite d'une mammographie suspecte (ACR3, ou présence de microcalcifications, la surveillance systématique de patiente avec un antécédent familial de cancer du sein...).

- En dehors de la mammographie de dépistage organisé, il peut être difficile de distinguer entre mammographie de dépistage individuel (ou de surveillance) et mammographie de diagnostic si le motif de prescription de la mammographie n'est pas précisé, si vous ne savez pas cochez Nsp.

- Le résultat de la mammographie peut être donné soit sous forme « d'ACR » qui est un chiffre (cf ci-dessous), soit sous forme explicite (Normal ACR1-2-3, Suspect ACR4, Pathologique ACR5).

ACR 1	<b>La mammographie est normale</b>
ACR 2	<b>La mammographie montre des anomalies bénignes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• masse opaques rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)</li> <li>• masse opaques ovalaires à centre clair (ganglion intramammaire)</li> <li>• image de densité graisseuse ou mixte</li> <li>• cicatrices connues</li> <li>• macrocalcifications isolées</li> <li>• microcalcifications de type 1 d'après Le Gal</li> <li>• calcifications vasculaires</li> </ul>
ACR 3	<b>La mammographie montre une anomalie probablement bénigne. La probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5 %. Une surveillance est conseillée.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcalcifications de type 2 d'après Le Gal, en foyers unique ou diffuses nombreuses</li> <li>• microcalcifications dispersées groupées au hasard</li> <li>• masse opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites</li> <li>• asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.</li> </ul>
ACR 4	<b>La mammographie montre une anomalie suspecte. Nécessite une vérification histologique.</b> La probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50%. <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples</li> <li>• microcalcifications de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses</li> <li>• images spiculées sans centre dense</li> <li>• masse opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué</li> <li>• distorsions architecturales</li> <li>• asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.</li> </ul>
ACR 5	<b>La mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer.</b> La probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95%. <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées</li> <li>• foyer de microcalcifications de topographie galactophorique quel que soit le type</li> <li>• calcifications évolutives ou associées à des anomalies architecturales ou à une masse opaque</li> <li>• masse opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers</li> <li>• masse opaques spiculées à centre dense.</li> </ul>

#### - Echographie

Les masses opaques rondes sont fréquentes à la mammographie et le plus souvent banales en particulier si elles sont multiples et bilatérales. L'examen complémentaire essentiel pour les caractériser est l'**échographie** afin d'établir une classification ACR.

L'*échographie* peut montrer un syndrome liquidien typique correspondant à un kyste banal. Dans 20 à 30 % des cas, les images ne sont pas aussi typiques et c'est la ponction guidée par l'échographie ou par la stéréotaxie qui permet de vider le kyste et de faire disparaître l'image. Surtout, elle peut montrer un syndrome tumoral de « type bénin », lacunes non liquidiennes, d'autant plus en faveur de la bénignité qu'elle est ovalaire à grand axe parallèle au plan cutané, et que ses contours sont réguliers et qu'elle est d'échogénicité homogène. La probabilité que de telles images traduisent la malignité est faible (valeur prédictive positive (VPP) < 2 %. L'échographie peut montrer aussi une végétation intrakystique ou un épaissement localisé de la paroi.

**Enfin, l'échographie peut montrer une image suspecte, lésion nodulaire hétérogène à contours flous, angulaires, interrompant les strates conjonctives, à grand axe perpendiculaire aux plans superficiels.**

**- Si une IRM ou un scanner du sein est réalisé afin de préciser la topographie des lésions, il faut les noter dans cette partie.**

**Les examens diagnostiques de prélèvement sont regroupés en page 3 avec les données d'anapath. Ils sont à remplir impérativement.**

## **7/ Bilan d'extension (p.2)**

- « Après début du traitement » correspond en général à la réalisation du bilan après la chirurgie.  
« Avant début du traitement » correspond en général à la réalisation du bilan avant le premier temps thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie).
- Noter tous les examens réalisés (l'échographie hépatique est comprise dans échographie abdominale).  
En cas de scanner thoraco-abdominal cocher les 2 cases scanner thorax et scanner abdo.

**- Attention : la notion de suspect ou pathologique ne se rapporte qu'au cancer du sein. Si un examen est pathologique pour une autre raison indépendante du cancer du sein, il ne faut pas le noter comme pathologique.**

## **8/ Résultat clinique-paraclinique (p.2)**

Il doit prendre en compte le bilan réalisé dans les 3 premiers mois après le diagnostic. Attention pour la taille de la tumeur les résultats paracliniques (radiologique) sont plus important que les données cliniques pures.

- Le résultat final synthétique est décrit sous forme de TNM. Le TNM est établi d'après les examens cliniques et paracliniques et le plus souvent notés par le médecin dans le dossier médical. Il est très important pour les cancers avec chimiothérapie néoadjuvante car le pTNM pathologique devient impossible à déterminer.

**Dans tous les cas l'enquêteur devra reconstituer ce TNM (5<sup>ème</sup> édition : classification ci-dessous) au mieux des éléments disponibles dans le dossier de la patiente.**

La notion d'évolutivité (PEV= poussée évolutive): cette notion est souvent rencontrée. Elle décrit la tumeur le plus souvent au moment de la première consultation et se base sur la clinique. Il existe 3 niveaux :

PEV 1 : doublement de la tumeur en moins de 6 mois

PEV 2 : inflammation limitée à une partie du sein

PEV 3 : inflammation diffuse de l'ensemble de la glande (mastite)

**Remarques :**

**Attention à la classification une tumeur de 2cm est classée T1c et pas T2.**

**Attention à la classification en T4 a,b,c,d qui est importante pour la prise en charge.**

**Noter que PEV (Poussée Evolutive) 2 ou 3 est équivalente à un T4d.**

- En cas de **tumeur bilatérale simultanée**, cocher les items « droit » et « gauche » et reporter les informations du cancer avec le stade TNM le plus péjoratif.

- Il est important de compléter le tableau du bilan métastatique initial car parfois les bilans ne sont plus faits ou très incomplet soit lorsque la métastase est évidente soit au contraire lorsque la métastase est peu probable.

- lorsque le bilan est non fait ou incomplet car une métastase est peu probable, il est possible de noter M0 en l'absence d'évolution péjorative car nous avons un recul de 2 ans par rapport au diagnostic. En cas de doute noter MX.

- En cas de **métastase multiple**, cocher plusieurs sites.

**En cas de tumeur bilatérale : les pages 3, 4 et 5 du questionnaire devront être remplies en**

**double en précisant en haut de chaque page s'il s'agit**

## Classification TNM 5<sup>ème</sup> édition (1998)

### T – Tumeur primitive

**TX** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome in situ

Tis (DCIS)	Cancer intra-canalairé in situ
Tis (LCIS)	Cancer lobulaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur

décelable

**Note.** Une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

**T1** Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre

- **T1mic** Micro-invasion ≤ 0.1 cm dans son plus grand diamètre

**Note.** La micro invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer >0.1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification. La présence de multiples foyers de micro invasion doit être notée comme c'est le cas lors d'un carcinome invasif avec multiples foyers.

- **T1a** Tumeur > 0.1 cm et ≤ 0.5 cm dans son plus grand diamètre

- **T1b** Tumeur > 0.5 cm et ≤ 1 cm dans son plus grand diamètre

- **T1c** Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre

**T2** Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre

**T3** Tumeur > 5 cm dans son plus grand diamètre

**T4** Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau

**Note.** La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral. La peau comprend l'hypoderme, le derme et l'épiderme.

- **T4a** Extension à la paroi thoracique

- **T4b** Œdème (y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanée limitée au même sein

- **T4c** A la fois 4a et 4b

- **T4d** Carcinome inflammatoire

**Note.** Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.

Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

### N – Adénopathies régionales

**NX** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

**N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1	N2	N3/
Axillaire homolatérale		
mobile	fixées entre elles ou aux autres structures	mammaire interne homolatérale

### M : métastases à distance

**MX** : détermination impossible de l'extension métastatique

**M0** : absence de métastases à distance

**M1** : présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires susclaviculaires)

Tous les comptes-rendus doivent être photocopiés et envoyés avec le questionnaire après anonymisation (numéro du patient du registre noté sur chaque compte-rendu).

La réalisation de cytologie ou de biopsie et la présence ou non des comptes-rendus doivent systématiquement être indiquées avec les dates correspondantes.

Si tous les CR sont photocopiés, seul le premier cadre précisant la réalisation et la date des prélèvements sera à compléter, le reste de la page sera complété ultérieurement.

Si les CR correspondants ne sont pas photocopiés, l'ensemble des items des premier et deuxième cadres et le cadre de conclusion (pT pN) doivent être renseignés au mieux des informations disponibles dans les dossiers.

**- Le prélèvement pour la cytologie se fait par cytoponction.**

- La *Structure* correspond au lieu de prélèvement. Cela doit permettre de distinguer les cabinets privés de médecins libéraux en ville, des établissements privés et publics. Il faut remplir soit « cabinet privé » soit le nom de l'établissement (ou éventuellement le code correspondant utilisé par le registre). Il faut conserver au registre le lieu exact de réalisation des prélèvements.

**- Méthodes de prélèvement biopsique :**

1. On appelle *microbiopsie* (core biopsy) les prélèvements réalisés avec des « pistolets » réutilisables ou jetables et des aiguilles automatiques jetables de 18 à 12 G. Le calibre le plus utilisé étant le 14-G. Le prélèvement effectué sous anesthésie locale et en conditions d'asepsie habituelle est réalisé sous guidage échographique ou stéréotaxique, soit sur des appareils de stéréotaxie accessoire analogique ou numérique, soit sur des tables dédiées.

2. On appelle *macrobiopsie* (large core vacuum assisted biopsy) des prélèvements plus volumineux par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 « carottes », parfois plus, dont le diamètre est de 8 à 11 G. Ce sont pour l'anatomopathologiste de véritables pièces histologiques. Il existe deux types de matériel : le Mammotome® de Breast Care (Biopsys - Ethicon Endo-Surgery, Johnson & Johnson), le plus ancien, sur lequel ont été réalisées toutes les séries de référence, anglo-saxonnes en particulier, et le Mibb® (Minimal Invasive Breast Biopsy) de United States Surgical Corporation (USSC). Ces dispositifs s'utilisaient quasi exclusivement en guidage stéréotaxique sur des tables dédiées, et maintenant sous guidage échographique (Mammotome® HH, Ethicon Endo-Surgery, Johnson & Johnson).

3. On convient d'appeler *biopsie chirurgicale stéréotaxique ambulatoire (BCSA)* le prélèvement chirurgical, dans des conditions stéréotaxiques, en ambulatoire et sous anesthésie locale, d'une pièce cylindrique qui enlève totalement la lésion en monobloc et, si possible, *in sano*. Ces prélèvements ne sont possibles que sur des tables dédiées et utilisent des canules à usage unique de 5 à 20 mm de diamètre. Les calibres les plus utilisés sont 15 et 20 mm. Actuellement, deux appareillages sont actuellement utilisés : le système Abbi® (*Advanced Breast Biopsy Instrumentation*) de USSC et un dispositif du même type récemment conçu par *Biopsys-Ethicon Endo-Surgery*, le Site-Select®.

4. On convient d'appeler *biopsie chirurgicale diagnostique*, le prélèvement chirurgical effectué au bloc opératoire sous anesthésie générale après un repérage radiologique ou échographique.

**- La biopsie cutanée représente un prélèvement de peau suspecte d'être envahie ou inflammatoire. Il ne s'agit pas ici de la biopsie transcutanée de la tumeur qui est détaillée page 3.**

**- Date de la biopsie : Si plusieurs biopsies sur la tumeur sont réalisées, prendre en compte la première qui affirme le diagnostic.**

**En l'absence de compte-rendu photocopié, le cadre devra être rempli au mieux des informations disponibles. La première question permet de savoir à partir de quels éléments (vus mais non photocopié) vous avez pu remplir le cadre.**

- Le grade SBR est par défaut le SBR modifié (SBR de Elston et Ellis), l'ancien système de grading ne devrait plus être utilisé. Noter en bout de ligne le type de SBR (cf guide de recommandations pour l'enregistrement des cancers du sein).

- Les dosages des récepteurs stéroïdiens, récepteurs d'œstrogènes (RO) et récepteurs de la progestérone (RP) méthode biochimique ou méthode immunohistochimique

- Recherche d'une surexpression de l'oncogène c-erB-2 ou équivalent HER2 :

L'expression du résultat est variable selon les centres. On peut trouver une notion d'expression en nombre de « + » (de 1 à 3, surexpression forte =3+) ou en pourcentage. Normalement « 0 ou 1 croix »= résultat négatif ; « 3 croix »= résultat positif=surexpression ; « 2 croix » résultat à confirmer par une autre méthode (Fish)

**Voici la classification pTN 5<sup>o</sup>VERSION. Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes sur pièce opératoire. Une confirmation histologique est indispensable. En cas de tumeurs multiples dans le même sein, c'est la tumeur ayant la classification T la plus élevée qui sera retenue. Les cancers bilatéraux simultanés seront codifiés séparément pour permettre une codification par types histologiques.**

#### **pT – Tumeur primitive**

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

**Note.** Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0.5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

#### **pN – Adénopathies régionales**

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.

L'examen d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles peut être utilisé pour la classification histologique. Si la classification est basée seulement sur la biopsie d'un ganglion sentinelle sans curage axillaire, il doit être désigné (sn) pour ganglion sentinelle, par exemple pN1 (sn).

**pNX** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

**pN0** Pas d'envahissement des ganglions régionaux\*

**Note.** \*Les cas avec seulement des cellules tumorales isolées (ITC) dans les ganglions lymphatiques régionaux sont classés pN0. Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0.2 mm dans leur plus grande dimension qui sont habituellement détectés par immunohistochimie ou par biologie moléculaire mais qui peuvent être vérifiés sur les colorations H&E. Les ITC ne montrent pas d'activité métastatique comme par exemple prolifération et réaction stromale.

**pN1** : mobile axillaire homolatérale

**pN1a** : micrométastase ? 0,2cm

**pN1b** : métastase > 0,2cm

pN1b1: 1 à 3 ganglions envahis > 0,2cm et ? 2cm

pN1b2 : > 4 ganglions envahis > 0,2cm et ? 2cm

pN1b3 : extension extra-capsulaire < 2cm

pN1b4 : ? 2 cm

**pN2** Axillaire homolatérale fixées entre elles ou aux autres structures

**pN3** Mammaire interne homolatérale

Note : un ganglion sus claviculaire atteint est considéré comme métastase pM1

**pM – Métastases à distance** Les catégories pM correspondent aux catégories M

**Si le nombre de ganglions prélevés n'est pas précisé, coder 98.**

**S'il y a eu un curage « positif » et que le nombre de ganglions envahis n'est pas précisé coder 98.**

**Si on ne sait pas si les ganglions étaient atteints coder 99.**

**Rq : « Imhistch » signifie Immunohistochimie (technique utilisée)**

## **10/ Traitement (p.4-5)**

**- Il s'agit du traitement dans l'année qui a suivi le diagnostic de cancer du sein.**

**- En cas de cancer bilatéral simultané, faire une fiche de traitement (p. 4 et 5) par coté en précisent le côté concerné en haut de chaque feuille.**

- L'absence de traitement curatif s'entend par un traitement purement symptomatique palliatif (antalgique...).

- Le motif de l'absence de réalisation d'un traitement (aucun traitement ou d'un traitement particulier) doit être rempli en fonction de ce qui est écrit dans le dossier (refus, contre indication, autre, Nsp) et pas en fonction de votre propre interprétation.

- le traitement peut être décidé à l'occasion de plusieurs réunions pluridisciplinaires. Si vous savez qu'une concertation pluridisciplinaire a eu lieu mais que vous ignorez le moment où elle s'est tenue, ne cocher aucune des cases suivantes, sinon cocher la ou les cases correspondantes.

## **11/ Traitement chirurgical de la tumeur (p.4)**

- On distingue

- chirurgie conservatrice : tumorectomie, zonectomie, quadrantectomie, pamectomie, **mastectomie partielle**

**Traitements conservateurs « classiques »**

Quadrantectomie-évidement.

Tumorectomie-évidement.

- chirurgie non conservatrice : **mastectomie totale** (exérèse glandulaire la plus compétè possible emportant la plaque aréolo-mamelonnaire), Halsted, Patey

**Chirurgie radicale**

Opération de Halsted

Mastectomie évidement avec résection des muscles pectoraux.

**Chirurgie « supraradicale » [**

Opération de Halsted avec en plus :

- évidement mammaire interne véritable,

- évidement supraclaviculaire.

**Mastectomie radicale modifiée**

Elle comprend par définition un évidement axillaire PATEY

- Le traitement peut être réalisé en plusieurs interventions successives, auquel cas vous devez utiliser les cases successivement.

## **12/ Curage ganglionnaire ou évidement ou lymphadénectomie fonctionnelle (LAF)(p.4)**

- Le curage axillaire standard correspond à l'ablation des ganglions des 2 premiers étages de Berg.

- La technique du ganglion axillaire sentinelle (GAS) correspond à la détection et l'ablation du premier ganglion axillaire.

2 méthodes sont utilisées pour détecter le GAS :

- l'injection de produit colloïdal radioactif marqué au technetium et scintigraphie de détection **pré** et peropératoire

- l'injection d'un colorant lymphotrope (bleu patent) en périaréolaire ou péri-tumoral pendant l'intervention chirurgicale (per-opératoire) puis radiodétection.

L'une ou l'autre ou les 2 méthodes conjointement peuvent être utilisées.

- En 2003 la technique du ganglion axillaire sentinelle était encore en phase d'évaluation, elle était donc souvent réalisée dans le cadre d'essai thérapeutique. Il s'agit donc d'essai thérapeutique différent de celui proposé plus haut qui concerne plutôt les essais sur les protocoles de chimiothérapies.

- Cocher toutes les aires ganglionnaires ayant bénéficiées d'un curage : chaîne mammaire interne (CMI), sus-claviculaire...

### 13/ Chimiothérapie (p.5)

- Le **motif de l'absence de réalisation** d'une chirurgie doit être rempli en fonction de ce qui est écrit dans le dossier. On distingue un motif provenant de la patiente (*refus*) ou du médecin (*Décision médicale* peut signifier soit l'absence d'indication, soit la présence d'une contre indication).

- en cas de traitement commencé mais non réalisé en totalité, quelle que soit la raison (intolérance des effets secondaires, survenue d'un événement interférant, décès...) cocher la case « **arrêt prématuré** ».

- Préciser la date du début du traitement et la position temporelle de la chimiothérapie par rapport à la chirurgie.

- une chimiothérapie peri-opératoire peut exceptionnellement être réalisée.

- **Préciser le protocole de chimiothérapie utilisé :**

FEC100 / FEC50 / FEC75 / **FEC=5FU, Epirubicine, cyclophosphamide**

CMF / **CMF= cyclophosphamide, methotrexate, 5FU**

FAC / **FAC=5FU, Adriamycine, cyclophosphamide**

FEC50+Novantrone

THP 5FU

Novantrone ; Navelbine

Adriamycine Endoxan

Epirubicine hebdo

Taxotere

Classes Sous-classes	Molécules actives
<b>INTERCALANTS</b>	
Anthracyclines	Doxorubicine=adriamycine (ADRIBLASTINE) épirubicine (FARMORUBICINE)
Anthracènediones	idarubicine
Autres	mitoxantrone (NOVANTRONE <sup>®</sup> ) elliptinium
<b>ALKYLANTS</b>	
Oxazophorines	cyclophosphamide (ENDOXAN) ifosfamide (HOLOXAN)
Ethylène-imines	thiotépa
Moutardes azotées	melphalan (ALKERAN)
Nitroso-urées	prednimustine
Antibiotiques	mitomycine (AMETYCINE)
<b>ANTIMETABOLITES</b>	
Antifoliques	méthotrexate
Antipyrimidines	fluoro-uracile
<b>ANTIFUSORIAUX</b>	
Alcaloïdes de la pervenche	vindésine (ELDISINE) vincristine
	vinblastine (VELBE)
	vinorelbine (NAVELBINE)
Taxanes	paclitaxel (PAXENE, TAXOL) docétaxel (TAXOTERE)
<b>DIVERS</b>	
Épipodophyllotoxines	étoposide
Organoplatine	cisplatine carboplatine
Anticorps monoclonaux	trastuzumab (HERCEPTIN)

#### 14/ Radiothérapie (p.5)

**Préciser la date du début du traitement et la position temporelle de la radiothérapie par rapport à la chirurgie.**

#### 15/ Hormonothérapie (p.5)

- **Les antiœstrogènes**

Le tamoxifène, antiœstrogène de référence, est le médicament encore actuellement le plus utilisé.

**Tamoxifène (TAMOFENE, NOLVADEX, ...).**

- **Les inhibiteurs de l'aromatase**

Le premier produit utilisé a été l'aminoglutéthimide.

Deux familles sont distinguées :

- la première qui, comme l'aminoglutéthimide, regroupe des produits non stéroïdiens (type II), agissant sur les enzymes dont le substrat est le cytochrome P<sub>450</sub> (**anastrozole (ARIMIDEX), letrozole (FEMARA)**) ;
- la seconde regroupe des produits de structure stéroïdienne (type I) (**formestane, exemestane (AROMASINE)**) qui se lient sur le site de liaison de l'enzyme (aromatase), transformant les androgènes en œstrogènes.

- **Les progestatifs**

Les progestatifs agissent en bloquant l'axe hypophysoovarien (suppression ovarienne chez la femme préménopausée) et surrénalien, Deux médicaments existent :

- l'acétate de **médroxyprogestérone (MPA)** (500 mg à 1 g/j), soit par voie orale, soit par voie intramusculaire
- l'acétate de **mégestrol** (160 mg/j).
- **La suppression ovarienne soit par chirurgie, radiothérapie ou par agonistes de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) ;**
  - **Les agonistes de la LHRH (ALHRH) (gosérelène ZOLADEX, Décapeptyl)**  
Les formes « retard » disponibles s'administrent une fois par mois et la suppression ovarienne est obtenue de façon certaine dès la deuxième injection. Des agonistes « retard »
  - La **radiothérapie** consiste en une dose de douze à 16 Gy en 4 à 8 fractions est délivrée et permet d'obtenir une suppression ovarienne dans les mois suivant la radiothérapie.
  - La **chirurgie** (ovariectomie bilatérale) est faite par cœlioscopie ou laparotomie. C'est le moyen permettant d'obtenir une suppression œstrogénique maximale la plus rapide (instantanée).

**Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être cochées, mais ne prendre que celle prescrite en première intention dans la première année après le diagnostic. Si plusieurs classes sont prescrites dans la première année mettre l'ordre de prescription à côté de la case cochée.**

#### 16/ Reconstruction mammaire (p.5)

- Elle peut être immédiate au cours du geste chirurgical d'exérèse ou différée après les traitements adjuvants.

- **On distingue 2 grands types de reconstruction :**

- prothèse rétomusculaire (implantation de matériel étranger sous pectoral)
- lambeau musculocutané (du grand dorsal ou du grand droit abdominal=TRAM)

Les 2 techniques peuvent être utilisées conjointement (prothèse et lambeau musculo cutané du grand dorsal).

**La reconstruction peut être réalisée tardivement, il faut la prendre en compte même si elle a été faite plus d'un an après le diagnostic.**

**17/Synthèse chronologie des traitements (mettre un numéro)**

- Exemples

Mettre le même chiffre dans plusieurs cases si réalisation simultanée.

Chirurgie	curage	chimiothérapie	radiothérapie	hormonothérapie
2	2 (curage concomitant de l'exerese)	1(chimionéoadjuvante) – 3 (chimio adjuvante)	4	5

Chirurgie	curage	chimiothérapie	radiothérapie	hormonothérapie
1-2(reprise)	2(curage avec la reprise) – 3 (curage complémentaire)	4	3-5 (radiothérapie avant et après chimio)	6

**18/ Suivi (p.5)**

- Date de première récurrence et date de première métastase le cas échéant.

**Date la plus récente possible au moins 18 mois après le diagnostic**

**18/ Sources d'information**

NOM : LEUX

PRENOM : Christophe

**Titre de Thèse :**

Les délais de prise en charge du cancer du sein – Etat des pratiques en France en 2003

---

## **RESUME**

L'objectif de notre étude était de décrire les délais de prise en charge thérapeutique du cancer du sein en population générale en France.

Un échantillon aléatoire de 1713 cancers du sein infiltrants non métastatiques, diagnostiqués en 2003, a été constitué à partir des cas de dix registres du cancer français. Un retour au dossier médical a permis de compléter un questionnaire spécifique sur la prise en charge initiale diagnostique et thérapeutique. Le délai de prise en charge thérapeutique était défini comme le temps écoulé entre le diagnostic radiologique et le début du premier traitement.

L'âge moyen des femmes au moment du diagnostic était 60 ans. La mammographie était réalisée après un diagnostic clinique chez 53% des femmes, dans le cadre d'un dépistage individuel chez 38% et d'un dépistage organisé chez 9% des femmes. Le délai de prise en charge était inférieur à un mois pour 40% des femmes, compris entre 1 et 2 mois pour 38% et dépassait 2 mois pour 22%. Le délai était plus élevé pour les femmes de 50-70 ans ou de plus de 70 ans que pour les patientes de moins de 50 ans. Le délai apparaissait également plus élevé lorsque la mammographie était réalisée dans le cadre d'un dépistage organisé ou d'un dépistage individuel que dans le contexte de signes cliniques. Les tumeurs de diamètre supérieur à 10 mm étaient associées à des délais plus courts que les tumeurs de diamètre inférieur à 10 mm..

Les recommandations européennes et françaises préconisent un délai de prise en charge inférieur à 4 semaines, c'était le cas chez 40% des femmes.

---

## **MOTS-CLES**

Cancer du sein, Délais, Pratiques de prise en charge, Qualité des soins