

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Margaux LESAGE

Née le 10 Décembre 1988 à Boulogne sur mer (62)

Délais des traitements adjuvants du cancer du sein et impact sur le pronostic des patientes : enquête au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours de 2009 à 2013

Présentée et soutenue publiquement le **6 Avril 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury: Professeur Gilles BODY, Gynécologie-obstétrique, PU-PH, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury : Professeur Isabelle BARILLOT, Radiothérapie, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Henri MARRET, Gynécologie-obstétrique, PU-PH, Faculté de Médecine -Tours

Docteur Iris KELLAL, Gynécologie-obstétrique, PH - CHU Tours

Docteur Guillaume JANORAY, Radiothérapie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Lobna OULDAMER, Gynécologie-obstétrique, PU-PH, Faculté de médecine-Tours

RESUME

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer féminin en France. Parallèlement à l'augmentation constante de son incidence, on assiste à une augmentation des délais pour l'accès aux soins. La maîtrise de ces délais est donc devenue un des objectifs phares de notre Plan Cancer 2014-2019.

Objectif: Evaluer les délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein et étudier leur impact sur le pronostic des patientes.

Matériels et Méthodes : Etude descriptive rétrospective unicentrique au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013 . L'ensemble des patientes opérées pour un cancer du sein sur cette période ont été incluses, soit 2203 patientes. Les délais d'accès aux traitements adjuvants (hors hormonothérapie) ont été relevés : délai chirurgie-chimiothérapie et délai chirurgie-radiothérapie . La survie globale et la survie sans rechute (absence de récurrence loco-régionale ou métastatique à distance) ont été utilisées pour étudier l'impact sur le pronostic.

Résultats : Les délais d'accès aux traitements adjuvants de 1855 patientes ont été analysés. Toutes présentaient un cancer de type infiltrant. Celles-ci ont été réparties en 3 groupes pour les besoins de l'étude: patientes avec radiothérapie adjuvante seule, avec chimiothérapie néo-adjuvante, et avec chimiothérapie adjuvante. Le délai d'accès à la radiothérapie post-opératoire était en moyenne de 64 jours. En cas de chirurgie mammaire conservatrice, un délai d'accès à la radiothérapie de 60 jours a été identifié comme facteur pronostique impactant la survie globale et la survie sans rechute. La réalisation d'une radiothérapie à plus de 240 jours de la date de la première séance de chimiothérapie néo-adjuvante était un facteur pronostique indépendant. Enfin, le délai moyen chirurgie-chimiothérapie adjuvante était de 56 jours, et aucun lien entre ce délai et la survie des patientes n'a été retrouvé.

Conclusion : Le respect des délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein impacte la survie des patientes, notamment en cas de chirurgie mammaire conservatrice.

Mots Clés : Cancer du sein- délai- chimiothérapie-radiothérapie-pronostic-survie.

ABSTRACT

Background : Breast cancer is the most common female cancer in France. In addition to the constant increase of the number of cases, delays to access care elongate. Consequently, controlling these delays has become one of the top priorities of our 2014-2019 Cancer Plan.

Objective: Assess delays to access breast cancer adjuvant treatments and analyse their effects on the patients' prognosis.

Materials and Methods : Descriptive retrospective single-center study at the University Hospital of Tours between 1st January 2009 and 31st December 2013. All patients who underwent surgery for a breast cancer within this period were included, i.e. 2203 patients. Delays to access adjuvant treatments (excluding hormonal therapy) have been collected : surgery-chemotherapy delay and surgery-radiotherapy delay. The overall survival, the disease-free survival, the locoregional relapse-free survival and distant metastasis-free survival were used to study the effect on the prognosis

Results: Delays to access adjuvant treatments of 1855 patients were analysed. All presented with infiltrating type cancer. These were divided into 3 groups for the purpose of the study: patients with adjuvant radiotherapy alone, with neo-adjuvant chemotherapy, and with adjuvant chemotherapy. The delay to access post-operative radiotherapy was, on average, 64 days. In the case of conservative breast surgery, a 60-day access to radiation therapy has been identified as a prognosis factor affecting overall survival and relapse-free survival. Radiotherapy underwent over a 240 days period from the date of the first neo-adjuvant chemotherapy session was an independent prognosis factor. Finally, the surgery-adjuvant chemotherapy average delay was 56 days, and no link between this delay and patient survival was found.

Conclusion: Timelines' compliance to access to adjuvant breast cancer treatments impacts patient survival, especially in breast-conserving surgery.

Key words: Breast cancer-delay-chemotherapy-radiotherapy-prognosis-survival.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU

Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique

HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
IVANES Fabrice Physiologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille Médecine légale
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
BOREL Stéphanie Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse Médecine Générale
LEMOINE Maël Philosophie
MONJAUZE Cécile Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Gilles BODY

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Quelle chance pour moi d'avoir pu apprendre à vos côtés

Merci de m'avoir transmis votre passion pour la Sénologie, j'espère qu'elle me guidera longtemps

Veillez trouver ici l'expression de mon admiration et de mon respect le plus sincère.

A ma Directrice de thèse, Madame le Professeur Lobna OULDAMER

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse

Merci pour ta disponibilité et pour les heures passées à faire de ce travail ce qu'il est aujourd'hui

Tu es un exemple pour nous tous de rigueur et de discipline

Trouve dans ces quelques lignes l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Professeur Henri MARRET

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Merci pour votre présence et votre bienveillance tout au long de mon internat

Veillez trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Professeur Isabelle BARILLOT

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Grâce à vous j'ai découvert l'univers de la radiothérapie

Merci pour le temps passé ensemble en consultation

Veillez trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Docteur Iris KELLAL

Tu me fais l'honneur de juger ce travail

Quel plaisir d'avoir appris à tes côtés

Merci pour tes conseils et ta bonne humeur constante

Trouve ici l'expression de mon respect le plus sincère.

A mon ami Guillaume JANORAY

Je suis ravie que tu fasses parti de ce jury

Pendant quelques mois j'ai découvert et appris auprès du médecin consciencieux que tu es, et je t'en remercie

Je suis très heureuse de te compter parmi mes fidèles amis.

Au Docteur Christelle DENIS,

Pendant tout mon internat tu auras été pour moi un modèle,
Et quel bonheur de t'avoir eue à nos côtés pour l'un des plus beaux jours de notre vie !

A tous ceux aux côtés de qui j'ai eu le plaisir d'apprendre,

Carine Arlicot, Thomas Hebert, Annie Jacquet, il est important pour moi de vous remercier
Aux chefs de clinique et assistants que je n'oublierai pas : Chloé Arthuis, Caroline Brisson et
Hélène Gbaguidi.

A toute l'équipe d'Olympe de Gouges : sages-femmes, IBODES, AS et secrétaires

Je ne peux pas toutes vous citer mais je nommerai quand même Justine, Juliette, Célia,
Marielle, Joëlle, Laetitia, Chanchan... et bien sûr Sophie et Valérie pour leur présence en ce
10 avril 2017 !

A mes co-internes,

Léa, Pauline, Julien et Romain : j'ai été ravie de vous rencontrer et je vous souhaite une
excellente continuation à tous.

A mes amis tourangeaux,

Charles&Célia, Pierre&Margot, Rachel&Gaspard, Evan&Steph, Jano, Bruber, Gui&Débo,
Gui&Maelle, Auré de Chérisy
Ces 5 années à Tours m'auront apporté de belles amitiés.

A mon Utopie,

Bérangère, Hélène, Camille, Victoire et Laura
Une amitié en or et sans faille qui dure déjà depuis 15 ans.
Quel bonheur de franchir les étapes de la vie à vos côtés !

A mes fidèles amis de fac,

Vous avez bien sûr votre place dans ces remerciements : Agathe Sophie Catherine et Sidonie
Brieuc, Antoine Quentin Guillaume et Albé.

A toute ma famille et belle-famille,

Vous m'avez vu entrer en 1^{ère} année de médecine et aujourd'hui je vais être diplômée !

A mes parents et Constance ma sœur,

Un lien d'amour solide
Un soutien sans faille
Une présence constante
Merci pour tout.

A Charles,

Un lien d'amour solide

Un soutien sans faille

Une présence constante

Merci pour tout mon Nam.

A Arsène,

Depuis que tu es né, la vie est encore plus belle !

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France, avec une incidence de 53000 nouveaux cas par an[1, 2].

Parallèlement à l'augmentation de l'incidence de ce cancer, on assiste à une augmentation des délais pour l'accès aux soins [3].

Il est désormais acquis depuis longtemps dans la littérature que le pronostic du cancer du sein dépend de nombreux paramètres clinico-biologiques [4]. Toutefois, les délais de prise en charge, outre qu'ils génèrent une anxiété évitable, sont également un facteur pronostique majeur. L'impact du délai de prise en charge sur la survie, du cancer du sein, à partir de l'apparition des symptômes est admis depuis la revue de la littérature de Richards et al.[5] : la diminution des délais influe la survie à 5 ans. Ainsi selon les auteurs, l'un des déterminants essentiels du pronostic des patientes résiderait dans la rapidité de cette prise en charge, à partir du diagnostic.

Or, la France dispose de peu de données sur les délais d'accès aux traitements, en dehors d'enquêtes épidémiologiques, telle que celle de Molinié par exemple [6]. En revanche d'autres pays, comme le Royaume-Uni et le Canada, se sont engagés déjà depuis plusieurs années dans l'évaluation chiffrée des délais de prise en charge des cancers et en ont fait depuis 2013 un objectif de leur Plan Cancer [7, 8].

Ainsi, à l'instar de la démarche de ces pays, l'action 19.4 de notre Plan Cancer français de 2009-2013 visait à mener une étude sur les délais de prise en charge[9]. En effet, la mesure des délais apparaît, selon les auteurs, comme un véritable élément de la qualité des soins, en plus d'être un traceur potentiel des inégalités d'accès aux soins.

De ce fait l'INCa a publié en 2012 une étude sur les délais de traitement des quatre cancers les plus fréquents en France[10], dont bien sûr le cancer du sein.

Ce contrôle des délais d'accès aux soins est également relayé dans notre Plan cancer 2014 - 2019 [11]puisque'un des objectifs du plan est de développer une politique active de maîtrise des délais de prise en charge, afin de :

- Fixer des objectifs nationaux en termes de délais.
- Inscrire les délais de prise en charge parmi les indicateurs de qualité rendus publiques par les établissements.
- Organiser, au niveau national et régional, une politique active et continue d'amélioration des délais, en fixant aux établissements ayant des délais importants un objectif contractuel d'amélioration.

Le contrôle des délais d'accès aux traitements constitue donc un véritable enjeu stratégique de l'amélioration de la prise en charge du cancer.

Pour ce qui concerne le cancer du sein, la littérature souligne qu'un retard dans l'initiation de la chimiothérapie [12] [13] ou de la radiothérapie [14, 15] peut être associé à une augmentation du risque de récurrence locorégionale.

C'est pourquoi l'Institut National du Cancer recommande qu'en l'absence de chimiothérapie adjuvante, le délai de mise en route de la radiothérapie ne dépasse pas 12 semaines après chirurgie ; de la même façon après une chimiothérapie adjuvante, il recommande de ne pas débiter la radiothérapie au-delà de 6 mois après la chirurgie et au-delà de 5 semaines après la chimiothérapie.

Nous avons donc souhaité dans ce contexte, évaluer les pratiques au sein de notre centre hospitalo-universitaire, pour mieux connaître les délais d'accès aux traitements adjuvants dans le cancer du sein.

L'objectif de notre travail était donc de faire un état des lieux des délais d'accès à la radiothérapie et à la chimiothérapie en cas de cancer du sein, et d'en évaluer l'impact sur la survie de nos patientes.

MATERIELS ET METHODES

1. Schéma d'étude et population :

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective, unicentrique dans le Centre Hospitalier Universitaire (CHRU) de Tours du 01 janvier 2007 au 31 décembre 2013.

Toutes les patientes opérées d'un cancer du sein, de type infiltrant, pendant cette période ont été incluses.

2. Variables et mesures :

L'intégralité des résultats histologiques des prélèvements (microbiopsies, macrobiopsies et pièces opératoires) a été consultée informatiquement. Les variables étudiées des patientes ont été recueillies manuellement à partir des dossiers cliniques et regroupées dans une base de données anonymisées secondairement.

a. Caractéristiques des patientes

Pour chaque patiente, les variables suivantes ont été recueillies:

- Les critères intrinsèques à la patiente : son âge, sa parité, son IMC (indice de masse corporelle qui correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m². Nous avons utilisé la classification de l'OMS concernant l'indice de masse corporelle. Ainsi, l'insuffisance pondérale est définie par un IMC < 18.5 kg/m², le poids normal : $18.5 \leq \text{IMC} < 25$, le surpoids : $25 \leq \text{IMC} < 30$ et l'obésité par un IMC ≥ 30 kg/m²).
- La présence d'un diabète de type 1 ou 2, la présence d'une hypercholestérolémie (définie par un taux de cholestérol total > 2g/l), d'une hypertriglycéridémie (taux de triglycérides > 2g/l), la présence d'une hypertension artérielle, le statut ménopausique et la prise d'un traitement hormonal substitutif.
- L'antécédent de cancer de l'endomètre, du colon ou des ovaires.

b. Sur le plan thérapeutique

- La prise en charge chirurgicale : la date et le type de chirurgie mammaire (tumorectomie ou mastectomie totale) et le type de prélèvement axillaire effectué (ganglion sentinelle ou curage axillaire).
- La réalisation d'une chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante (date de début du traitement).
- La réalisation d'une radiothérapie adjuvante (date de réalisation du traitement).

c. Sur le plan anatomopathologique :

- Le type histologique, la taille de la lésion en millimètre et le stade TNM clinique.
- La présence ou non de récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone (l'absence de récepteurs hormonaux était définie par un pourcentage < 10%).
- La présence d'une surexpression de la protéine HER2 (l'expression de la protéine Her2 étant évaluée par une graduation à 3 croix grâce à une méthode d'immuno-histochimie (0 et 1+ = négatif ; 3+= positif), complétée par une technique d'hybridation in situ lorsque le résultat est incertain (2 +)).
- Le caractère uni ou multifocal de la lésion (la multifocalité étant définie par au moins deux foyers d'infiltration tumorale séparés par du tissu mammaire sain).
- La présence d'un contingent in situ associé, sa taille et son grade le cas échéant.
- La présence d'emboles lymphatiques.
- Le nombre de ganglions axillaires prélevés et envahis.
- La taille des berges en millimètre.

Enfin pour évaluer le pronostic et la survie, il a été recherché l'existence d'une éventuelle rechute (récidive loco régionale ou métastatique à distance) connue à la date du recueil des données (19/08/2017) en précisant le type de métastases (osseuses, viscérales, cérébrales ou cutanées), leur date de diagnostic, la date des dernières nouvelles des patientes et la date de décès, le cas échéant.

3. Statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R 3.1.2 (package Hmisc, Design and Survivallibraries). Les caractéristiques démographiques et cliniques de base sont résumées par des variables continues et des variables catégorielles. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de chi2 (χ^2) ou le test de Fisher. Les différences entre les variables continues ont été analysées avec le test de Student. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

La survie des patientes a été calculée en analyse univariée par le test du log-rank et en analyse multivariée par régression logistique (modèle de Cox). Les Hazard Ratio (HR) ont été rapportés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC95%]. Les courbes de survie ont été construites par la méthode Kaplan-Meier. La survie a été calculée comme le nombre de mois à partir de la date de diagnostic de cancer de l'ovaire jusqu'à la date de décès. Les données des patientes vivantes à la date de point ont été censurées. L'ensemble des variables avec une p-value $p < 0,15$ en analyse univariée a été implémentée dans un modèle multivarié de régression logistique. Une formulation bilatérale a été choisie pour l'ensemble des tests. Les Odds Ratio (OR) ont été rapportés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC95%]. Les données ont été répertoriées avec une base de données Excel (Microsoft, redmond, WA, USA) et les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.1.2 (package Hmisc, Design and Survivallibraries, Vienna, Austria).

4. Mesure des délais de prise en charge

Il convient de définir ce que l'on nomme le délai de prise en charge : celui-ci correspond au temps écoulé entre le diagnostic initial du cancer du sein et l'initiation de son traitement.

Le calcul des délais de prise en charge a nécessité de pouvoir recueillir dans les dossiers médicaux et les fiches de RCP les dates précises des évènements bornant les délais étudiés. Les dates complètes avec jour mois année (quand celles-ci étaient précisées dans le dossier) ont été recueillies.

Dans cette étude, nous avons choisi de mesurer différents délais :

- Le délai d'accès à la radiothérapie post-opératoire : délai entre l'intervention chirurgicale et la première séance de radiothérapie (date du début effectif de la radiothérapie)
- Le délai d'accès à la chimiothérapie post-opératoire : délai entre l'intervention chirurgicale et la première séance de chimiothérapie.
- Le délai entre la première séance de chimiothérapie néo-adjuvante et la première séance de radiothérapie.

RESULTATS

Sur la période de l'étude, s'étendant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2013, 2203 patientes ayant eu un cancer du sein ont été prises en charge au CHRU de Tours. Nous avons pu analyser les données de 1855 patientes présentant un cancer du sein de type carcinome infiltrant. Pour les besoins de l'étude, nous les avons réparties en 3 groupes :

- 1- Patientes avec radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie (néo-adjuvante/ adjuvante).
- 2- Patientes avec chimiothérapie néo-adjuvante.
- 3- Patientes avec chimiothérapie adjuvante.

I -Patientes avec radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie (néo-adjuvante/ adjuvante) :

Les patientes présentant un cancer du sein infiltrant justifiant d'une radiothérapie adjuvante étaient au nombre de 904. Leurs caractéristiques démographiques sont résumées dans le tableau n° 1. L'âge moyen des patientes était de $64,6 \pm 11,6$ ans. Les types de chirurgies mammaires et axillaires ainsi que les caractéristiques histologiques des tumeurs sont présentées dans le tableau n°2. Le tableau n° 3 présente les caractéristiques évolutives de ces patientes.

Tableau n ° 1 : Caractéristiques démographiques des patientes du groupe 1

		n=904
<i>Age (moyenne ± écart type [min-max])</i>	n = 904	64,6 (± 11,6(23-94))
<i>Parité (moyenne ± écart type [min-max])</i>	n=844	2,1 (± 1,1 (0-14))
<i>IMC</i> <i>- maigre</i> <i>- normal</i> <i>- surpoids</i> <i>- obèse</i>	n=857	38 (4,4%) 397 (46,3%) 263 (30,7%) 159 (18,5%)
<i>Diabète</i>	n=782	71 (9,1%)
<i>Hypertension artérielle</i>	n=902	299 (33,1%)
<i>Hypercholestérolémie</i>	n=900	157 (17,4%)
<i>Hypertriglycémie</i>	n=866	17 (1,9%)
<i>ATCD Cancer de l'endomètre</i>	n=885	8 (0,9%)

IMC: Indice de masse corporelle ; ATCD : antécédent.

Tableau n° 2 : Types de chirurgies mammaires et axillaires et caractéristiques histologiques des tumeurs du groupe 1

Variables	n	
Taille en imagerie (moyenne ± écart type [min- max]) en mm	786	15,3 ±11,7 (2-110)
Bilatéralité	904	36 (3,9%)
Type de chirurgie mammaire - conservateur - non conservateur	900	757 (84,1%) 143 (15,9%)
Type de chirurgie axillaire - Aucune - Ganglion sentinelle - Curage axillaire	902	20 (2,2%) 572 (63,4%) 310 (34,4%)
Taille en anatomopathologie (moyenne ± écart type [min- max]) en mm	879	17,4± 14,1 (0,5-135)
Histologie infiltrant -cci -cli -cci+cli -autres	904	675 (74,7%) 133 (14,7%) 23 (2,5%) 73 (8,1%)
Multifocalité	886	115 (12,9%)
Grade SBR - 1 - 2 - 3	874	252 (28,8%) 519 (59,4%) 103 (11,8%)
Récepteurshormonaux - RE+/RP- - RE-/RP+ - RE+/RP+ - RE-/RP-	893	145 (16,3%) 7 (0,3%) 699 (78,3%) 42 (4,7%)
Her 2	869	28 (3,2%)
Phénotype - Luminal A - Luminal B - Her 2 - Triple négatif	894	656 (73,4%) 196 (21,9%) 9 (1%) 33 (3,4%)
Emboles	803	111 (13,8%)
Présence d'un contingent in situ	879	492 (55,9%)
Grade in situ - bas - intermédiaire - haut	456	68 (14,9%) 278 (60,9%) 110 (24,1%)
Atteinte ganglionnaire axillaire	882	187 (21,2%)

Tableau n° 3 : Caractéristiques évolutives

	n =	nombre (%)
<i>Rechute</i>	904	120 (13,3%)
<i>Récidive locale</i>	871	78 (8,9%)
<i>Délai récidive (moyenne en mois)</i>		104 (2-366)
<i>Métastases</i>	851	53 (6,2%)
<i>Métastase osseuse</i>	851	38 (%)
<i>Métastase viscérale</i>	851	34 (%)
<i>Métastase cérébrale</i>	851	7 (%)
<i>Délai métastases (moyenne en mois)</i>		38(0-372)
<i>Recul (moyenne en mois)</i>	904	65 (3-465)
<i>Décès</i>	904	27 (2,9%)

Dans notre étude, le délai entre la date de chirurgie et la date du début effectif de la radiothérapie (DCRT) était en moyenne de 64 jours (médiane à 54 jours) et variait de 21 jours à 323 jours.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survie globale et le DCRT ($p=0,79$). Par contre, il existait une association entre le DCRT et la survie sans rechute $HR = 1,04 [0,99-1,08]$; $p=0,04$ (Tableau n°4). C'est pourquoi, plusieurs seuils ont été évalués (45, 60, 75 et 90 jours) et un seuil à 90 jours a été retenu pour la population globale. L'analyse statistique a retrouvé un lien significatif entre la survie sans rechute et un délai chirurgie-radiothérapie supérieur à 90 jours (en analyse multivariée $HR = 2,12 [1,03-4,36]$ $p=0,04$). Ainsi, les patientes bénéficiant d'une radiothérapie adjuvante au-delà des 90 jours post-opératoire semblent plus à risque de récurrence.

La réalisation de la radiothérapie à plus de 90 jours de la date de la chirurgie apparaît donc comme un facteur **indépendant** impactant la survie sans rechute dans la population globale.

Lorsqu'on s'intéressait aux patientes bénéficiant d'un traitement **conservateur**, concernant le DCRT, les mêmes seuils ont été évalués, et un seuil à 60 jours a été retenu pour cette population.

Nous avons retrouvé une association significative entre la survie sans rechute, la survie globale et un délai chirurgie-radiothérapie supérieur à 60 jours. Comme présenté dans le tableau n°5, en analyse multivariée, la survie sans rechute et la survie globale semblent altérées en cas de radiothérapie réalisée à plus de 60 jours du traitement chirurgical conservateur, respectivement $HR = 1,54 [0,92-3,31]$ $p=0,15$ et $HR = 2,98 [0,84-10,55]$ $p=0,08$. Ainsi, la réalisation de la radiothérapie à plus de 60 jours de la date de la chirurgie conservatrice apparaît donc comme un facteur **indépendant** impactant la survie **globale** et la survie sans **rechute**.

Tableau n° 4 : Facteurs pronostiques des patientes du groupe 1.

	Analyse univariée HR [IC95%]	p	Analyse multivariée HR [IC95%]	p
Survie sans rechute				
Age	1,03[1,01-1,05]	<0,0001	1,02[0,99-1,05]	0,18
Ménopause	1,48[0,83-2,64]	0,18	-	-
IMC	1,01[0,97-1,04]	0,86	-	
Taille	1,03[1,02-1,04]	<0,0001	-	-
histologique				
Multifocalité	1,75[1,02-2,94]	0,04	-	
Phénotype				
HER2	Ref			
Luminal A	0,36[0,09-1,48]	0,16		
Luminal B	0,55[0,13-2,33]	0,42		
Triple négatif	1,28[0,27-6,01]	0,75		
Récepteurs				
RE+/PR-	Ref			
RE+/RP+	0,65[0,40-1,08]	0,09	0,92[0,42-2,02]	0,84
RE-/RP-	2,19[1,04- 4,59]	0,03	4,30[1,57- 11,8]	0,004
RE-/RP+	1,28[0,17-9,59]	0,80	4,46[0,54-36,9]	0,16
Emboles	2,14[1,27-3,59]	0,004	1,15[0,59-2,22]	0,68
N+ atteinte ganglionnaire axillaire	3,13[2,15- 4,54]	<0,0001	4,65[2,48-8,68]	<0,0001
Délai chir-RT	1,04[0,99- 1,08]	0,04	-	-
Délai chir-RT>90)jours	2,50[1,37- 4,56]	0,002	2,12[1,03-4,36]	0,04

Tableau 5 : Facteurs pronostiques des patientes du groupe 1 : sous groupe traitement conservateur.

	Analyse uni variée HR [IC95%]	p	Analyse multi variée HR [IC95%]	p
Survie globale				
Age	1,08[1,03-1,14]	0,001	1,07[0,99-1,16]	0,05
Ménopause	1,29[0,29-5,68]	0,73	-	-
IMC	1,04[0,95-1,13]	0,40	-	
Taille histologique	1,08[1,01-1,16]	0,02	1,06[0,98-1,15]	0,12
Multifocalité	0,76[0,9-5,8]	0,79	-	
Phénotype				
HER2	Ref			
Luminal A	-	0,99		
Luminal B	-	0,99		
Triple négatif	-	0,99		
Récepteurs				
RE+/PR-	Ref			
RE+/RP+	0,68[0,19-2,40]	0,55		
RE-/RP-	1,22[0,13- 11,8]	0,86		
RE-/RP+	-	0,99		
Emboles	0,55[0,07-4,20]	0,56		
N+	1,12[0,35- 3,55]	0,84	-	
Délai chir-RT	1,01[1,00- 1,03]	0,15	-	-
Délai chir-RT>60jours	3,10[0,99- 10,6]	0,07	2,98[0,84-10,55]	0,08
Survie sans rechute				
Age	1,02[1,00-1,04]	0,03	1,07[0,99-1,16]	0,55
Ménopause	1,33[0,70-2,51]	0,38	-	-
IMC	0,99[0,95-1,04]	0,96	-	
Taille histologique	1,04[1,01-1,07]	0,02	-	-
Multifocalité	1,62[0,73-3,57]	0,23	-	
Phénotype				
HER2	Ref			
Luminal A	0,29[0,04-2,11]	0,22		
Luminal B	0,38[0,05-2,87]	0,35		
Triple négatif	0,84[0,10-7,27]	0,87		
Récepteurs				
RE+/PR-	Ref			
RE+/RP+	0,92[0,47-1,81]	0,81	1,31[0,39-4,45]	0,66
RE-/RP-	2,66[0,96- 7,38]	0,06	5,75[1,24-26,6]	0,02
RE-/RP+	-	0,99	-	0,99
Emboles	1,81[0,90-3,65]	0,09	1,35[0,54-3,35]	0,52
N+	1,87[1,18- 2,98]	0,008	3,06[1,35-6,98]	0,007
Délai chir-RT	1,01[1,00- 1,02]	0,002	-	-
Délai chir-RT>60jours	1,98[1,02- 3,83]	0,04	1,54[0,92-3,31]	0,15

II -Patientes avec chimiothérapie néo-adjuvante:

Les patientes présentant un cancer du sein infiltrant justifiant d'une chimiothérapie néo-adjuvante étaient au nombre de 241. Leurs caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau n°6 : l'âge moyen de ces patientes était de $49.7 \pm 11,6$ ans. Les types de chirurgies mammaires et axillaires ainsi que les caractéristiques histologiques des tumeurs sont présentées dans le tableau n°7.

Tableau n ° 6 : Caractéristiques démographiques des patientes du groupe 2

		n=241
<i>Age (moyenne ± écart type [min-max])</i>	n = 241	49,7 (± 11,6(24-84))
<i>Parité (moyenne ± écart type [min-max])</i>	n=241	1,8 (± 1,5 (0-9))
<i>IMC</i> - maigre - normal - surpoids - obèse	n=217	5 (%) 100 (%) 65 (%) 47 (%)
<i>Diabète</i>	n=199	5 (%)
<i>Hypertension artérielle</i>	n=237	39 (%)
<i>Hypercholestérolémie</i>	n=237	24 (%)
<i>Hypertriglycémie</i>	n=231	7 (%)
<i>ATCD Cancer de l'endomètre</i>	n=237	0 (%)

Tableau n° 7: Type de chirurgies mammaires et axillaires et caractéristiques histologiques des tumeurs du groupe 2

Variabiles	n	
Taille en imagerie (moyenne ± écart type [min- max]) en mm	219	48±28,4 (7-200)
Bilatéralité	241	16 (%)
Type de chirurgie mammaire - conservateur - non conservateur -non opérée	240	76 (%) 149 (%) 15(%)
Type de chirurgie axillaire - Aucune - Ganglion sentinelle - Curage axillaire	237	31 (%) 9 (%) 197 (%)
Taille en anatomopathologie (moyenne ± écart type [min- max]) en mm	187	29± 28,5 (0-210)
Histologie infiltrant -cci -cli -cci+cli -autres	241	204 (%) 19 (%) 3 (%) 15 (%)
Multifocalité	230	60 (%)
Grade SBR - 1 - 2 - 3	213	18 (%) 89 (%) 106 (%)
Récepteurshormonaux - RE+/RP- - RE-/RP+ - RE+/RP+ - RE-/RP-	239	35 (%) 4 (%) 108 (%) 92 (%)
Her 2	236	56 (%)
Phénotype - Luminal A - Luminal B - Her 2 - Triple négatif	240	67 (%) 81 (%) 34 (%) 58 (%)
Emboles	170	69 (%)
Présence d'un contingent in situ	209	96 (%)
Grade in situ - bas - intermédiaire - haut	81	8 (%) 19 (%) 54 (%)
Atteinte ganglionnaire axillaire	205	116 (%)

Le délai entre la date de la première cure de chimiothérapie néo-adjuvante et la date du début effectif de la radiothérapie (DCMRT) était en moyenne de 218 jours (médiane 213 jours) et variait de 115 jours à 290 jours.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survie globale et le DCMRT ($p=0,33$). Par contre, il existait une association entre le date de la première séance de chimiothérapie néo-adjuvante, la date du début effectif de la radiothérapie et la survie sans rechute $HR = 1,04[1,01-1,07]$; $p=0,004$ (Tableau n°8)

C'est pourquoi, plusieurs seuils ont été évalués (150, 180, 210 et 240 jours) et un seuil à 240 jours (8mois) a été retenu pour la population globale.

Pour les métastases à distance, nous avons retrouvé un lien statistiquement significatif entre la survie sans métastases et un délai entre la première séance de chimiothérapie néo-adjuvante et le début effectif de la radiothérapie supérieur à 240 jours, $HR = 1,79[1,05-3,01]$; $p=0,03$.

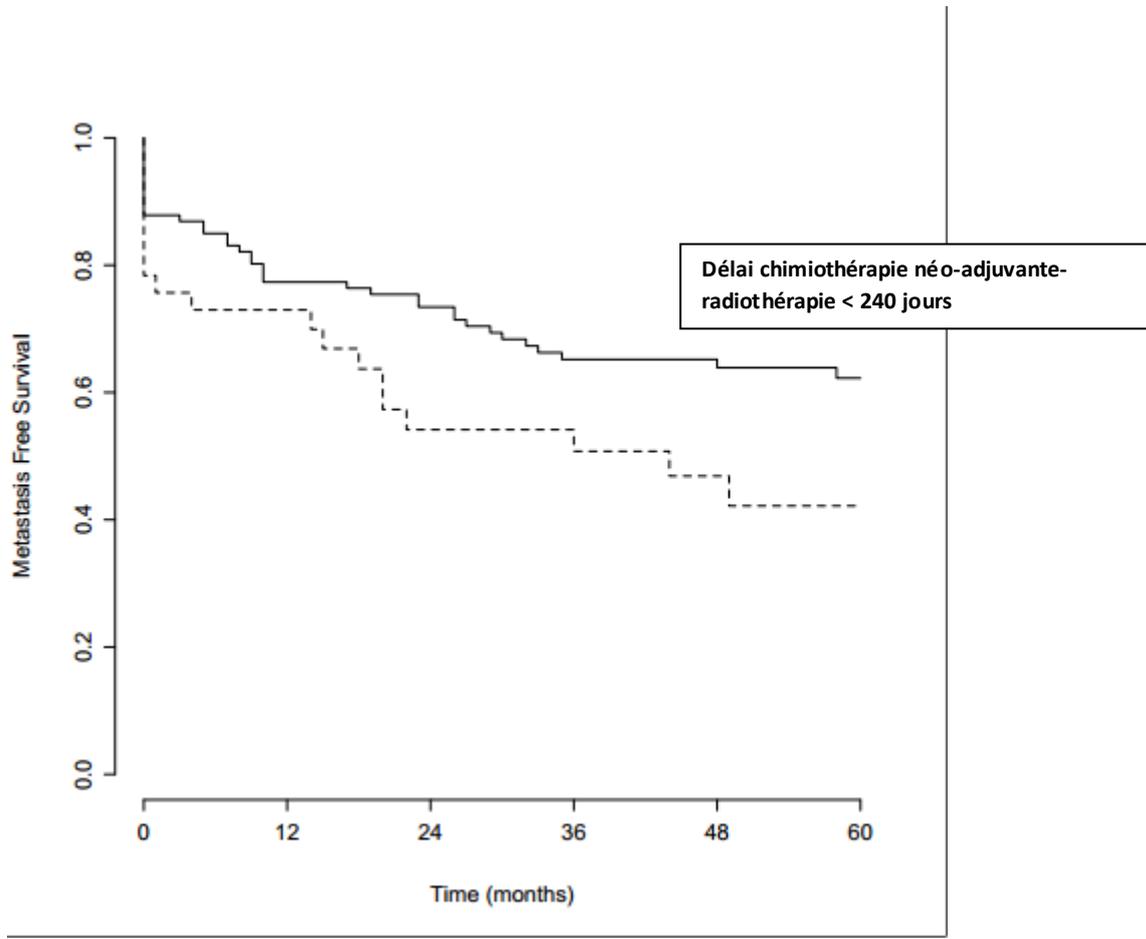
Ainsi, la réalisation d'une radiothérapie à plus de 240 jours de la date de la première séance de chimiothérapie néo-adjuvante était donc un facteur pronostique **indépendant** impactant la survie sans rechute dans la population globale (Figure 1).

Concernant la récurrence locorégionale, nous avons retrouvé un lien statistiquement significatif entre la survie sans rechute et un délai entre la première chimiothérapie néo-adjuvante et la date de début effectif de la radiothérapie supérieur à 210 jours, $HR = 3,09[1,12-8,54]$; $p=0,02$.

Tableau n°8: Facteurs pronostiques des patientes du groupe 2. Analyse univariée et multivariée.

	Analyse univariée HR [IC95%]	p	Analyse multivariée HR [IC95%]	p
Survie sans rechute				
Age	1,01[0,99-1,03]	0,20	-	-
Ménopause	1,16[0,77-1,76]	0,47	-	-
IMC	0,99[0,95-1,03]	0,62	-	
Taille histologique	1,08[1,01-1,15]	0,02	1,005[0,99-1,02]	0,47
Multifocalité	0,71[0,45-1,13]	0,15	-	
Phénotype HER2	Ref		-	
Luminal A	0,42[0,22-0,77]	0,005		
Luminal B	0,76[0,45-1,30]	0,32		
Triple négatif	0,89[0,51-1,54]	0,68		
Récepteurs	Ref			
RE+/PR-	1,39[0,74-2,61]	0,30	4,13[0,55-31,0]	0,16
RE+/RP+	1,99[1,07- 3,73]	0,02	11,40[1,42- 85,9]	0,02
RE-/RP-	1,32[0,29-5,01]	0,71	-	0,99
RE-/RP+				
Emboles	1,61[1,05-2,46]	0,02	1,41[0,73-2,70]	0,30
N+	3,13[1,49- 3,72]	0,0002	3,91[1,77-8,64]	0,0007
Délai chimio-RT	1,04[1,01- 1,07]	0,004	-	-
Délai chimio-RT>240jours	1,79[1,05- 3,01]	0,03	1,99[0,86-4,58]	0,10

Figure 1 : Courbe de survie sans rechute patientes du groupe 2



III -Patientes avec chimiothérapie adjuvante:

Les patientes avec un cancer du sein infiltrant justifiant d'une chimiothérapie adjuvante étaient au nombre de 710. Leurs caractéristiques démographiques sont résumées sur le tableau n° 9 et les types de chirurgies mammaires et axillaires ainsi que les caractéristiques histologiques sont présentés dans le tableau n°10.

Le délai entre la date de la chirurgie et la date de la première cure de chimiothérapie était en moyenne de 56 jours (médiane 45 jours) et variait de 16 jours à 251 jours.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survie globale et le délai chirurgie-chimiothérapie ($p=0,42$) y compris pour le sous-groupe traitement conservateur ($p=0,16$).

De la même façon, il n'existait pas de lien entre la survie sans rechute et le délai chirurgie-chimiothérapie ($p=0,91$) y compris pour le sous-groupe traitement conservateur ($p=0,66$).

Tableau n °9 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude

		n=710
<i>Age (moyenne ± écart type [min-max])</i>	n = 710	53 (± 10,7(24-89))
<i>Parité (moyenne ± écart type [min-max])</i>	n=678	2,0 (± 1,3 (0-10))
<i>IMC</i> <i>- maigre</i> <i>- normal</i> <i>- surpoids</i> <i>- obèse</i>	n=689	26 (%) 365 (%) 186 (%) 112 (%)
<i>Diabète</i>	n=580	17 (%)
<i>Hypertension artérielle</i>	n=707	118 (%)
<i>Hypercholestérolémie</i>	n=708	85 (%)
<i>Hypertriglycémie</i>	n=693	14 (%)
<i>ATCD Cancer de l'endomètre</i>	n=703	7 (%)

Tableau n° 10: Type de chirurgie mammaire et axillaire et caractéristiques histologiques des tumeurs du groupe 3

Variables	n	
Taille en imagerie (moyenne ± écart type [min- max]) en mm	602	21,8±13,6 (3-96)
Bilatéralité	710	23 (%)
Type de chirurgie mammaire - conservateur - non conservateur -non opérée	710	395 (%) 313 (%) 2 (%)
Type de chirurgie axillaire - Aucune - Ganglion sentinelle - Curage axillaire	237	13 (%) 156 (%) 537 (%)
Taille en anatomopathologie (moyenne ± écart type [min- max]) en mm	688	25,7± 14,7 (0-150)
Histologie infiltrant -cci -cli -cci+cli -autres	710	557 (%) 80 (%) 21 (%) 52 (%)
Multifocalité	700	202 (%)
Grade SBR - 1 - 2 - 3	692	46 (%) 323 (%) 323 (%)
Récepteurshormonaux - RE+/RP- - RE-/RP+ - RE+/RP+ - RE-/RP-	703	69 (%) 12 (%) 451 (%) 171 (%)
Her 2	688	138 (%)
Phénotype - Luminal A - Luminal B - Her 2 - Triple négatif	703	219 (%) 314 (%) 56 (%) 114 (%)
Emboles	621	258 (%)
Présence d'un contingent in situ	685	460 (%)
Grade in situ - bas - intermédiaire - haut	424	21 (%) 174 (%) 229 (%)
Atteinte ganglionnaire axillaire	681	401 (%)

DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein, et d'en évaluer l'impact sur la survie des patientes.

Nous avons retrouvé qu'un délai chirurgie-radiothérapie de 90 jours est à considérer comme un facteur pronostique majeur. De même, nous avons pu préciser qu'après une chirurgie mammaire conservatrice, un délai d'accès à la radiothérapie adjuvante supérieur à 60 jours impacte négativement la survie globale et sans rechute de nos patientes.

Pour la chimiothérapie néo-adjuvante, nous avons pu retenir un délai de 240 jours (8 mois) en deçà duquel la radiothérapie complémentaire doit avoir lieu, pour ne pas majorer le risque de récurrence métastatique à distance. Ce délai diminue à 210 jours (7 mois) pour la récurrence loco-régionale.

Notre étude a donc permis d'évaluer les délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein au CHRU de Tours, et d'en proposer des valeurs seuils à considérer comme facteurs pronostiques indépendants.

Il faut en effet souligner que sur la question des délais de prise en charge dans le cancer du sein, le niveau de preuve scientifique est limité. La littérature propose peu d'études spécifiques. Il s'agit souvent de méta-analyses évaluant l'analyse rétrospective d'essais cliniques ou de cohortes institutionnelles. Et il faut préciser que l'hétérogénéité est la grande limite de ces études : que celle-ci soit liée à la population étudiée, aux traitements reçus ou encore au critère de jugement choisi.

Toutefois, il existe des recommandations.

D'une part, la Haute Autorité de Santé précise que :

- La chimiothérapie doit être débutée dans les 3 à 6 semaines qui suivent la chirurgie.
- Le délai d'initiation de la radiothérapie est associé au risque de récurrence loco-régionale. Le délai maximum après chirurgie, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, doit être inférieur à 12 semaines. Ce délai est concordant avec nos résultats dans la population globale mais est réduit à 8 semaines en cas de traitement conservateur.
- Si une chimiothérapie et une radiothérapie sont indiquées, la chimiothérapie est le plus souvent réalisée en premier. Dans ce cas, la radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie.

En 2013, S. Giard et al., avec l'appui de l'INCa et de la SFSPM, ont publiés les recommandations nationales françaises de prise en charge du cancer du sein infiltrant via onze questions cliniques d'actualité. On note que les auteurs ne précisent aucun délai de mise en route de la radiothérapie, et concernant la chimiothérapie adjuvante ces derniers indiquent un délai de mise en route dans les trois mois qui suivent la chirurgie (sans pour autant identifier de délai optimal).

L' European Society of Breast Cancer Specialists , quant à elle, définit des recommandations de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein, et pose des critères de qualité[16]. Selon l'EUSOMA, le critère temps est un indicateur de qualité : elle précise que, dans un centre de référence, l'intervalle entre la date du diagnostic et la date de la chirurgie doit être strictement inférieur à 6 semaines. Mais elle ne propose pas de délais à respecter concernant les traitements adjuvants [17].

Enfin au sein de notre région, le réseau de cancérologie de la région centre, l'OncoCentre, stipule qu'après le traitement chirurgical, la chimiothérapie doit être introduite dans un délai de trois à cinq semaines maximum. Le réseau ne précise toutefois pas de délais pour l'initiation de la radiothérapie.

D'autre part, si on s'intéresse à la littérature, on remarque que pour Chavez et al. il existe un effet défavorable sur la survie globale si la chimiothérapie est introduite dans un délai >12 semaines ; le même impact défavorable est retrouvé si la chimiothérapie est introduite au-delà de 8 semaines en cas de tumeurs triple négative, de stade III et de tumeur sur-exprimant HER2 [13] .

L'équipe de Hershman, quant à elle, souligne qu'il existe un effet défavorable en survie globale si la radiothérapie est débutée dans un délai >12 semaines après la chirurgie (en l'absence de chimiothérapie) [14] . Donnée que nous retrouvons également dans notre population globale.

Pour Maaren et al [18] en cas de chimiothérapie, la radiothérapie doit être instaurée dans un délai de 20 semaines maximum (5mois). Dans notre enquête ce délai est à 210 jours soit 7 mois.

Si l'on s'intéresse à optimiser la prise en charge des patientes en cancérologie mammaire, il apparaît effectivement nécessaire de respecter les délais de prise en charge et d'en connaître les valeurs chiffrées. Toutefois, il faut bien intégrer le fait que ces délais dépendent aussi bien du patient, que des professionnels de santé, ou du système de santé. Ainsi, par exemple, selon l'équipe de Revaux et al., l'âge impacte le délai d'accès à la radiothérapie (plus court pour les

femmes jeunes) [19]. De même, selon l'étude de Liman en 2016 [20], le stade T de la classification TNM influence significativement le délai d'accès à la première prise en charge thérapeutique (qu'il s'agisse d'une chirurgie ou d'une chimiothérapie néo-adjuvante) avec un délai plus long pour les tumeurs non palpables. Toutefois, Quilleta et al. en 2016 confirme que les délais d'accès aux traitements sont dépendants de certains facteurs : mais pour lui l'âge jeune, le stade TNM élevé et le grade SBR bas sont associés à une augmentation de ces délais [21]. Ces données sont d'ailleurs concordantes avec les résultats retrouvés par l'étude de l'INCa en 2011[10].

Par ailleurs, l'innovation technologique constante telle que la performance de l'IRM notamment en pré-opératoire [22, 23], l'analyse oncogénétique ou encore le développement de test pronostic, influence également les délais de prise en charge. Aussi, il serait facile de penser que l'évolution des techniques chirurgicales d'oncoplastie et de reconstruction mammaire impacte directement ces délais : augmentation du temps opératoire, augmentation du nombre d'incisions et donc majoration des complications post-opératoires et retard de cicatrisation. Pour autant, les équipes de Mortenson en 2004 [24] et Dogan en 2013 [25] ne retrouvent pas d'augmentation des délais aux traitements adjuvants après oncoplastie ou reconstruction mammaire immédiate.

Enfin, le système de soins actuel joue également un rôle important, avec par exemple des délais de prise en charge différents entre l'hôpital public et les centres de lutte contre le cancer [3]. En effet, en France les cancers sont pris en charge par un système de soins très décentralisé en termes de lieux de traitements et d'intervenants, ce qui engendre une grande hétérogénéité des pratiques. [26]

Au vu de cette étude et de l'ensemble de la réflexion posée sur les délais de prises en charge, il semble important d'envisager des actions correctrices possibles, d'une part pour la mesure de nos délais de prise en charge et d'autre part pour leur amélioration.

Premièrement, concernant le recueil chiffré de nos délais de traitement, l'INCa souligne qu'il est nécessaire de réfléchir à un système de mesure en routine pour aider à automatiser ce recueil de données. En effet actuellement selon eux, les dates clés du parcours de soins des patientes, ne sont pas disponibles de façon directe dans les fiches de RCP. C'est pourquoi le réseau Oncocentre a réfléchi sur le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC). Celui-ci pourrait donc être un outil à adapter pour l'étude des délais de prise en charge.

Deuxièmement, si l'on souhaite réduire nos délais et optimiser le circuit de nos patientes il faudrait réfléchir à faciliter leur parcours au sein des trois services indispensables à leur prise en charge : la radiologie, l'anatomopathologie et la gynécologie. Ceci pourrait passer par la

mise en place au sein de notre centre hospitalo-universitaire d'une infirmière coordinatrice en cancérologie mammaire, dont la fonction première serait d'harmoniser via les secrétariats, l'ensemble des rendez-vous de la patiente.

Il est également important de souligner qu'un délai maîtrisé réduit les effets psychologiques liés à la suspicion du diagnostic de cancer. Cette période d'attente est source d'anxiété majeure chez nos patientes. En 2015, l'étude EVADIASEIN évalue le diagnostic en un jour des lésions du sein et, à la question « Pensez-vous que le principe du diagnostic en un jour soit bénéfique pour les patientes ? », 95% ont répondu oui [27].

C'est d'ailleurs dans cet objectif d'amélioration du parcours dans la lutte contre la maladie que le Centre Oscar Lambret de Lille a mis en place, depuis le 1^{er} décembre 2014, une organisation innovante : le Parcours Rose. En cas d'anomalie du sein nouvellement détectée, la patiente rencontre tous les intervenants de sa prise en charge en une demi-journée : chirurgien, anesthésiste, radiologue.

La prise en charge initiale est ainsi globale, le vécu et le confort des patientes améliorés, grâce à des délais maîtrisés.

CONCLUSION

Le cancer du sein est un problème de santé publique de par sa fréquence et sa gravité. Les délais de prise en charge de ce cancer sont une préoccupation importante des autorités sanitaires car ils conditionnent le pronostic.

Notre étude a permis de connaître les délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein dans notre centre, et de mettre en évidence des valeurs seuils pour améliorer le pronostic de nos patientes.

Désormais, plusieurs actions correctrices peuvent être suggérées pour travailler à raccourcir nos délais, dans le but de tendre vers une prise en charge du cancer encore plus optimisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Binder-Foucard, F., et al., *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. 2013, Partie.
2. Organisation, I.A.f.r.o.C.W.H., *GLOBOCAN 2012: estimated Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*.
3. Pourcel, G., et al., [*Waiting times for cancer care in four most frequent cancers in several French regions in 2011 and 2012*]. *Bull Cancer*, 2013. **100**(12): p. 1237-50.
4. Goldhirsch, A., et al., *Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(8): p. 1319-29.
5. Richards, M.A., et al., *Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review*. *Lancet*, 1999. **353**(9159): p. 1119-26.
6. Molinie, F., et al., *Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: a population-based study in France*. *Breast*, 2013. **22**(5): p. 810-6.
7. Neumayer, L., *A strong argument for improving access without delay: Comment on "Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity"*. *JAMA Surg*, 2013. **148**(6): p. 524.
8. Biganzoli, L., et al., *Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group*. *Eur J Cancer*, 2017. **86**: p. 59-81.
9. Grünfeld, J., *Recommandations pour le Plan cancer 2009-2013. Rapport remis au président de la République en février 2009*.
10. Ledésert B, G.J., Pourcel G, Bousquet P-J, *Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon* Institut national du cancer (INCa), juin 2012.
11. Buzyn, A., *Le Plan cancer 2014-2019: un plan de lutte contre les inégalités et les pertes de chance face à la maladie*. *Les Tribunes de la santé*, 2014(2): p. 53-60.
12. Lohrisch, C., et al., *Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(30): p. 4888-94.
13. Chavez-MacGregor, M., et al., *Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(3): p. 322-9.
14. Hershman, D.L., et al., *Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(5): p. 1353-60.
15. Vujovic, O., et al., *The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(3): p. 687-90.
16. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Fourth Edition*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
17. Biganzoli, L., et al., *Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group*. *European Journal of Cancer*, 2017. **86**: p. 59-81.
18. van Maaren, M.C., et al., *The influence of timing of radiation therapy following breast-conserving surgery on 10-year disease-free survival*. *Br J Cancer*, 2017. **117**(2): p. 179-188.
19. Revaux, A., et al., *Délais au traitement du cancer du sein: expérience d'un centre expert (CEX) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)*. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2014. **42**(9): p. 585-590.
20. Limam, M., et al., *Étude des délais de la première prise en charge thérapeutique du cancer du sein, Sousse, Tunisie*. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 2016. **64**: p. S222.
21. Quilleta, A., G. Defossez, and P. Ingrand, *Surveillance des délais d'accès aux traitements chez des patientes atteintes d'un cancer du sein: une approche automatisée à partir des données d'un registre des cancers*. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 2015. **63**: p. S7.

22. Zhang, M., S. Sun, and B. Mesurolle, *The Impact of Pre-Operative Breast MRI on Surgical Waiting Time*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0169756.
23. Hulvat, M., et al., *Time from diagnosis to definitive operative treatment of operable breast cancer in the era of multimodal imaging*. Surgery, 2010. **148**(4): p. 746-50; discussion 750-1.
24. Mortenson, M.M., et al., *Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed*. Arch Surg, 2004. **139**(9): p. 988-91.
25. Dogan, L., et al., *Oncoplastic surgery in surgical treatment of breast cancer: is the timing of adjuvant treatment affected?* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(3): p. 202-5.
26. Ayrault-Piault, S., et al., *Are disparities of waiting times for breast cancer care related to socio-economic factors? A regional population-based study (France)*. Int J Cancer, 2016. **139**(9): p. 1983-93.
27. Berman, A., et al., *[One day diagnosis for breast lesions: Medical and psychological assessment--EVADIASEIN study]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016. **45**(1): p. 21-8.

Becquet Margaux, épouse Lesage
44 pages – 10 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer féminin en France. Parallèlement à l'augmentation constante de son incidence, on assiste à une augmentation des délais pour l'accès aux soins. La maîtrise de ces délais est donc devenue un des objectifs phares de notre Plan Cancer 2014-2019.

Objectif: Evaluer les délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein et étudier leur impact sur le pronostic des patientes.

Matériels et Méthodes : Etude descriptive rétrospective unicentrique au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013 . L'ensemble des patientes opérées pour un cancer du sein sur cette période ont été incluses, soit 2203 patientes. Les délais d'accès aux traitements adjuvants (hors hormonothérapie) ont été relevés : délai chirurgie-chimiothérapie et délai chirurgie-radiothérapie . La survie globale et la survie sans rechute (absence de récurrence loco-régionale ou métastatique à distance) ont été utilisées pour étudier l'impact sur le pronostic.

Résultats : Les délais d'accès aux traitements adjuvants de 1855 patientes ont été analysés. Toutes présentées un cancer de type infiltrant. Celles-ci ont été réparties en 3 groupes pour les besoins de l'étude: patientes avec radiothérapie adjuvante seule, avec chimiothérapie néo-adjuvante, et avec chimiothérapie adjuvante. Le délai d'accès à la radiothérapie post-opératoire était de 64 jours. En cas de chirurgie mammaire conservatrice, un délai d'accès à la radiothérapie de 60 jours a été identifié comme facteur pronostique impactant la survie globale et la survie sans rechute des patientes. La réalisation d'une radiothérapie à plus de 240 jours de la date de la première séance de chimiothérapie néo-adjuvante était un facteur pronostique indépendant. Enfin, le délai chirurgie-chimiothérapie adjuvante était de 56 jours, et aucun lien entre ce délai et la survie des patientes n'a été retrouvé.

Conclusion : Le respect des délais d'accès aux traitements adjuvants du cancer du sein impacte la survie des patientes, notamment en cas de cas de chirurgie mammaire conservatrice.

Mots Clés : Cancer du sein- délai- chimiothérapie-radiothérapie-pronostic-survie.

Jury :

Président du Jury : Professeur Gilles BODY
Directeur de thèse : Professeur Lobna OULDAMER
Membres du Jury : Professeur Isabelle BARILLOT
Professeur Henri MARRET
Docteur Iris KELLAL
Docteur Guillaume JANORAY

Date de soutenance : 6 Avril 2018