HAL
open science

Influence de l'âge jeune sur le délai de prise en charge au premier traitement dans le cancer du sein localisé : analyse sur 2 529 patientes de la base de données CANTO

Laurène Gavoille

▶ **To cite this version:**

Laurène Gavoille. Influence de l'âge jeune sur le délai de prise en charge au premier traitement dans le cancer du sein localisé : analyse sur 2 529 patientes de la base de données CANTO. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03404508

HAL Id: hal-03404508

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03404508v1

Submitted on 26 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2019

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laurène GAVOILLE

Née le 29 novembre 1990

le 20 juin 2019

INFLUENCE DE L'ÂGE JEUNE SUR LE DÉLAI DE PRISE EN CHARGE AU PREMIER TRAITEMENT DANS LE CANCER DU SEIN LOCALISÉ : ANALYSE SUR 2529 PATIENTES DE LA BASE DE DONNÉES CANTO

Membres du jury :

Monsieur Le Professeur Thierry CONROY	Président
Monsieur Le Professeur Sylvain LADOIRE	Juge
Monsieur Le Professeur Frédéric MARCHAL	Juge
Madame Le Docteur Anne LESUR	Juge
Madame Le Docteur Mathilde DEBLOCK	Juge et Directrice

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : *(Physiologie)*
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
3e sous-section *(Biologie cellulaire)*
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1re sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3e sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1re sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4e sous-section : *(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)*
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
1re sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT
2e sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3e sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN
4e sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Bernard KABUTH
5e sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1re sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2e sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3e sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4e sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
1re sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2e sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2e sous-section : *(Chirurgie viscérale et digestive)*
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : *(Néphrologie)*
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4e sous-section : *(Urologie)*
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
1re sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)*
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
3e sous-section : *(Médecine générale)*
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1re sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*
Professeure Muriel BRIX

==========
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1re sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2e sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4e sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)*
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)*
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
5e sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À mon Maître et Président de Jury,

À Monsieur le Professeur Conroy,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Cancérologie,

Pour me faire l'honneur de juger ce travail, dans l'espoir qu'il sera à la hauteur de vos attentes,

Pour votre implication, votre gentillesse et votre disponibilité.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À mon Maître et Juge,

À Monsieur le Professeur Ladoire,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Cancérologie,

Pour avoir répondu présent ce jour pour juger cette thèse et pour avoir fait le déplacement,

Pour avoir accepté la relecture de cet article et pour avoir donné votre expertise précieuse,

Pour votre accessibilité et votre gentillesse.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À mon Maître et Juge,

À Monsieur le Professeur Marchal,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Cancérologie,

Pour avoir répondu présent depuis le début de ce projet,

Pour l'expertise que vous avez apportée à ce travail et qui aura été un privilège,

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre bienveillance.

Que ce travail soit l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

À mon Maître et Juge,

À Madame le Docteur Lesur,

Docteur en Onco-sénologie,

Pour votre implication dans ce projet et dans le parcours sein,

Pour votre présence ce jour en tant que jury qui représente l'opportunité de voir ce travail jugé du point de vue de l'onco-sénologue, qui je l'espère sera à la hauteur.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mon Maître, Juge et Directrice de Thèse,

À Madame le Docteur Deblock,

Docteur en Oncologie Médicale,

Pour avoir accepté de faire partie de cette aventure et de diriger cette thèse. Le premier sujet d'urologie est bien loin, mais ce sujet de sénologie a été un plaisir à travailler à tes côtés.

Merci pour ton implication, ta disponibilité pendant tous ces mois et notamment les soirées thèses nombreuses, pour ton aide si précieuse, pour tes mots justes.

Merci également pour ta pédagogie au quotidien dans le service, ton humanité, ton calme, ton savoir qui auront été des modèles.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon admiration.

À Julia et Florian,

Un énorme merci pour votre travail rapide, efficace, aux nombreux points faits ensemble. Aux SAV des stats pour les nuls ! Sans vous, cette thèse ne ressemblerait à rien !

Votre implication au quotidien a été plus que très agréable. Votre grande motivation et expertise ont été précieuses. MERCI !

À Vincent,

Pour la relecture de cet article et pour l'expertise que tu as pu y apporter, mon anglais n'était pas si cata !

Pour ta rigueur, ton grand savoir, ta pédagogie et ton aide au détour des couloirs du centre.

« Merci à toi ! ».

À tous les médecins oncologues de l'Institut de Cancérologie de Lorraine : vous m'avez tous appris quelque chose à votre manière pendant ces cinq années :

Au Dr Lionnel Geoffrois : merci pour vos conseils, votre gentillesse, votre grande humanité et votre transmission de savoir qui m'aura fait aimer l'onco-urologie. Merci pour votre soutien tout au long de l'internat. Aux repas de fin de semestre chez vous et aux « OUI Laurène ! » au téléphone en HJ.

Au Dr Céline Gavoille : merci pour toute ta pédagogie avec humour pendant ces cinq ans et même pendant mon externat (je me souviens d'une visite en tant qu'externe où tu disais : c'est simple le péritoine et les viscères, c'est comme un sachet de salade !). À ton implication et ton humanité. Merci d'avoir été, selon les patients, à la fois ma mère, ma tante, ma cousine, ma sœur et même ma grand-mère pendant toutes ces années d'internat !

Au Dr Maria Rios : merci pour votre disponibilité, votre rigueur mais aussi aux repas de midi au self qui m'auront bien fait rire.

Au Dr Marie-Christine Kaminsky : merci pour votre disponibilité, votre gentillesse. Merci pour vos « tiens écrit dans dxcare avec Dr MCK euh non, Dr MC Kaminsky, non Dr Marie Christine Kaminsky quand même ! ».

Au Dr Lionel Uwer : merci pour votre gentillesse et votre professionnalisme.

Au Dr Christelle Clement-Duchene : pour votre transmission de savoir en onco-pneumologie et votre disponibilité.

Au Dr Pierre Lehair : pour votre bonhomie quotidienne (mais à mi-temps, dommage !).

À Cyril, CAB : merci pour ces deux années en tant qu'assistant. Ta simplicité, ta bonne humeur nous ont fait du bien à tous. Aux verres en terrasses passés ensemble entre internes-assistants.

À Anne, Camille et Aurélien : merci pour votre gentillesse et votre aide. À Anne, pour ta gentillesse au quotidien, ton implication pour les internes et pour ton aide spontanée pour le mémoire. À Aurélien, Dr Panda : merci pour ta bonhomie et ta légèreté.

Aux médecins rencontrés en dehors de mes semestres d'oncologie à l'ICL :

Tout d'abord commençons par le commencement : l'hématologie ! (x2)

Je remercie particulièrement **Mr le Professeur Feugier** pour tous ces bons conseils avisés pendant ces deux semestres d'hématologie (et notamment lors de la récupération de mes feuilles d'évaluation de fin de semestre, je cite « allez vous …. ….. ! »). Merci pour les tests de culture générale et de géographie pendant les visites du mardi matin !

Je remercie vivement, chaleureusement, amicalement le Dr **Aurore Perrot** (Chef !) pour tes enseignements, ton professionnalisme, ta gentillesse, tes conseils au quotidien, mais aussi tous les extras hors CHU. Ton implication au quotidien, ton savoir et ton dévouement auprès des patients m'impressionnera toujours.

Merci à **Lauriane** (Mentor !), ma super co-interne des débuts, devenue grande bien avant moi. Ton efficacité, ta disponibilité, ta bonne humeur, ton moral prêt à toute épreuve et surtout « ton manque de tact » m'ont appris énormément et auront facilité mes premiers pas en tant qu'interne.

Et Merci à **Sophie**, notre super co-interne de pharma pendant cette année ! Je pense que j'aurai vécu différemment l'hématologie sans vous.

Au SISSPO :

Merci particulièrement aux **Dr Nathalie Crétineau, Aline Henry et Cécile Delattre** pour votre aide au quotidien et votre pédagogie. Vous m'avez appris énormément aussi bien professionnellement qu'humainement. Votre bonne humeur est essentielle !

Merci également au **Dr Hubert Rousselot** pour votre gentillesse, votre implication et votre bienveillance.

À tous les médecins radiothérapeutes de l'ICL suite à ce semestre et particulièrement:

À Monsieur le Professeur Peiffert : pour votre implication au quotidien dans l'enseignement des internes au sein de l'ICL, votre gentillesse.

Au Dr Jean-Christophe Faivre : pour ton implication hors normes au quotidien et notamment pour nous internes, ta gentillesse et ton humanité.

Au Dr Philippe Royer (Phiphi) : pour ta pédagogie et ta bonne humeur communicative.

À Monsieur le Professeur Guillaume Vogin : pour ta pédagogie, ta gentillesse, ta disponibilité et ton aide pour le mémoire.

Aux médecins du Centre d'Oncologie de Gentilly :

Merci au Dr Isabelle Marquis, Pierre Baumann, Laetitia Rangeard, Serge Bologna, Célia Becuwe, Fabien Brocard et Dominique Spaeth.

Merci pour la confiance que vous m'accordez depuis le début, pour votre pédagogie, votre autonomisation et pour m'avoir fait voir mon métier sous un autre angle.

Au plaisir et à l'enthousiasme de travailler avec vous, mais aussi au stress d'être à la hauteur.

Mention spéciale à Fabien pour les discussions sur l'avenir et pour les moments de solitude que tu sais engendrer (« Alors docteur Laurène, tu proposes quoi future oncologue, à ta patiente ? »).

Aux médecins anatomopathologistes du CHU de Brabois :

Merci au Dr Hélène Busby (et aux discussions mode, voyage promis je n'irai pas au Sri Lanka. Et à l'apprentissage de l'anapath aussi ! C'est un B riche en T ou un T riche en B ?), au Dr Clémence Yguel, Antoine Max et Charlie Pierre pour votre gentillesse au quotidien et pour avoir supporté la « hors-filière » pendant six mois !

À toutes les équipes paramédicales rencontrées pendant ces cinq années d'internat :

Merci infiniment à l'équipe d'hématologie du CHU de Brabois pour ces deux semestres bien remplis. J'en garde de très bons souvenirs. Vous m'avez aidé à être interne dans ces débuts quelques fois compliqués. Votre professionnalisme, votre bonne humeur, pas toujours simple à garder quelques fois, votre présence et votre aide m'ont fait passer deux très bons semestres où j'ai pu m'épanouir en tant qu'internes (et même me faire hésiter au droit au remords). Merci pour les fous rires notamment au protégé, les repas de garde raclette et croque-monsieur en mettant un gant stérile sur le détecteur de fumé !

Merci à l'équipe paramédicale du SISSPO pour ces six mois. La prise en charge des patients au quotidien au sein de votre service m'a appris énormément pour ma future pratique en soins de supports.

Merci au service de radiothérapie pour ce semestre.

Merci à l'équipe de la polyclinique de Gentilly et du Centre d'Oncologie de Gentilly et notamment aux infirmières et secrétaires pour votre aide. Au plaisir de travailler à vos côtés.

Merci au service d'anatomie et cytologie pathologique du CHU de Brabois. Aux techniciens et aux secrétaires pour votre bonne humeur pendant ce semestre qui a été très agréable à vos côtés. J'en garderai de très bons souvenirs.

Et surtout, merci à toute l'équipe du DOM de l'ICL pour ces semestres :

Vous êtes une super équipe, merci pour les boulettes rattrapées …, pour les repas de gardes, les pizzas, les discussions de fin de nuit ! Merci notamment à Fred, Séverine, Paupiette, Nico, Coco, Barbichou, Amandine, Lucine et toutes celles et ceux que j'oublie. Mention spéciale à **Pauline,** et à **Bérangère** (petit chat) de l'hématologie à l'HJ! Pour les petits goûters presque quotidiens, pour les câlins de réconfort de fin de journée, pour la soirée pré-thèse spa (j'espère qu'on l'a fait sinon je suis en train de mentir en ce moment !).

Aux co-internes rencontrés pendant ces cinq belles années :

À mes **co-internes d'anapath** pour cet avant-dernier semestre et pour m'avoir supporté pendant les derniers moments de la thèse ! Aux nombreux cafés (bah oui, il faut bien rentabiliser le badge !). À Stéphane (Dr Busca, Profites-en !), Camille et Thomas (AREEEEB, tu comprendras !) pour ce semestre. De belles rencontres qui m'ont aidée pendant cette immersion en anapath. Merci à Thomas pour tes blagues quotidiennes. Merci à Stéphane pour les nombreux conseils de thèse et merci à Camille pour les discussions mode, voyage et pour partager les mêmes points de vue sur beaucoup de choses !

Aux **co-internes de DESC** pour la plupart devenus des grands avant moi : Mathilde, Hortense (maman Hortense, merci pour ta positivité, ta gentillesse au quotidien), Pierre (bonjour Pierre !), Aurélien (Brindou !), Manuel (chaton Gomez).

Aux **co-internes désormais assistants** : Charlotte, Delphine.

Et au **Dr JF Py** pour ta gentillesse hors-normes, ta présence, tes conseils, tes fous rires, ton aide aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Ne change jamais !

Aux co-internes d'onco-radiothérapie :

À **Nico Demogeot** pour avoir partagé ces semaines au 2ieme Daum (tu viens avec ? Mais avec qui ??). Ne perds jamais ta gentillesse, ta zen attitude. Maman Lolo te remercie !

À **Chloé**, on aura passé deux semestres ensemble d'affilés qui m'auront fait te connaître. Aux discussions nombreuses sur l'avenir autour d'un thé !

À **Simon Mamad Aho** (bonjour Simon ! Bonjour les IHN !). Je n'ai qu'une chose à dire : merci pour ta bonne humeur communicative. Ne change rien ! (et merci aux fous rires d'après consult et à ta poisse en HJ !).

À **Mathilde C2C** pour les 6 mois de 1er Gallé, pour ta folie et pour être toi !

À **Carole**, **Aude**, **Paul**, **Anais** (Ninisse), **Théo**, **Albane** (mais pourquoi Babane ? Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ton franc-parler et oui on peut avoir une vie et faire de l'oncologie !), **Mathilde**, **Nico** et j'en passe. Merci pour tous ces bons moments.

À la team d'onco de choc avec qui j'ai partagé tellement de bons moments :

Natacha, JB, les Desiros, Julie, Théo : je n'aurai pas pu rêver meilleur co-internes ! Aux fous rires, aux weekends chtis, aux soirées autour d'un verre, aux soirées raclette, aux soirées maroilles. Merci pour tous ces bons moments, pour tous ces bons souvenirs et cette amitié que l'on a pu créer grâce à l'internat. Aux biblios passées ensemble. Aux discussions sur l'avenir. Aux souvenirs impérissables. Merci pour tout infiniment et ce n'est que le début !

À la team des CNO 2019 à Nancy :

Albane, Brunhild, Camille, Guillaume, JB, Julie, Marie et notre Natacha indispensable. Aux bons souvenirs que j'aurai de cette organisation et de ces trois jours intenses, plus que festifs !

Au planning de garde et tous les amis que je me suis fait grâce à toi et à ces bons moments passés ensemble …! Bon courage Gros Désir pour la relève (mais qui on pondère déjà ??) !

À mes amis/co-internes/anciens chefs qui ont contribué à ce travail par leur soutien de manière directe ou non :

Chef, Mentor, Sophie : les hématos devenus des amis ! Pour toutes ces soirées, ces rires, les vidages de sac, les manques de tact, les potins, les soirées qui ont dérapé. Aux mariages déjà fait et à suivre (j'espère ! Dédicace Anthony). Aux futurs weekends à Toulouse ! Chef tu vas me manquer…

À **JBA**, JB, Jean-Claude (et mon Jeaaaan-Clauuude !), Jean-Baptiste pour les intimes, et tous tes surnoms que tu as pu avoir pendant ces années ! Rencontré au tout premier jour de l'internat, je peux dire que tu es un peu mon binôme d'aventure après cette année d'hémato. Ton humour aura été précieux : « mais c'est une blaguueeee LGA ! ». Au feu rouge grillé (non mais il était orange le feu !), au taxi Gavoille, au baby-cat-sitting de Stanou. À ces soirées à aller boire un verre entre onco, entre hématos, entre amis. Aux descriptions des patients te concernant : j'ai vu votre collègue chauve à lunettes la semaine dernière. Ah bah oui c'est Jean-Baptiste ! À ton alopécie de grade 2 fort ! Aux appels de fin de journée ou début de weekend « LGA, tu ne veux pas une garde à Flavigny ? ». Aux coups de gueule et désaccords aussi parfois… À ta bonhommie, à ta façon d'arrondir les angles.

Ton amitié aura été, est et sera précieuse.

À **Natacha**, ma co-interne devenue une véritable amie. Sorties du même lycée, même promo de fac et on attend l'internat pour réellement se connaître. À ces semaines ensemble au 2ieme Gallé qui ont forgé notre amitié. Ton implication hors normes auprès des patients, mais aussi de tes co-internes au quotidien et dans l'associatif me fait t'admirer. À ton énergie débordante et communicative. À tous ces messages, textos sur tout et sur rien, mais surtout sur tout ! Aux craquages Sézane du dimanche matin, beaucoup, beaucoup trop nombreux ! Aux séminaires passés ensemble, aux longues discussions sur l'avenir, les doutes, le stress et nos partages de sentiments. Merci pour les réconforts nombreux ! Merci pour le soutien inconditionnel et tout un tas d'autres choses. Notre amitié n'est pas prête de se terminer que ce soit sur Nancy, sur Paris (c'est quand même loin au final !) ou ailleurs, et nous réserve encore de très bons moments !

Je n'ai pas assez de mots pour exprimer dans ces quelques lignes toute l'admiration et la profonde amitié que j'ai pour toi.

Aux **« Gros Désirs »** (qui n'est désormais plus un surnom !) pour être un couple génial, drôle, qui partage l'amour de l'oncologie au quotidien. Aux imitations plus vraies que nature de Gros Désir (« dit Guillaume, tu ne sais pas ce que je suis en train de faire … ? »). Aux longues discussions, aux repas/soirées ensemble et la suite qui arrive. Aux craquages shopping Camille. Vivement le mariage !

À **Julie**, pour m'avoir très probablement subit pendant ces dernières semaines pré-thèse. Je m'excuse d'avance. À ce dernier semestre ensemble, à ta maturité, ton aide, aux RCP internes, au stress communicatif qui nous enivre pour cette fin de cursus !

À **Adrien**, mon meilleur ami depuis plus de dix ans, toujours là malgré nos vies différentes. Presque 15 ans d'amitié depuis les bancs du lycée avec nos looks de l'époque ! Aux révisions pré-BAC (oui oui, tu as eu une meilleure note que moi en espagnol !) puis de P1 dans nos apparts étudiants et enfin au soutien pré-ECN. Nos routes se sont séparées sur le plan professionnel suite à la P1, mais pas notre amitié. Au soutien lors des doutes, au réconfort lors des pleurs. Mais aussi aux soirées inoubliables de début de fac, à Adrien Poussin et Charlie Pingot, à Mercedes et Jeannine. Rendez-vous en Nouvelle Calédonie ! À la fierté de t'avoir comme ami et je dirai même à la fierté de t'avoir comme frère de cœur, même si nos chemins divergent.

À **Melissa**, ma sœur de cœur, **Marc** et bébé Samuel (+1 bientôt), pour tous, pour être vous. Pour les soirées et les weekends passés ensemble qui m'ont aidée à me vider l'esprit pendant les périodes de stress. À ton soutien « ma sœur ». À notre amitié.

À ma famille :

À **mes parents** pour votre soutien, vos encouragements depuis le début, votre aide tant sur le plan moral que financier (surtout !), ainsi que votre stress et votre inquiétude au quotidien. Je sais que j'ai la chance d'avoir des parents aidants pour la bonne réussite de mes études. Je vous remercie des sacrifices et des efforts que vous avez faits pour moi durant toutes ces années. J'en suis là en grande partie grâce à vous. J'espère que mon parcours et que ce travail sont et seront à la hauteur.

À mon **oncle et tante préférés expatriés en Normandie** (quelle idée !). Merci d'avoir fait le déplacement, enfin c'était une obligation ! Vous pouvez enfin m'appeler Docteur Lolo !

À **mon frère**, **« ma sœur »** (et à Elio). Merci d'être là, merci du soutien depuis le début. Aux fous-rires et surtout aux souvenirs d'enfance et d'adolescence, n'est-ce pas Yaya ! À mon super frère (bon, en même temps tu es le seul !) et à notre relation particulière qui nous lie avec nos dix ans d'écart. À ma Ninisse, la meilleure belle-sœur du monde !

À **Marie-Joëlle** bien évidemment : merci pour la ronronthérapie et pour avoir couvé la thèse !

Et bien évidemment, le meilleur pour la fin, à **Anthony** pour m'avoir littéralement supporté durant toutes ces semaines, et même depuis plus de quatre ans ! Merci de m'avoir boosté ce fameux 8 décembre 2018. Merci pour le « mange cinq fruits et légumes par jour et ta thèse ! ». Sans toi, ta rassurance et tes petites diversions je n'y serai sûrement pas arrivée dans la bonne humeur (ou presque !). Aux soirées switch sources de disputes (j'ai gagné !), aux soirées bowling en tête-à-tête, aux pâtes carbo, aux apéros à deux, aux vacances et au partage de l'amour du ski (smiley de rire !). Merci pour ta discrétion, ta disponibilité, ton implication (quelle belle table des matières !). Merci de « s'occuper de moi » ! J'ai hâte que ces moments studieux se terminent pour profiter un peu plus de nous.

Je suis fière de toi, de nous pour tout un tas de raisons.

À nous tout simplement. Mots doux.

SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

TABLES DES MATIÉRES

INTRODUCTION 26
I. Epidémiologie et facteurs de risques 26
A. Epidémiologie 26
B. Définition de la femme jeune 27
C. Facteurs de risques identifiés 27
II. Dépistage 28
III. Diagnostic 29
A. Caractéristiques cliniques au diagnostic 29
B. Rôle de l'imagerie 29
1. Généralités en population générale 29
2. IRM mammaire et femme jeune 30
C. Histologie et classification moléculaire 30
1. Rappels fondamentaux 30
2. Classification moléculaire 31
IV. Bilan d'extension et traitements standards des formes localisées 33
A. Bilan d'extension général 33
B. Chirurgie 33
C. Chimiothérapie néo-adjuvante 35
D. Traitement adjuvant 36
V. Particularités de la prise en charge chez la femme jeune 38
A. Préservation de fertilité 38
B. Consultation d'oncogénétique 38
VI. Rationnel de l'étude 39
ARTICLE 42
DISCUSSION ET CONCLUSION 68
I. Résultats de notre étude en comparaison à la littérature 68
II. Un impact clinique de cette différence ? 70
III. Réflexion sur les délais 72
IV. Conclusion 75
BIBLIOGRAPHIE 76
ANNEXES 83

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASCO : American Society of Clinical Oncology

Etude CANTO : étude CANcerTOxicities

ESMO : European Society for Medical Oncology

EUSOMA : European Society of Breast Cancer Specialists

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Epidermal Growth factor Receptor-2

IHC : Immunohistochimie

INCa : Institut National de lutte contre le Cancer

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Stade TNM : stade Tumor-Node-Metastasis

TEP-scanner : Tomographie par Emission de Positions couplée à un scanner

INTRODUCTION

I. Epidémiologie et facteurs de risques

A. Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent au monde chez la femme, avec une incidence d'environ 12% des femmes d'Amérique du Nord et d'Europe [1]. En France, avec environ 54 000 nouveaux cas et 12 000 décès par an, le cancer du sein se situe au 2e rang des cancers et au 3e rang de la mortalité par cancer [2]. L'incidence du cancer du sein a augmenté ces dernières décennies, mais une rupture de tendance est observée depuis 2005. Le taux de mortalité baisse depuis 1995 et la survie s'améliore au cours du temps. Les dernières données épidémiologiques objectivent que plus de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de plus de 65 ans (*figure 1 et 2*).

I TABLEAU 6 I	TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ EN FRANCE SELON L'ANNÉE (STANDARDISÉS MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES) - SEIN								
		Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	Sexe	1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Femme	56,3	75,3	92,6	97,8	90,9	88,0	1,4	-1,5
Mortalité	Femme	19,2	20,2	18,9	17,5	16,2	15,7	-0,6	-1,5
Mortalité observée	Femme	18,7	20,1	18,8	17,5	-	-	-	-

Figure 1 : Taux d'incidence et mortalité en France par année

I TABLEAU 2 I	NOMBRE DE CAS ET DE DÉCÈS PAR TRANCHE D'ÂGE EN FRANCE EN 2012 - SEIN																	
Âge		[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;++]
Incidence	Femme	0	0	18	150	507	1 669	3 489	5 084	4 549	4 652	6 277	6 432	4 317	3 750	3 556	2 861	1 167	285
Mortalité	Femme	0	0	2	14	53	152	289	483	700	912	1 283	1 223	1 069	1 283	1 549	1 549	979	346

Figure 2 : Nombre de cas et de décès de cancer du sein par âge en France en 2012

B. Définition de la femme jeune

La limite d'âge pour définir la population des femmes jeunes reste encore à ce jour variable selon les publications et instances. Elle varie le plus souvent entre 30 et 45 ans [3].

Nous retiendrons ici la définition de l'EUSOMA ; les femmes jeunes correspondant alors aux femmes de moins de 40 ans. Et ce pour des raisons de prise en charge spécifique comme la préservation de la fertilité, la grossesse et l'allaitement comparées aux femmes de plus de 40 ans ou en péri ménopause [4]. Il existe une augmentation de la survenue des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans mais avec une incidence qui semble se stabiliser entre 1975 et 2000 en Amérique du Nord [1]. L'incidence est estimée à 5-7% dans les pays développés [3,4].

Le risque de développer un cancer du sein chez la femme jeune s'accroît de 0,04% chaque année [4]. Le risque de décès s'accroît de 5% par an pour cette population de patientes [5]. L'âge est un facteur pronostique indépendant avec une augmentation de 4% par an de récidive métastatique et 6% de récidive locorégionale [6]. Elles ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein controlatéral notamment dans le cadre d'une mutation BRCA (Breast Cancer).

C. Facteurs de risques identifiés

Nous distinguons plusieurs facteurs de risque dans la population générale :

- les facteurs génétiques : les mutations les plus connues sont BRCA 1 et 2 qui entraînent une recombinaison homologue de l'ADN inefficace causant une accumulation d'aberrations génétiques pouvant mener jusqu'à une prolifération cellulaire incontrôlée et au développement [7] de cellules tumorales. Le risque d'être porteur d'une mutation est d'autant plus important que les cas sont nombreux et/ou proches en terme de degrés d'apparenté (mère, sœur plutôt que grand-mère et cousine germaine). Ces cancers surviennent volontiers à un âge précoce. La connaissance du risque familial permet d'assurer un dépistage individuel du cancer du sein, et dans les cas les plus à risque de cancer du sein et/ou ovarien, de proposer des chirurgies prophylactiques.

D'autres anomalies génétiques, moins fréquentes, sont identifiées comme la prédisposition associée aux gènes PALB2, TP53 (syndrome de Li Fraumeni), CDH1, STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers), PTEN (syndrome de Cowden).

- les facteurs individuels et environnementaux : l'exposition aux hormones endogènes est le principal facteur de risque identifié : ménarche précoce (avant 12 ans), ménopause tardive (>50 ans), nulliparité ou survenue tardive de la première grossesse (>35 ans), contraception orale par œstroprogestatif (risque relatif variant de 1.1 à 1.5). D'autres facteurs de risques environnementaux

sont décrits : l'obésité et le régime alimentaire riche en graisses entrainant une augmentation de production d'œstrogènes, l'exposition aux hormones exogènes (traitement hormonal de substitution à la ménopause). L'alcool semble également être un facteur de risque notamment de carcinome mammaire avec récepteurs hormonaux positifs [7].

L'exposition aux rayonnements ionisants et un antécédent de radiothérapie thoracique (notamment lors de maladie de Hodgkin) sont également des facteurs de risques. À inverse, l'allaitement ainsi qu'une activité physique régulière sont des facteurs protecteurs [8].

- cas de la femme jeune : plusieurs facteurs de risques sont controversés, pouvant ainsi expliquer une bio-pathologie différente de celle des cancers survenant en post-ménopause. L'âge est un facteur de risque indépendant d'augmentation du risque de décès par cancer et de diminution de survie sans récidive. Le facteur étiologique le plus important est génétique. Des dérégulations de la voie PI3K et MYC sont observées plus fréquemment pour les femmes jeunes, ainsi que les mutations BRCA notamment BRCA1. Il existe également des mutations des progéniteurs luminaux et de c-kit. Il existe une forte incidence de mutation de RANK-L [3].

II. Dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé pour les patientes jeunes, le dépistage de masse organisé étant indiqué pour les femmes de 50 ans à 75 ans. Le dépistage individuel peut être proposé selon les antécédents personnels et familiaux. La mammographie reste l'examen de choix pour la détection d'une lésion suspecte mammaire. Le taux de détection de lésion à la mammographie pour des femmes de moins de 40 ans symptomatiques varie de 55 à 89% [9]. Une étude rétrospective sur 239 cas de cancer du sein chez des femmes de moins de 40 ans sur une période de 10 ans, objective 70.8% d'anomalies suspectes à la mammographie dont 52.8% malignes [10]. De plus, une sensibilité de 69 à 76% ainsi qu'une spécificité de 83 à 96% est objectivée dans l'étude d'Houssami *et al.* [11] pour cette jeune population.

Il existe un intérêt de coupler la mammographie à une échographie mammaire, objectivant ainsi une lésion dans près de 95% des cas avec une spécificité de 84 à 91% selon l'étude d' Houssami *et al.*. L'IRM de dépistage est recommandée pour les patientes à haut risque ou avec mutation BRCA.

Pour les femmes jeunes non à haut risque, il est donc recommandé de réaliser une autopalpation régulière, en première partie de cycle de préférence et de réaliser un examen clinique régulier par un médecin traitant ou gynécologue de ville. Devant toute découverte de lésion suspecte, des examens complémentaires doivent être réalisés afin de ne pas méconnaître une lésion tumorale même si

l'incidence reste faible. Les patientes à haut risque doivent bénéficier d'un dépistage individualisé [12]. Elles sont définies soit par une histoire familiale avec un risque >20-30% évalué en consultation d'oncogénétique, soit du fait d'une mutation délétère identifiée (femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2, mutation TP53). Pour les patientes à risque familial élevé, les recommandations sont la réalisation d'une mammographie couplée à une échographie de dépistage et à une IRM mammaire tous les ans à partir de 30 ans. Pour les patientes connues porteuses d'une mutation, le bilan sénologique est indiqué tous les ans à partir de 25 ans pour les mutations BRCA, et à partir de 20 ans pour TP53.

III. Diagnostic

A. Caractéristiques cliniques au diagnostic

Le cancer du sein se diagnostique, dans la plupart des cas, de façon fortuite à la mammographie de dépistage ou par autopalpation par les patientes. Chez la femme jeune, du fait d'une densification mammaire importante variant en fonction du cycle menstruel, d'un temps de doublement tumoral diminué et de l'absence de dépistage organisé, il se fait dans plus de 90% des cas sur l'apparition de symptômes ou par autopalpation d'une lésion suspecte. Ce qui a pour conséquences, un diagnostic à un stade plus avancé et un risque de pronostic tumoral plus sévère. L'examen clinique doit déterminer de stade clinique T et N *(annexe 1).*

B. Rôle de l'imagerie

1. Généralités en population générale

Les examens de référence diagnostique sont la mammographie bilatérale (incidence face et oblique externe) et l'échographie mammaire et axillaire bilatérale. Ils permettent de localiser les lésions suspectes, de les caractériser, de les mesurer, d'évaluer les rapports avec le mamelon, de déterminer la profondeur et le rayon horaire. Toute lésion suspecte sera biopsiée avec analyse anatomo-pathologique et recherche des biomarqueurs prédictifs et pronostiques en immunohistochimie (biopsie à l'aiguille (micro-biopsies ou macro-biopsies assistée par aspiration guidées par stéréotaxie, biopsie ganglionnaire), la cytoponction ganglionnaire (n'a de valeur que si positive), la biopsie cutanée si le sein est inflammatoire, et rarement la biopsie chirurgicale). Les lésions sont alors classées selon la classification ACR (American College of Radiology de 2003).

L'IRM mammaire est indiquée pour la recherche de lésions multifocales lorsque l'imagerie classique est d'interprétation difficile (densité mammaire de type 3 ou 4), en particulier en cas de carcinome lobulaire infiltrant, ou pour détecter une atteinte controlatérale. Elle a également une indication possible en cas de chimiothérapie néo-adjuvante, dans le cadre du bilan de l'extension locale et de l'évaluation de la réponse au traitement. Les études divergent sur l'intérêt de l'IRM préopératoire pour l'amélioration des chirurgies. Ils existent donc des recommandations divergentes [13], cependant l'IRM est fréquemment réalisée dans le cadre de tumeur HER2 positif ou si la lésion est située au niveau du quadrant supéro-interne sur sein de petite taille. De plus, il n'y a pas d'amélioration de la survie spécifique pour les patientes ayant bénéficié d'une IRM.

2. IRM mammaire et femme jeune

L'IRM est souvent réalisée en complément pour évaluer l'extension locorégionale chez les patientes à risque élevé, chez les patientes au tissu mammaire dense et pour les patientes de moins de 40 ans sans consensus formel [14]. L'IRM est un examen très sensible pour l'identification et le staging tumoral mais pauvre en spécificité [13]. L'utilisation de l'IRM mammaire préopératoire reste controversée et il n'y a pas de consensus clair. Cependant l'IRM peut permettre de détecter des lésions non visibles en imagerie de routine ou des lésions multifocales, pouvant ainsi avoir un rôle dans la stadification et la planification des traitements [14]. Elle est réalisée dans le suivi des patientes en cours de chimiothérapie néo-adjuvante et par argument de fréquence pour les femmes jeunes [13]. L'intérêt pronostique des caractéristiques de l'IRM n'a pas été étudié pour cette population.

C. Histologie et classification moléculaire

1. Rappels fondamentaux

Il faut distinguer plusieurs types d'envahissement tumoral :

- **le cancer in situ** : la prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique, (carcinome intra canalaire), soit des acini situés dans les lobules, (carcinome intra lobulaire). La membrane basale est toujours respectée (absence d'infiltration).
- **le cancer infiltrant** entraine une rupture de la membrane basale et envahit le tissu mammaire. Le risque est alors une propagation métastatique régionale (relais ganglionnaires) et à distance.

Le drainage lymphatique des tumeurs mammaires s'effectue le plus souvent dans les chaînes ganglionnaires axillaires plus rarement au niveau de la chaîne mammaire interne. On distingue trois niveaux d'atteinte des ganglions axillaires selon les niveaux de Berg.

Le type histologique le plus fréquemment observé est le carcinome infiltrant non spécifique (auparavant dénommé carcinome canalaire infiltrant) développé aux dépens des cellules épithéliales des canaux galactophoriques (70-85% des cas). Par ordre de fréquence, le deuxième est le carcinome lobulaire infiltrant (8-15%) développé aux dépens des lobules mammaires, et environ 2% de carcinome mixte, canalaire et lobulaire. Les autres histologies sont plus rares.

Pour guider la prise en charge thérapeutique, plusieurs paramètres histo-pathologiques, essentiels sont analysés sur la biopsie pour déterminer les facteurs prédictifs et pronostiques de la maladie [12] :

- le type histologique
- le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères histologiques : la différenciation, le pléomorphisme nucléaire, les mitoses. Il est corrélé à la survie globale (*annexe 2*)
- l'index de prolifération Ki67, exprimé par les cellules en cycle. Il est comptabilisé par immunohistochimie (IHC).
- la présence de carcinome intra-canalaire (exprimé en pourcentage)
- la présence d'emboles tumoraux vasculaires
- la présence ou non de récepteurs nucléaires hormonaux (RH) aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP). Le pourcentage de cellules tumorales marquées et l'intensité de marquage en IHC doivent être évalués. En France, les tumeurs sont considérées comme négatives lorsque moins de 10% des cellules tumorales sont marquées.
- l'évaluation du statut HER2 (*annexe 3*) : oncogène situé sur le chromosome 17q21 qui code pour un récepteur transmembranaire de la famille des tyrosines kinases. L'amplification du gène ERBB2 conduit à une surexpression de la protéine HER2 impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule. On évalue l'expression de la protéine transmembranaire HER2 par IHC. En cas de résultat équivoque, l'évaluation de l'amplification génique sera réalisée par hybridation in situ.

2. Classification moléculaire

Suite au développement des analyses d'expression génique, une classification moléculaire de différents sous-types de cancers du sein a pu être validée, ayant pour chaque sous-type un pronostic différent.

On distingue quatre sous types moléculaires principaux [15,16] :

1. sous type basal ou *basal-like* : les tumeurs sont RE et RP négatifs, HER2 négatif et présentent un nombre élevé de mutation p53 et BRCA. Leur grade pronostique SBR est de III avec un index mitotique élevé ce qui en fait des tumeurs avec le pronostic le plus défavorable en termes de survie globale et survie sans rechute. Par extension, le sous type triple négatif (RE et RP négatif, HER2 négatif) y est rattaché mais avec toutefois des discordances et représentent moins de 15% des tumeurs.
2. HER2 positif : il s'agit du sous type incluant toutes les tumeurs HER2 positif quel que soit le statut hormonal. Il s'agit de carcinomes de grade SBR II ou III et leur pronostic est défavorable, représentant environ 10% des carcinomes.
3. Luminal A : il s'agit de tumeurs RE et RP fortement positifs (forte expression de gènes régulés par RE), HER2 négatif, avec un Ki67 faible (<15%), avec un score SBR faible I/II. Il regroupe environ 50% des carcinomes et présente un pronostic favorable.
4. Luminal B : il s'agit de tumeurs RE et RP faiblement positifs (faible expression de gènes régulés par RE), HER2 positif dans 30% des cas, avec un Ki67 plus élevé (>15%), avec un score SBR de II/III. Il regroupe environ 25% des carcinomes et présente un pronostic intermédiaire.

Les dernières données de la littérature appuient le fait que les femmes jeunes présentent plus souvent des carcinomes mammaires de pronostic péjoratif avec des caractéristiques qui sont les suivantes [3,17] **:**

- stade tumoral important (stade T, taille de la tumeur primitive)
- présence d'une atteinte tumorale ganglionnaire axillaire ou locorégionale (stade N, présence d'adénopathie)
- carcinome peu différencié SBR III, RE et RP négatifs, soit triple négatif (35% des cas), soit avec surexpression de HER2 (25% des cas).
- index de prolifération Ki67 élevé
- présence d'emboles vasculaires
- augmentation de la proportion du sous-type moléculaire basal-like (environ 35%) ou HER2 positif, comparativement aux carcinomes mammaires survenant chez les femmes d'âge mûr et moins de luminal A [17].
- augmentation du risque de récidive locorégionale et à distance pour les cancers luminal B, HER2 positif et triple négatif comparé aux femmes de plus de 50 ans.
- luminal B de pronostic plus défavorable

IV. Bilan d'extension et traitements standards des formes localisées

A. Bilan d'extension général

Il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension complet, en l'absence de signes cliniques suspects, pour les tumeurs localisées de stade T1 ou T2 (inférieur ou égal à 5 cm) sans atteinte ganglionnaire du fait de la faible prévalence d'une dissémination à distance (*annexe 1*).

Il est cependant recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse si :

- il s'agit d'une tumeur cliniquement T3 ou T4 (supérieur à 5 cm)
- il s'agit d'une tumeur avec présence clinique d'adénopathie (N+), ou après chirurgie première si atteinte ganglionnaire macroscopique
- il s'agit d'une tumeur triple négative ou HER2 positif ou inflammatoire (cliniquement T4d) ou localement avancé +/- avec atteinte ganglionnaire clinique, idéalement avant le traitement premier de la prise en charge pour éliminer une dissémination métastatique et aider à la décision thérapeutique.

Idéalement, le bilan d'extension est à réaliser avant le traitement premier de la prise en charge pour éliminer une dissémination métastatique et aider à la décision thérapeutique. Le TEP scanner pourrait avoir intérêt dans le bilan d'extension notamment en préopératoire. Il existe une corrélation avec la SUVmax (Standardized Uptake Value) de la tumeur et la classification moléculaire ainsi que la présence d'une atteinte ganglionnaire[18,19]. La SUVmax est également plus élevé dans le cadre de tumeur triple négative comparée aux tumeurs HER2 surexprimée, luminal B ou A.

B. Chirurgie

La prise en charge des cancers du sein localisés comporte plusieurs modalités :

- chirurgie
- chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante
- thérapie ciblée
- radiothérapie
- hormonothérapie

La séquence thérapeutique dépend des facteurs prédictifs et pronostiques de la maladie :

- âge et comorbidités de la patiente
- stade T clinique et pathologique

- stade N clinique et pathologique
- type histologique
- score histo-pronostique SBR
- Ki67 et index mitotique
- statut hormonal RH
- statut HER2
- présence ou non d'emboles tumoraux vasculaires
- qualité d'exérèse post-opératoire
- un test génomique peut parfois être un outil décisionnel supplémentaire

- chirurgie sur T [12] **:**

Deux grands types de chirurgies sont individualisés : la chirurgie conservatrice dite mastectomie partielle et la mastectomie radicale.

Le but de la chirurgie conservatrice est de permettre un contrôle local satisfaisant avec un résultat esthétique correct et de préserver la qualité de vie de la patiente. Afin de repérer le lit tumoral, des clips devront être posés lors de la chirurgie pour la radiothérapie adjuvante (boost sur le lit tumoral initial), ou avant chirurgie en cas de chimiothérapie néo-adjuvante.

Quand la chirurgie conservatrice ne permet pas une chirurgie en zones saines, une mastectomie totale est indiquée. Des techniques d'oncoplastie sont possibles pour atténuer au mieux les séquelles.

- chirurgie sur N [12]**:**

Deux techniques sont possibles pour la chirurgie ganglionnaire : la technique du ganglion sentinelle ou un curage axillaire (d'emblée ou après ganglion sentinelle).

Les indications du ganglion sentinelle sont les suivantes :

- pour tout cancer mammaire infiltrant histologiquement prouvé, unifocal T1-T2/N0 sans atteinte ganglionnaire clinique.
- l'indication peut être élargie en cas de ganglion axillaire palpable mobile (N1) après une échographie axillaire éventuellement complétée par une cytoponction ou une micro-biopsie ganglionnaire confirmant l'absence d'atteinte ganglionnaire.
- en situation néo-adjuvante en pré ou en post-chimiothérapie pour les patientes cN0 ou cN1 après une exploration négative de l'aisselle.

Pour rappel, deux techniques sont possible pour la réalisation du ganglion sentinelle : la technique colorimétrique au bleu patenté et la technique isotopique.

Si l'analyse histologique est positive, il y a indication à réaliser un curage axillaire complémentaire pour éviter le risque de récidive locorégionale, sauf si pN0 (i+), ou présence de micro-métastases.

Les indications du curage axillaire d'emblée sont les suivantes :

- atteinte ganglionnaire prouvée
- tumeur cT3 et cT4 au diagnostic

C. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est un standard pour les patientes ayant au départ une indication de chirurgie non conservatrice (stade avancé) et désireuse d'une conservation mammaire, ou en cas de tumeur du sein inflammatoire cT4d. Elle est une option pour les cancers triples négatifs et ceux sur-exprimant HER2 pour des raisons pronostiques [20].

L'ESMO recommande l'utilisation d'une poly-chimiothérapie à base d'anthracycline et taxane en schéma séquentiel dès que possible comportant 6 à 8 cycles au total. Une réévaluation radiologique sera réalisée avant chirurgie. Il est préférable de réaliser la chimiothérapie dans son ensemble avant la chirurgie. Pour les tumeurs avec une surexpression de HER2, l'utilisation de la thérapie ciblée par trastuzumab (Herceptin®) est recommandée à partir de la première dose de taxane et pour un an au total. Cela augmente le taux de réponse histologique complète (pCR : pathological complete response). Le double blocage par trastuzumab et pertuzumab (Perjeta®), utilisé dans les situations métastatiques, n'a pas fait la preuve d'une diminution de la survie sans récidive et de la survie globale mais augmente le taux de pCR [21,22]. À ce jour, il n'y a pas d'AMM en France pour l'utilisation de cette bithérapie anti-HER2 en situation néo-adjuvante. La chimiothérapie dose dense est recommandée pour les femmes jeunes et les tumeurs de mauvais pronostic [23].

La réponse histologique à la chimiothérapie sera examinée sur la pièce opératoire avec les classifications de Sataloff et/ou de Chevallier (*annexe 4*) et plus récemment par le score RBC (residual cancer burden) [24,25]. L'obtention d'une pCR est un critère pronostic de non récidive. En 2017, l'étude CREATE-X démontre l'intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante par capécitabine après chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline et taxane, en cas de maladie résiduelle invasive sur la pièce opératoire [26]. De plus, en 2019 l'étude KATHERINE démontre l'intérêt du trastuzumab-emtansine (TDM-1) en adjuvant pour les cancers du sein localisés HER2 positif, après chimiothérapie et trastuzumab en néo-adjuvant, en cas de maladie résiduelle invasive après chirurgie [27].

D. Traitement adjuvant

- Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante doit débuter dans les 2 à 6 semaines post-opératoires selon les recommandations de l'ESMO ;après 12 semaines il y a une perte de bénéfice en terme de survie sans progression[28].Les indications de chimiothérapie adjuvante tiennent compte des caractéristiques tumorales, ganglionnaires et immunohistochimiques et donc des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements (*annexe 5 et 6*).

Ainsi, la chimiothérapie est indiquée pour les cancers triples négatifs de plus de 5 mm, pour les tumeurs HER2 surexprimé de plus de 5 mm (en association avec trastuzumab), pour les tumeurs luminales B HER2 surexprimé, quel que soit le statut N.

Pour les tumeurs luminales B sans surexpression d'HER2, la chimiothérapie adjuvante est à discuter selon le risque de récidive et l'on peut être amené à s'aider de la signature génomique. Pour les tumeurs luminales A, la place de la chimiothérapie adjuvante est faible, à discuter uniquement pour les tumeurs à haut risque de récidive [28] (*annexe 5*). Le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante est plus important pour les tumeurs sans expression des RH [20]. Une poly-chimiothérapie séquentielle à base d'anthracycline et taxane est recommandée, avec une réduction d'un tiers de la mortalité par cancer du sein, tout sous-type histologique confondu. Un schéma dose-dense apporte un bénéfice notamment pour les tumeurs avec un fort potentiel de prolifération (triple négative) et pour les femmes jeunes.

Pour les tumeurs avec une surexpression d'HER2, le trastuzumab, délivré pendant un an, apporte une diminution du risque de récidive de 24% et une diminution de la mortalité de 26% [29] . Il n'y a pas d'intérêt à prolonger le traitement par trastuzumab au-delà d'un an. Les femmes de moins de 40 ans présentent une augmentation de risque de récidive et de décès par cancer comparées aux femmes d'âge conventionnel [17].

- Radiothérapie adjuvante [12] **:**

Il faut distinguer la radiothérapie adjuvante après traitement conservateur ou non :

- après traitement conservateur, l'irradiation du sein est systématique en post-opératoire: 50 Gy avec boost sur le lit tumoral, repéré par clips, de 16 Gy
- après traitement non conservateur, l'irradiation de la paroi thoracique est indiquée à la dose de 50 Gy si :
    - envahissement ganglionnaire macroscopique N+,
    - si il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire : quand T > 5 cm (pT3) quand envahissement cutané ou musculaire (pT4), quand T entre 2 et 5 cm (pT2) si il existe un facteur de risque supplémentaire : âge <40 ans, grade 3, présence d'emboles, tumeur triple négative.

Il faut distinguer également l'irradiation ganglionnaire de 45 à 50 Gy en fonction du site ganglionnaire:

- l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) et sus-claviculaire est systématique s'il y a un envahissement ganglionnaire macroscopique (pN+).
- il existe une indication d'irradiation de la CMI et sus claviculaire homolatérales à la lésion tumorale si tumeur interne classée pN- et si : pT> 2 cm et au moins un facteur de risques parmi : âge <40 ans, garde 3, présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires et tumeur triple négatif.
- il existe une indication d'irradiation de la CMI et sus claviculaire homolatérales pour les tumeurs externes classées pN- si : T3 ou T4. Elle est à discuter s'il existe de multiples facteurs de risques.
- il existe une indication à une irradiation axillaire en l'absence de curage ou de curage insuffisant ou en cas d'envahissement massif de l'aisselle.
- dans la cadre de la présence de cellules tumorales au ganglion sentinelle classée pNmic, la radiothérapie est à discuter en fonction de la réalisation d'un curage ou non et en fonction des facteurs pronostiques.

- Hormonothérapie adjuvante

L'hormonothérapie est indiquée pour toutes les patientes ayant une expression des RH à l'exception des carcinomes de grade 1 avec une taille <1cm, sans atteinte ganglionnaire et en l'absence d'emboles. Le choix de l'hormonothérapie dépend principalement du statut hormonal de la patiente.

Pour les femmes jeunes en pré-ménopause, le standard est le tamoxifène à la posologie de 20 mg par jour pour 5 à 10 ans au total. Pour les patientes en péri-ménopause, il est recommandé de débuter par le tamoxifène, puis de faire un switch par une anti-aromatase quand la ménopause est acquise [20]. En cas de contre-indications au tamoxifène (antécédent thromboembolique, obésité morbide), la suppression ovarienne par analogues de la LH-RH (exemple leuproréline, Enantone LP®) peut être indiquée seule. Les études SOFT et TEXT [30,31] ont rapporté un bénéfice en terme de survie sans progression avec une association par tamoxifène et suppression ovarienne ainsi qu'avec une association par anti-aromatase (exémestane, si contre-indication au tamoxiféne) et suppression ovarienne, notamment pour les femmes n'ayant pas d'aménorrhée chimio-induite. L'essai ATLAS [32] est quant à lui, en faveur d'une prolongation du tamoxifène à 10 ans pour les patientes en pré-ménopause, avec des facteurs de mauvais pronostic notamment une atteinte ganglionnaire.

Pour les femmes ménopausées au moment du diagnostic, une hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase est indiquée pour 5 ans. Le tamoxifène peut être prescrit pour les patientes à faibles risque.

V. Particularités de la prise en charge chez la femme jeune

A. Préservation de fertilité

L 'accès à la préservation de fertilité est garantie par les lois de bioéthique qui prévoient que toute personne dont la prise en charge est susceptible d'altérer la fertilité, peut bénéficier de techniques de préservation (Plan Cancer 2014-2019) [4,33].

Avec le recul de l'âge des grossesses, de plus en plus de femmes n'auront pas abouti leur projet parental lors de la découverte du cancer du sein.

Cela nécessite une approche multidisciplinaire et une prise en charge précoce dès le diagnostic de cancer pour :

- aborder la toxicité potentielle des traitements sur la fertilité
- prendre en compte : le pronostic de la maladie, l'âge de la patiente (<38 ans),
- référer la patiente à un spécialiste en médecine de la reproduction afin :
    - d'évaluer la réserve ovarienne
    - d'aborder les techniques de préservation disponibles et mettre en œuvre une action éventuelle de préservation précocement dans le parcours des soins, avant la chimiothérapie.

Pendant la durée de la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune, une contraception efficace est recommandée. Un agoniste de GnRH type leuproréline (Enantone®) ou triptoréline (Décapeptyl®) est souvent utilisé à visée protectrice durant un traitement par cytotoxique [34–36].

B. Consultation d'oncogénétique

Le cancer du sein chez la femme jeune est associé à une forte incidence d'histoire familiale et de présence de mutations géniques. Une consultation d'oncogénétique est indiquée pour les femmes de moins de 40 ans ayant un cancer du sein quel qu'il soit, avec calcul du score de Manchester (*annexe 7*) afin de déterminer l'indication ou non à la recherche mutationnelle germinale [12]. L'analyse par du séquençage haut débit permet d'étudier un panel de gènes de prédisposition au cancer du sein (et de l'ovaire). Les gènes analysés dans la plupart des cas sont BRCA1 et BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CDH1 (la lecture concernera toujours au minimum les gènes pour lesquels il existe des recommandations de prise en charge validée). La consultation d'oncogénétique pourra à l'avenir impacter la prise en charge thérapeutique des patientes à haut risque. Une étude est actuellement en cours afin d'évaluer l'impact d'un traitement par un inhibiteur de PARP (olaparib, Lynparza®) après chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante dans la cadre de d'un cancer du sein HER2 non amplifié et porteur d'une mutation BRCA germinale (étude OlympiA, NCT02032823) [37].

VI. Rationnel de l'étude

Les évolutions thérapeutiques et la chronicisation du cancer ont mis en lumière la nécessité de développer un accompagnement global du patient et d'adapter les organisations existantes, afin de proposer aux patients une prise en charge de qualité et personnalisée. La prise en charge des patients atteint de cancer du sein est complexe, multidisciplinaire, et nécessite un parcours de soins spécifique afin d'optimiser l'organisation des examens et des soins, et aussi les délais de prise en charge. Cependant, une augmentation des délais est observée depuis le début des années 2000 en lien à une exhaustivité du bilan initial (imagerie, biopsies diagnostiques, réunions de concertation pluridisciplinaire etc…) améliorant les indications thérapeutiques, mais également en lien à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein.

Les délais de prise en charge sont aujourd'hui des critères qualité. Le but des indicateurs qualité est d'optimiser la prise en charge multidisciplinaire pour assurer une qualité de prise en charge, et également de guider les pratiques [38]. En 2010, l'EUSOMA publiait 17 critères qualité, dont les délais de prise en charge (indicateur n°5) [39]. Ces indicateurs qualité concernent la prise en charge diagnostique, thérapeutique et également le suivi post-thérapeutique. En particulier, un indicateur diagnostique est défini : le délai d'initiation au premier traitement, c'est-à-dire, le délai entre le premier examen diagnostique au sein de l'unité de prise en charge et la date de la chirurgie ou du premier traitement. Le but est de maximiser le bénéfice de la détection précoce et de réduire l'anxiété des patientes et de leur famille. Ces indicateurs ont été actualisés en 2017 par Biganzoli *et al.* [40].

L'importance des délais est également soulignée au niveau national dans les différents Plan Cancer. Une étude menée par l' INCa a étudié les délais de prise en charge au niveau régionale, des cancers du sein et du poumon en France en 2011 [41] et une autre étude des cancers du sein, du poumon, prostate et colorectaux en 2013 [42]. L'étude COMPAQH de l'Inserm a évalué l'organisation des pratiques de prise en charge des cancers du sein infiltrants localisés, non inflammatoires non métastasés, dans les établissements de santé prenant en charge ce type de cancer [43]. Cette étude a établi des indicateurs de processus permettant d'analyser les modalités organisationnelles de prise en charge du cancer du sein, notamment le délai de première intervention chirurgicale défini comme le délai entre la consultation chirurgicale et la date de la chirurgie.

Le dernier Plan Cancer 2014-2019 fait du délai de prise en charge des patients en cancérologie un enjeu majeur. Il vise à renforcer la qualité de prise en charge pour tous les malades et à garantir un égal accès aux soins et traitements. Cela en fait un enjeu majeur en cancérologie. Les différents points du dernier plan cancer précisent [33] :

- « Action 2.1 : garantir aux patients un délai de premier rendez-vous avec l'équipe de cancérologie la plus adaptée à leur situation et dans un délai rapide.
- Action 2.2 : développer une maitrise active de délai de prise en charge ».

L'objectif n°2 du Plan Cancer vise ainsi à garantir la qualité et l'équité des prises en charge. Il est précisé que « le parcours de soins en cancérologie débute dès la forte suspicion ou confirmation du diagnostic ; dès ces premières étapes, l'orientation pertinente et rapide des patients contribue à éviter des pertes de chance. Outre qu'ils génèrent une anxiété évitable, les délais de prise en charge sont un facteur pronostique, pour les cancers du sein notamment. Les délais doivent être raccourcis et les malades mieux accompagnés dans leur parcours initial pour éviter l'errance thérapeutique et pour remédier à des délais d'adressage très variables. En aval, les différentes étapes de la prise en charge doivent s'enchainer sans perte de temps inutile ».

Les délais d'accès au diagnostic et au traitement peuvent varier selon les cancers, les zones géographiques et le niveau socio-économique des patients. Ainsi la mesure des délais de prise en charge apparait comme un indicateur de qualité des soins et un traceur potentiel d'inégalité d'accès aux soins [41].

Le cancer du sein chez la femme jeune présente des caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques particuliers avec un pronostic plus péjoratif. Il présente, le plus souvent une taille tumorale plus avancée (stade clinique T3 ou T4) ainsi qu'une atteinte ganglionnaire axillaire plus fréquente. Il présente également plus souvent, un grade indifférencié (grade 3 SBR), des index mitotiques et de prolifération (Ki67) élevés, ainsi qu'un phénotype triple négatif ou avec une surexpression d'HER2. De plus, le parcours de soins de la femme jeune comporte d'avantage d'examens que les femmes plus âgées. L'IRM mammaire pré-chirurgicale est le plus souvent recommandée. Le délai moyen d'accès à une IRM en France est de 27 jours (plan cancer objectif 2). L'action 2.3 du dernier Plan Cancer vise à réduire les inégalités territoriales et harmoniser les délais d'accès à l'IRM et à la TEP en réduisant ce délai à 20 jours afin de garantir des délais optimaux dans les situations les plus susceptibles d'entraîner une perte de chance et d'homogénéiser les délais d'accès [33]. La préservation de la fertilité est également à inclure dans la prise en charge initiale des femmes jeunes [4,20,33]. Cela peut donc augmenter le délai de prise en charge avant l'initiation du traitement.

Nous avons souhaité mener une étude évaluant l'impact de l'âge jeune sur le délai à l'initiation du premier traitement (entre la date du diagnostic histologique et la date du premier traitement), en comparant les femmes jeunes de moins de 40 ans atteintes de cancer du sein infiltrant localisé, aux femmes âgées de 50 à 64 ans.

Pour se faire nous avons répondu à l'appel à projet d'UNICANCER et de la Ligue contre le Cancer lancé en 2016 concernant une étude ancillaire à l'étude CANTO (CANcer Toxicités). Cette dernière

est une étude de cohorte nationale prospective, qui a pour objectif de quantifier et prévenir les toxicités chroniques liées aux traitements des cancers du sein localisés des femmes, traitées dans 26 centres en France (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie) et également d'en évaluer l'impact social [44]. L'inclusion des patientes a débuté en mars 2012, et en septembre 2018 plus de 12 000 patientes y sont répertoriées. La base de données mise à disposition pour notre étude ancillaire porte sur les 5801 premières patientes incluses pour lesquelles les données étaient collectées et disponibles du début de prise en charge pour un cancer du sein localisé jusqu'à la première visite de fin de traitement.

Nous avons souhaité savoir si l'âge jeune influence de manière indépendante le délai de prise en charge à l'initiation du premier traitement. Le corps médical est-il influencé par l'âge jeune dans la mise en place du parcours de soins et de ses délais ? Ou est-ce d'avantage les caractéristiques tumorales plus sévères qui auraient un impact sur les délais de prise en charge ? Ou bien encore d'autres facteurs ?

ARTICLE

Influence of young age on time to first treatment in early breast cancer: analysis of 2529 patients from the CANTO database

Authors: Laurène Gavoille[a], Julia Salleron[b], Vincent Massard[c], Anne Lesur[d], Frédéric Marchal[e,f], Florian Baumard[b], Sylvain Ladoire[g], Fabrice André[h], Mathilde Deblock[i,*]

[a]Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

[b]Department of Databiostatistics, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

[c]Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

[d]Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

[e]Department of Surgery, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

[f] CRAN UMR 7039, University of Lorraine, CNRS, Campus Sciences, Boulevard des Aiguillettes - BP 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy

[g]Department of Medical Oncology, Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion F-21000 Dijon, France.

[h]Department of Medical Oncology, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard-Vaillant F-94805 Villejuif Cedex, France.

[i] Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Abstract word count: 244

Word count: 2487

Number of figures: 3

Number of tables: 5

KEYWORDS:

Breast neoplasms; Age; Young age; Young adults; Time to treatment; Healthcare; Quality indicators.

Abstract

Background: Incidence of breast cancer (BC) in young women is increasing. In the context of improving the quality of care pathways, we evaluate the impact of young age on time to first treatment for early BC (EBC) from a French multicenter study.

***Methods*:** We extracted two groups of patients from the CANTO study: younger patients <40 years and older patients aged 50–64 years. Time to first treatment was defined as the time between date of pathological diagnosis and date of initial therapy. It was first compared between younger and older women using a paired Student's t-test after a 1:1 matching on the propensity score with an exact matching on the treatment center. A multivariate analysis with treatment center as random effect was then performed.

Results: From the 5801 patients registered, 2529 were analyzed: 342 younger and 2187 older women. In propensity score-matched case analysis, the time to first treatment was reduced by 4.7 days for younger women (34.5 +/- 15.7 versus 39.2 +/-17, p=0.004). Multivariate analysis revealed BMI, tumor size, pathological grade and age as the factors that influenced the time to first treatment (p<0.01). The proportion of explained variance by the treatment center effect was 17.1% whereas age effect explained 1.7% of the variance.

Conclusion: Beyond tumor aggressiveness, our study shows that young age reduces time to first treatment and highlights the impact of the treatment center effect. A national effort to establish homogenization of time to care would ensure greater equality of access to healthcare.

1 .Introduction

Incidence of early breast cancer (EBC) in young women has increased in Europe and the United States. It represents 5% of breast cancer (BC) and is the primary cause of cancer death in this population [1].

The upper limit of young age varies between 30 and 40 years [2–5]. Here, we define young women as those <40 years, in line with the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) [2]. BC in young women frequently has aggressive pathological characteristics, including larger tumor size, high histological grade, hormone receptor negative tumors, epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpression, or triple negative tumors [2–8]. In addition, the current multidisciplinary approach to BC treatment can sometimes require additional workup, such as imaging with breast MRI (magnetic resonance imaging), fertility preservation consultation and additional consultations, which may extend time to treatment, especially for younger women [2,9].

A review using the National Cancer Database to evaluate waiting times for cancer treatment in the United States, especially BC, showed that time to treatment increased over the last decade [10], but this is due to the development of imaging and biopsies. However, times to treatment are a prognostic factor for BC and also generate avoidable anxiety, especially for women with BC [11]. In assessing quality of life during BC diagnosis and treatment, Ganz *et al*. demonstrated that two of the most anxiogenic periods were waiting for a biopsy after abnormal mammography and starting treatment after BC diagnosis [12]. The acceptable interval between diagnosis of BC and initiation of treatment remains an area of controversy [13–16].

In addition, time between diagnosis and initial treatment, has been proposed as a quality measure for cancer care (EUSOMA report No. 5 and the French Cancer Plan 2014–2019) [17,18] and is highlighted in the French government's cancer programs [19–21]. In its 2013 report, the French National Cancer Institute (INCa) showed that management of waiting times was a quality marker and expected by patients. The INCa, EUSOMA, and the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM) with COMPAQH study [22], define the most appropriate treatment strategy and are seeking to develop quality criteria, in particular waiting times controls.

Using data from the Breast Cancer Toxicities study (CANTO), we wanted to evaluate the time to start first treatment of EBC according to age at diagnosis and particularly assess the influence of young age on the time between pathological diagnosis and first treatment of BC.

2. Patients and methods

2.1 Study design and patients

We conducted an ancillary study based on the CANTO database (Breast Cancer Toxicity, NCT01993498).

The main inclusion criteria of CANTO were: woman ≥18 years with localized invasive stage I–III BC diagnosed by histology or cytology, without clinical evidence of metastasis at the time of inclusion. Our ancillary study focused on patients aged 18–39 and 50–64 years.

Patients were excluded if they had bilateral surgery, the primary tumor could not be clinically assessed (stage Tx) in patients who received neoadjuvant chemotherapy, or time to first treatment was negative or >90 days.

2.2 Data sources

CANTO was a multicenter prospective cohort study reporting chronic toxicities related to cancer treatments in 12,000 patients with EBC treated in 26 French medical centers between March 2012 and September 2018 [23]. At the time of analysis, the first 5801 patients were available for our ancillary study. We named centers according to their number of included patients.

Consent was obtained at the time of inclusion in the CANTO study. This study was approved and supported by la Liguec ontre le Cancer and UNICANCER.

2.3 Outcomes and statistical methods

The primary criterion was time to first treatment, defined as the number of days from the date of the first pathological diagnosis (breast biopsy or surgery) and the date of initial therapy, either surgical or systemic. For patients who had neoadjuvant chemotherapy, the date of first treatment was either the date of initiation of chemotherapy or the date of sentinel node removal if it preceded chemotherapy. In addition, we studied other times: the time between initiation of neoadjuvant chemotherapy and surgery as well as the time between surgery and adjuvant chemotherapy.

The following parameters were analyzed: personal and family history of neoplasia, body mass index (BMI), T and N stages according to the Tumor-Node-Metastasis classification (7th edition, 2010) [24], first treatment (neoadjuvant chemotherapy or surgery), histological type (ductal, lobular, mixed, or other) according to WHO classification, grade, mitotic index, hormonal and HER2 status according to ESMO definitions, participation in a clinical trial and treatment center. BMI patients were categorized into three groups (BMI<25, BMI≥25 to <30, BMI≥30) according to WHO BMI classification [25], the grade into three categories (grade 1, well differentiated; grade 2, moderate; and

grade 3, poor) according to Scarff-Bloom-Richardson or Elston-Ellis or Nottingham grading, and the mitotic index (number of mitoses/mm²) into three categories according to the number of mitoses in 10 consecutive fields at x400 magnification according to WHO classification [26].

Patients with a time to first treatment >90 days were excluded from the analysis because this could not be explained by the previous parameters. Qualitative parameters were described by frequency and percentage and quantitative parameters by median, mean and standard deviation. Clinical and pathological characteristics were compared according to age groups at diagnosis with chi-square or Fisher's exact tests for qualitative parameters and with a Student's t-test for quantitative parameters. Each of the time to treatments was first compared according to age groups with a Student's t-test. To adjust the results on confounding factors (i.e. parameters with a potential impact on time and significantly different between younger and older women), a propensity score-matched case analysis was performed. The propensity score was computed with a multivariate logistic regression by considering all clinical and pathological characteristics as dependent parameters and age groups at diagnosis as the independent parameter. The optimal algorithm was used to produce a 1:1 matching on this propensity score with an exact matching on the treatment center. After checking that the two subgroups of patients selected for this matched study were well balanced, each time to treatment was then compared using a paired Student's t-test. Finally, on the total population, the relationship between patient characteristics and the time to first treatment was investigated with bivariate linear regressions. The mixed model was used to take into account the treatment center as a random effect. The parameters with a p-value <0.1 in bivariate analyses were introduced in a multivariate linear regression with backward selection. The linearity assumption was checked by inspecting the residuals vs fitted plot. The QQ plot of residuals was used to visually check the normality assumption. The Cook's distance was computed to determine the influence of a value. The stability of the final model was investigated with a bootstrap resampling method. Statistical analysis was performed using SAS software version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.). The significance level was set at 0.05.

3. Results

3.1. Cohort description and characteristics

Between March 2012 and beginning of 2015, 5801 participants were registered and 2529 were analyzed in our study: 342 younger women and 2187older women (Figure 1). Table 1 shows baseline characteristics by age group. Clinical and pathological characteristics were significantly different between younger and older women; 46.6% of younger women had a total mastectomy versus 21.5% of older women (p<0.001) and 37.7% had neoadjuvant chemotherapy versus 9.6% of older women (p<0.001).Younger women also had a larger tumor size, a more positive clinical lymph node stage

(47% versus 33.4%, p<0.001), and a high grade versus older women. Younger women also had more HER2 positive (22.9% versus 11.7%, p<0.001) and triple negative tumors (19.7% versus 9.6%, p<0.001).

3.2. Times to treatment

The time to first treatment was 34.3 days +/-15.7 for younger women versus 40.2 days +/-16.9 for older women (p<0.001) (Table 2). The time between surgery and adjuvant therapy was respectively 43.8 days +/-13.1 versus 49.8 days +/-26.2 (p<0.001) and time between neoadjuvant systemic therapy and surgery 165.2 +/-30.9 versus 159.3+/-23.8 (p=0.047).

The description of patients included in the propensity score matched case analysis is presented in Table 3. The matched analysis confirmed that the time to first treatment was reduced by 4.7 days for younger women (Table 4). Time between surgery and adjuvant therapy also differed with age by 5 days, while time between neoadjuvant therapy and surgery was not significantly different (p=0.714).

Table 5 presents the relationship between the baseline characteristics and time to first treatment in univariate and multivariate analyses. In multivariate analysis, after taking into account the center effect, a BMI≥30 and a lobular histological type increased the time to first treatment, whereas having a high pathological grade, T3-T4, and an age ≤39 years, reduced the time to first treatment. The proportion of explained variance by the multivariate model was 20.2%: 17.1% by the center effect and 3.1% by the baseline characteristics including the age effect which explained 1.7% of the variance (-4.52 days +/-0.95, p<0.0001).

3.3 Illustrations of center effect

Among the 21 participating centers, 13 included more than 10 patients aged 18–39 years. Figure 2 describes the time to first treatment among these 13 centers for all patients. The maximal gap between the different centers in terms of time to first treatment is 20 days. Figure 3 shows the differences between the two age groups in the time to first treatment for these 13 centers. Mean differences were heterogeneous among centers and two centers treated younger women less promptly.

4. Discussion

In this study of 342 younger and 2187 older women with EBC, age influences the time to first treatment and adjuvant chemotherapy. In accordance with EUSOMA data and previous findings, we observed that younger women had a more aggressive tumor phenotype [2–8]. BMI, tumor size, histological type and grade also had an impact. The younger a woman is and the more aggressive her tumor is, the shorter time to first treatment. However, the center effect had the greater influence on time to first treatment.

For both groups, time to first treatment is not dissimilar with data in the literature, including INCa [21,27], the SEER program (Surveillance, Epidemiology and End Results) [28] and the INSERM COMPAQH study [22]. However, waiting times are difficult to compare because definitions differ between each study. For example, the COMPAQH study recommended between 21 and 28 days as the time between first surgical consultation and surgery. Pourcel *et al.* [27] found 22.9 days (+/- 13.9) between diagnosis (or treatment proposal) and surgery. The INCa expert report of 2019 defined as a quality indicator a time ≤6 weeks between diagnostic mammography and first treatment [21]. A retrospective Canadian study of 60,000 patients described a median time of 52 days from the first abnormal imaging to definitive surgery [29]. There is no consensus regarding what constitutes an acceptable waiting time. For time between surgery and adjuvant chemotherapy, our results are in line with the 43.9 days observed in the 2010 INCa study [20], as well as HAS recommendations and ESMO guidelines (<12 weeks) [24,30].

Despite extension of the initial care pathway due to the development of additional examinations necessary for the quality of the diagnosis and care plan, optimization of care times remains an important quality criterion [17,18,22]. Indeed, in 2010, EUSOMA defined 17 quality criteria in BC [17], as quality indicators on diagnosis, including waiting time. A time of 6 weeks between the date of first diagnostic examination within the breast unit and the date of surgery or start of other treatment was recommended, to maximize the benefit of early detection and to reduce patient anxiety. Héquet *et al.* [31] evaluated the quality criteria defined by EUSOMA in the Optisoins01 study and found that waiting time targets were met. Waiting times are therefore a good indicator for health systems and could reveal inequalities in cancer care access.

In addition to being a quality criterion, time to treatment causes anxiety for patients, especially women with BC, as Ganz *et al.* [12] demonstrated in their analysis. Indeed, they showed that the two most anxiogenic periods for BC patients are waiting for a biopsy after abnormal mammography and starting treatment after BC diagnosis. Optimized care times are expected by patients and are an important element in improving quality and patient-centered care [17,29].

In our study, we defined young women as those of women<40 years in line with the EUSOMA definition [2]. We excluded patients ≥65 years because we did not have the oncogeriatric data, and we hypothesized that it would be a heterogenic population due to co-morbidities. We excluded patients aged 40–49 years to obtain two distinct populations. Bilateral cancers were excluded because there were a small number of patients. We showed in a large population (n=2529), that time to first treatment differed statistically by 5 days in favor of younger women. This difference may seem modest in terms of clinical impact. However, pre-therapeutic breast MRI data were not available in our study. MRI is more frequently carried out among younger women in the initial assessment [2,32,33]. Preoperative MRI influences time to treatment by increasing waiting time by 7–11 days, according to literature [34–37]. We also do not have access to data about possible fertility preservation consultations, the influence of which remains unknown [38,39]. Consequently, in our study, we can assume that the difference in time to first treatment favors younger women: the difference between younger and older women would have been much greater if we had taken these factors into account.

This difference is also interesting to analyze as a quality criterion, as mentioned above. Having better waiting times is important for authorities. Indeed, today, control of the care pathway must be integrated as a quality criterion for physicians and has a role in reducing inequalities in times to care. Could physicians be influenced by young age to reduce the times to care, and thus respond more quickly to a patient's anxiety and expectations? Or, are aggressive tumor criteria more likely to influence the medical community, or the local medical organization?

Indeed, in our study, the most important criterion in multivariate analysis that influenced time to first treatment was the center effect, i.e. the variability of the time to treatment attributable to each center. We revealed a heterogeneity between centers in France, with time to first treatment ranging from 27 to 46 days. Pourcel *et al.* also highlighted regional disparities in their 2013 study [27]. Our results should be analyzed carefully, because patient numbers varied between centers, and we do not have data on the local organization of care pathways. It should be noted, however, that in most centers the difference in time to first treatment remains in favor of younger women. Waiting times are a major topic in the 2014–2019 French Cancer Plan (action 2.2) [18]. A national effort to establish homogenization of time to care would ensure greater equality of care access (French Cancer Plan 2014–2019, action 7.5) [18].

5. Conclusion

Our study shows that young age reduces time to first treatment. The factors of tumor aggressiveness also have an influence. We highlight the impact of the center effect. We confirm that management of waiting times is an essential part of quality criteria.

References

[1] Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res Treat 2010;123:3–6. doi:10.1007/s10549-010-1098-2.

[2] Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer 2012;48:3355–77. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.004.

[3] Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast Cancer Diagnosis in Women ≤ 40 versus 50 to 60 Years: Increasing Size and Stage Disparity Compared With Older Women Over Time. Ann SurgOncol 2006;13:1072–7. doi:10.1245/ASO.2006.03.055.

[4] Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;131:1061–6. doi:10.1007/s10549-011-1872-9.

[5] Narod SA. Breast cancer in young women. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:460–70. doi:10.1038/nrclinonc.2012.102.

[6] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 2002;13:273–9. doi:10.1093/annonc/mdf039.

[7] Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res 2014;16. doi:10.1186/s13058-014-0427-5.

[8] Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study 2000;320:6.

[9] Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). Breast EdinbScotl 2016;26:87–99. doi:10.1016/j.breast.2015.12.010.

[10] Bilimoria KY, Ko CY, Tomlinson JS, Stewart AK, Talamonti MS, Hynes DL, et al. Wait Times for Cancer Surgery in the United States: Trends and Predictors of Delays. Ann Surg 2011;253:779–85. doi:10.1097/SLA.0b013e318211cc0f.

[11] Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. J ClinOncol 2014;32:735–44. doi:10.1200/JCO.2013.49.7693.

[12] Ganz PA. Quality of Life Across the Continuum of Breast Cancer Care. Breast J 2000;6:324–30. doi:10.1046/j.1524-4741.2000.20042.x.

[13] Feldman JG, Saunders M, Carter AC, Gardner B. The effects of patient delay and symptoms other than a lump on survival in breast cancer. Cancer 1983;51:1226–9. doi:10.1002/1097-0142(19830401)51:7<1226::AID-CNCR2820510709>3.0.CO;2-K.

[14] Richards MA, Smith P, Ramirez AJ, Fentiman IS, Rubens RD. The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer. Br J Cancer 1999;79:858–64. doi:10.1038/sj.bjc.6690137.

[15] Richards M, Westcombe A, Love S, Littlejohns P, Ramirez A. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. The Lancet 1999;353:1119–26. doi:10.1016/S0140-6736(99)02143-1.

[16] Sainsbury JR, Johnston C, Haward B. Effect on survival of delays in referral of patients with breast-cancer symptoms: a retrospective analysis. The Lancet 1999;353:1132–5. doi:10.1016/S0140-6736(99)02374-0.

[17] Rosselli Del Turco M, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, Cutuli B, et al. Quality indicators in breast cancer care. Eur J Cancer 2010;46:2344–56. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.119.

[18] Plan cancer 2014-2019 : prioritésetobjectifs - Plan cancer n.d. https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs (accessed March 20, 2019).

[19] Evaluation comparative des études réalisées sur les délais en cancérologie - Octobre 2014 - Ref : DEVALETDELAIS15 n.d. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-comparative-des-etudes-realisees-sur-les-delais-en-cancerologie-Octobre-2014 (accessed March 20, 2019).

[20] Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon - Ref : ETUDELSEINPOU12 n.d. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-delais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-sein-et-du-poumon (accessed March 20, 2019).

[21] Cancer du sein : indicateurs de qualité et de sécurité des soins - Ref : DONIQSSCS19 n.d. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-sein-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins (accessed May 11, 2019).

[22] Pratique clinique : Prise en charge - Compaq-HPST. StudylibfrCom n.d. https://studylibfr.com/doc/2454051/pratique-clinique---prise-en-charge---compaq- (accessed March 20, 2019).

[23] UNICANCER - L'étude CANTO : améliorer la qualité de vie des femmes porteuses d'un cancer du sein n.d. http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/letude-canto (accessed March 20, 2019).

[24] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:v8–30. doi:10.1093/annonc/mdv298.

[25] Body mass index - BMI 2019. http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi (accessed March 30, 2019).

[26] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH. WHO Classification of Tumours of the Breast n.d.:242.

[27] Pourcel G, Ledesert B, Bousquet P-J, Ferrari C, Viguier J, Buzyn A. [Waiting times for cancer care in four most frequent cancers in several French regions in 2011 and 2012]. Bull Cancer (Paris) 2013;100:1237–50. doi:10.1684/bdc.2013.1832.

[28] SheinfeldGorin S, Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).Effect of race ethnicity and treatment delay on breast cancer survival.docx n.d.

[29] Cordeiro E, Dixon M, Coburn N, Holloway CMB. A Patient-Centered Approach to Wait Times in the Surgical Management of Breast Cancer in the Province of Ontario. Ann SurgOncol 2015;22:2509–16. doi:10.1245/s10434-014-4320-3.

[30] HAS: Guide-Affection Longue Durée Cancer du sein, Janvier 2010, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf; 2019 [consulté le 20 mars 2019] n.d.

[31] Héquet D, Huchon C, Baffert S, Alran S, Reyal F, Nguyen T, et al. Preoperative clinical pathway of breast cancer patients: determinants of compliance with EUSOMA quality indicators. Br J Cancer 2017;116:1394–401. doi:10.1038/bjc.2017.114.

[32] Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. EurRadiol 2012;22:26–38. doi:10.1007/s00330-011-2238-8.

[33] Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. J ClinOncol 2008;26:3248–58. doi:10.1200/JCO.2007.15.2108.

[34] Zhang M, Sun S, Mesurolle B. The Impact of Pre-Operative Breast MRI on Surgical Waiting Time. PLoS ONE 2017;12. doi:10.1371/journal.pone.0169756.

[35] Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al. Association of Routine Pretreatment Magnetic Resonance Imaging with Time to Surgery, Mastectomy Rate, and Margin Status. J Am CollSurg 2009;209:180–7. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.010.

[36] Ayrault-Piault S, Grosclaude P, Daubisse-Marliac L, Pascal J, Leux C, Fournier E, 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;139:1983–93. doi:10.1002/ijc.30266.

[37] Mariella M, Kimbrough CW, McMasters KM, Ajkay N. Longer Time Intervals from Diagnosis to Surgical Treatment in Breast Cancer: Associated Factors and Survival Impact. Am Surg 2018;84:63–70.

[38] Kitano A, Shimizu C, Yamauchi H, Akitani F, Shiota K, Miyoshi Y, et al. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialists. ESMO Open 2019;4:e000459. doi:10.1136/esmoopen-2018-000459.

[39] Letourneau JM, Sinha N, Wald K, Harris E, Quinn M, Imbar T, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Hum ReprodOxfEngl 2017;32:2123–9. doi:10.1093/humrep/dex276.

Tables and legends :

Table 1 : Description of the clinical and pathological characteristics of the 2529 analyzed patients according to age.

Percentages are calculated based on filled data.

Abbreviations : BMI=body mass index; HR=hormone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemestry

Table 2 : Description of times according to age at diagnosis in bivariate analyses on the 2529 analyzed patients.

Abbreviations : d= days
Results expressed as median (mean+/- standard deviation)
* Student's t-test

Table 3 : Description of the clinical and pathological characteristics of the 584 women selected for the propensity score-matched case analysis.

*Mac Nemar's test

Abbreviations : BMI=body mass index; HR=hormone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemistry

Table 4 : Description of times according to age at diagnosis in bivariate analyses for the 584 women selected for the propensity score-matched case analysis.

Abbreviations : d=days

Results expressed as median (mean +/- standard deviation)

*Paired Student's t-test

Table 5 : Bivariate and multivariate analyses to investigate the relationship between the time to first treatment and the clinical and pathological characteristics of the 2529 analyzed patients.

Abbreviations : BMI=body mass index; HR=hormone receptor; HER=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemistry

Characteristics	n (%)		P value
	Younger women (n= 342)	**Older women** (n= 2187)	
Age, years (median, standard deviation)	35.4 (3.8)	57.4 (4.4)	-
BMI (kg/m²)			<0.001
<25	251 (73.4)	1101 (50.3)	
≥25 et <30	61 (17.8)	631 (28.9)	
≥30	30 (8.8)	455 (20.8)	
History of personal neoplasia			<0.001
no	240 (69.6)	1175 (52.9)	
yes	102 (30.4)	1012 (47.1)	
Family cancer history of first degree			< 0.001
no	282 (83.4)	1644 (76.4)	
yes	56 (16.6)	509 (23.6)	
First treatment			<0.001
Systemic therapy	121 (35.4)	202 (9.2)	
Systemic therapy with sentinel node	8 (2.3)	9 (0.4)	
Surgery	213 (62.3)	1976 (90.4)	
T size			<0.001
T 0, 1	165 (48.4)	1520 (69.6)	
T 2	140 (41.1)	579 (26.5)	
T 3, 4	36 (10.5)	84 (3.9)	
N status			<0.001
negative	178 (53)	1450 (66.6)	
positive	158 (47)	727 (33.4)	
Grade			<0.001
G1, well	22 (6.5)	560 (25.8)	
G2, moderate	130 (38.12)	1052 (48.6)	
G3, poor	189 (55.4)	554 (25.6)	
Mitotic index (MI)			<0.001
MI 1	99 (30.6)	1265 (59.9)	
MI 2	83 (25.6)	457 (21.6)	
MI 3	142 (43.8)	390 (18.5)	
HR status			<0.001
negative	96 (28.1)	307 (14.1)	
positive	246 (71.9)	1871 (85.9)	
HER2 status			<0.001
negative	262 (77.1)	1915 (88.3)	
positive	78 (22.9)	255 (11.7)	
IHC subtype			<0.001
triple negative	67 (19.7)	208 (9.6)	
HR positive/HER2 negative	195 (57.4)	1707 (78.7)	
HER2 positive	78 (22.9)	255 (11.7)	
Histological type			<0.001
ductal	304 (91.8)	1734 (82.3)	
lobular	16 (4.8)	266 (12.6)	
mixed	1 (0.3)	18 (0.9)	
other	10 (3.0)	88 (4.2)	
Clinical trial			0.017
no	231 (67.5)	1612 (73.7)	
yes	111 (32.5)	575 (26.3)	

Table 1 : Description of the clinical and pathological characteristics of the 2529 analyzed patients according to age.

Percentages are calculated based on filled data.

Abbreviations : BMI=body mass index; HR=hormone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemestry

Times to treatment	Younger women (n=342)	Older women (n=2187)	Mean difference (95% CI)	P value*
Time to first treatment (d)	31.5 d (34.3 +/- 15.7)	38 (40.2 +/- 16.9)	-5.9 (-7.7 ;-4.1)	< 0.001
Time between neodjuvant therapy and surgery (d)	162.0 (165.2+/-30.9)	154.0 (159.3+/-23.8)	5.9 (0.1 ; 11.8)	0.047
Time between surgery and adjuvant chemotherapy (d)	42.0 (43.8 +/- 13.1)	46.0 (49.8 +/- 26.2)	-6.0 (-8.5 ; -3.5)	<0.001

Table 2 : Description of times according to age at diagnosis in bivariate analyses on the 2529 analyzed patients.

Abbreviations : d= days
Results expressed as median (mean+/- standard deviation)
* Student's t-test

Characteristics	n (%)		P value *
	Younger women (n=292)	**Older women** (n=292)	
BMI			0.197
<25	214 (73.29)	201 (68.84)	
≥25 and <30	53 (18.15)	60 (20.55)	
≥30	25 (8.56)	31 (10.62)	
History of personal neoplasia			1
no	289 (98.97)	289 (98.97)	
yes	3 (1.03)	3 (1.03)	
Family cancer history of first degree			0.120
no	204 (69.86)	189 (64.73)	
yes	88 (30.14)	103 (35.27)	
First treatment			
Systemic therapy	91 (31.16)	91 (31.16)	
systemic therapy with sentinel node removal	4 (1.37)	4 (1.37)	
surgery	197 (67.47)	197 (67.47)	
T size			0.934
T0, 1	146 (50)	146 (50)	
T2	117 (41.07)	121 (41.44)	
T3, 4	29 (9.93)	25 (8.56)	
N status			0.604
negative	156 (53.42)	161 (54.14)	
positive	136 (46.58)	131 (44.86)	
Grade			0.348
G1, well	20 (6.85)	31 (10.62)	
G2, moderate	116 (39.73)	119 (40.75)	
G3, poor	156 (53..42)	142 (48.63)	
Mitotic index (MI)			0.411
M1	90 (30.82)	90 (30.82)	
M2	78 (26.71)	80 (27.40)	
M3	124 (42.47)	122 (41.78)	
HR			0.747
negative	75 (25.68)	72 (24.66)	
positive	217 (74.32)	220 (75.34)	
HER2			0.916
negative	228 (78.08)	227 (77.74)	
positive	64 (21.92)	65 (22.26)	
IHC subtype			0.995
triple negative	53 (18.15)	51 (17.47)	
HR positive/HER2 negative	175 (59.93)	176 (60.27)	
HER2 positive	64 (21.92)	65 (22.26)	
Histological type			1
ductal	267 (91.44)	269 (92.12)	
lobular	16 (5.48)	14 (4.79)	
mixed	1 (0.34)	1 (0.34)	
other	8 (2.74)	8 (2.74)	
Clinical trial			0.916
no	195 (66.78)	194 (66.44)	
yes	97 (33.22)	98 (33.56)	

Table 3: Description of the clinical and pathological characteristics of the 584 women selected for the propensity score-matched case analysis.

*Mac Nemar's test

Abbreviations : BMI=body mass index; HR=hormone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemistry

Times to treatment	Younger women (n=292)	Older women (n=292)	Mean difference (95% CI)	P value*
Time to first treatment (d)	32 (34.5+/-15.7)	37.5 (39.2+/-17)	-4.7 (-7.3;-2.1)	<0.001
Time between neodjuvant therapy and surgery (d)	159.0 (162.9+/-28.6)	162 (161.7+/-24.9)	1.1 (-4.7;6.9)	0.714
Time between surgery and adjuvant chemotherapy (d)	42.0 (43.3+/-11.7)	45.0 (47.7 +/- 16.6)	-5.0 (-8.4;-1.65)	0.004

Table 4: Description of times according to age at diagnosis in bivariate analyses for the 584 women selected for the propensity score-matched case analysis.

Abbreviations : d=days

Results expressed as median (mean +/- standard deviation)

*Paired Student's t-test

Characteristics	Univariate		Multivariate	
	Parameter estimated; standard error	P value	Parameter estimated; standard error	P value
Age		<0.0001		<0.0001
18-39 years	-6.42; +/-0.89		-4.52; +/-0.95	
50-64 years	Reference		Reference	
BMI		0.0052		0.0374
<25	Reference		Reference	
≥25 and <30	1.3; +/-0.72		0.84; +/-0.73	
≥30	2.58; +/-0.82		2.14; +/-0.84	
History of personal neoplasia	0.61; +/-1.19	0.6118		
Family cancer history of first degree	-0.63; +/-0.63	0.3111		
First treatment		<0.0001		
surgery	Reference			
systemic therapy	-3.96; +/-0.94			
systemic therapy with sentinel node removal	-8.56; +/-3.79			
T size		0.0002		0.0331
T0, 1	Reference		Reference	
T2	-2.38; +/-0.69		-1.33; +/-0.73	
T3, 4	-4.17; +/-1.46		-3.34; +/-1.5	
N status		0.0016		
negative	Reference			
positive	-2.05; +/-0.65			
Grade		<0.0001		0.0002
G1, weel	Reference		Reference	
G2, moderate	-0.96; +/-0.78		-0.92; +/-0.81	
G3, poor	-5.11; +/-0.85		-3.52; +/-0.93	
Mitotic Index (MI)		<0.0001		
MI 1	Reference			
MI 2	-2.46; +/-0.79			
MI 3	-4.55; +/-0.79			
HR status		<0.0001		
negative	Reference			
postive	5.16; +/-0.83			
HER2 status		0.0072		
negative	Reference			
positive	-2.45; +/-0.91			
IHC subtype		<0.0001		
triple negative	-3.12; +/-0.92			
HR positive/HER2 negative	Reference			
HER2 positive	-5.18; +/-1.00			
Histological type		0.0013		0.0249
ductal	Reference		Reference	
lobular	3.85 +/- 0.98		3.04 +/- 0.99	
mixed	1.42 +/- 3.54		0.16 +/- 3.45	
other	1.15 +/- 1.59		0.54 +/- 1.61	
Clinical trial	0.69; +/-0.71	0.3325		

Table 5 : Bivariate and multivariate analyses to investigate the relationship between the time to first treatment and the clinical and pathological characteristics of the 2529 analyzed patients.

Abbreviations : BMI=body mass index; HR=hormone receptor; HER=human epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemistry

Figures and legends :

Figure 1 : Study flowchart.

Legend :

Flow chart of study population selection.

*Tx: primary tumor cannot be assessed

Figure 2 : Time to first treatment by treatment center.

Legend :

Bold line indicates the mean of the time to first treatment for all centers and both age groups (39.4 days).

A treatment center example: center with 80 included patients has a mean time to first treatment of 42.5 days with a confidence interval between 39.5 and 45.4 days, 95% CI [39.5; 45.4].

Figure 3 : Difference in time to first treatment between younger and older women by center.

Legend :

A treatment center example: the first center in the figure included 23 younger and 235 older women. The mean difference in time to first treatment is 3 days in favor of younger women with a confidence interval between -7.4 and 1.4 days, 95% CI [-7.4;1.4].

Figure 1 : Flow chart

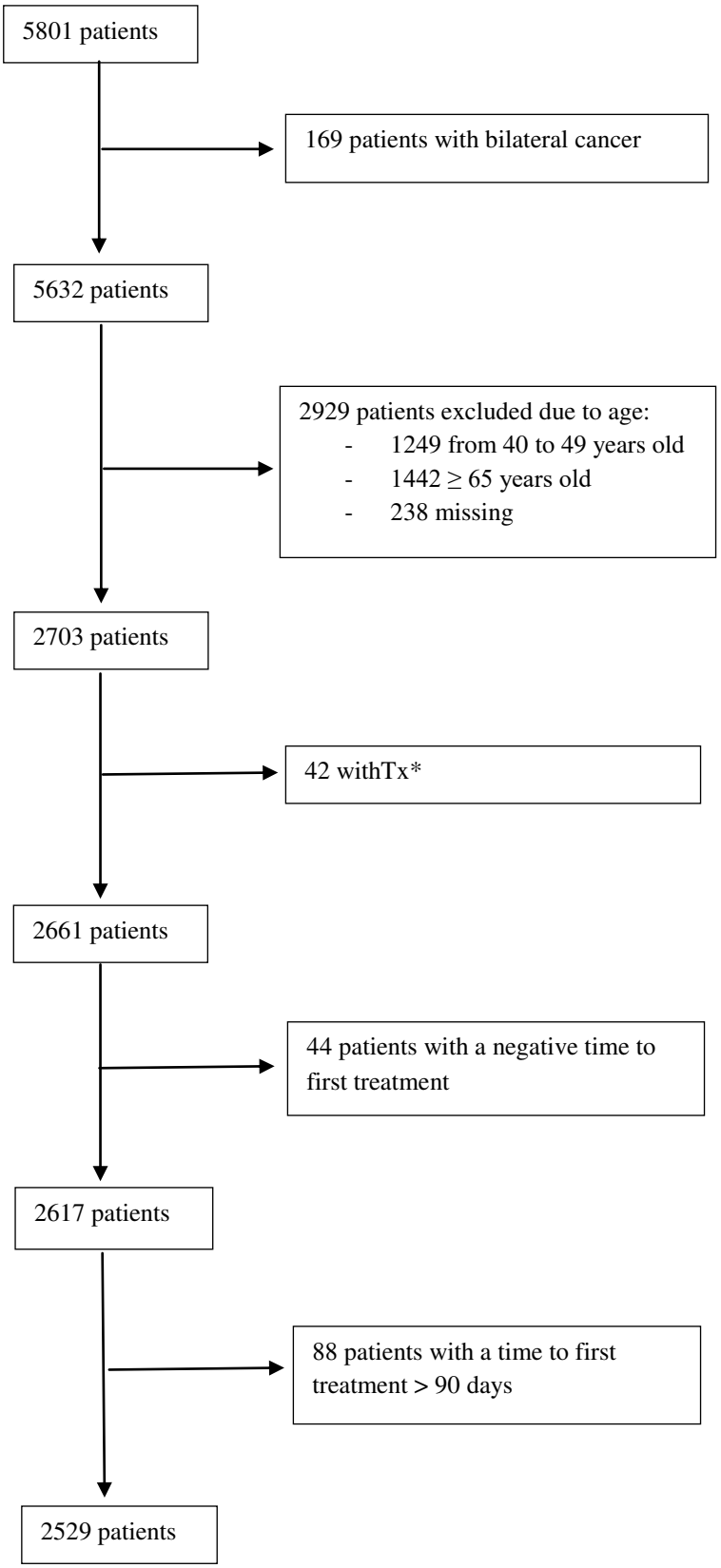


Figure 2 : Time to first treatment by treatment center

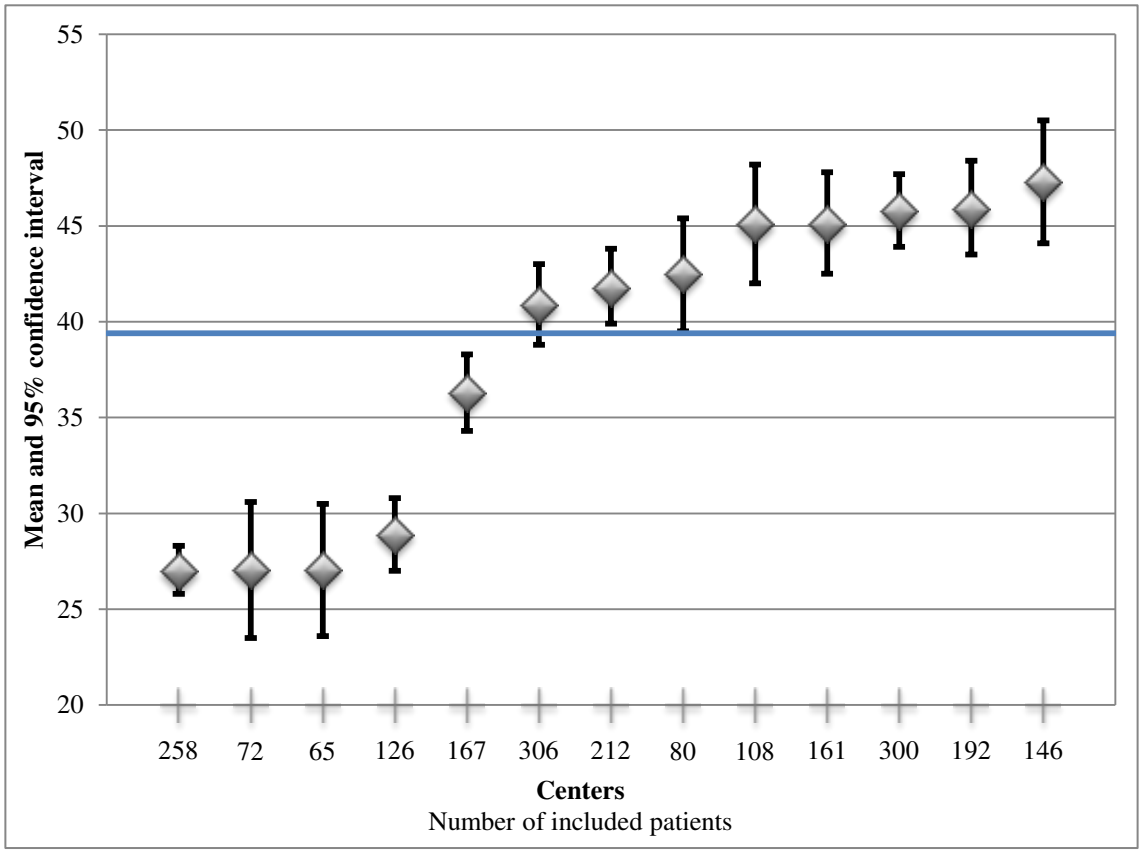
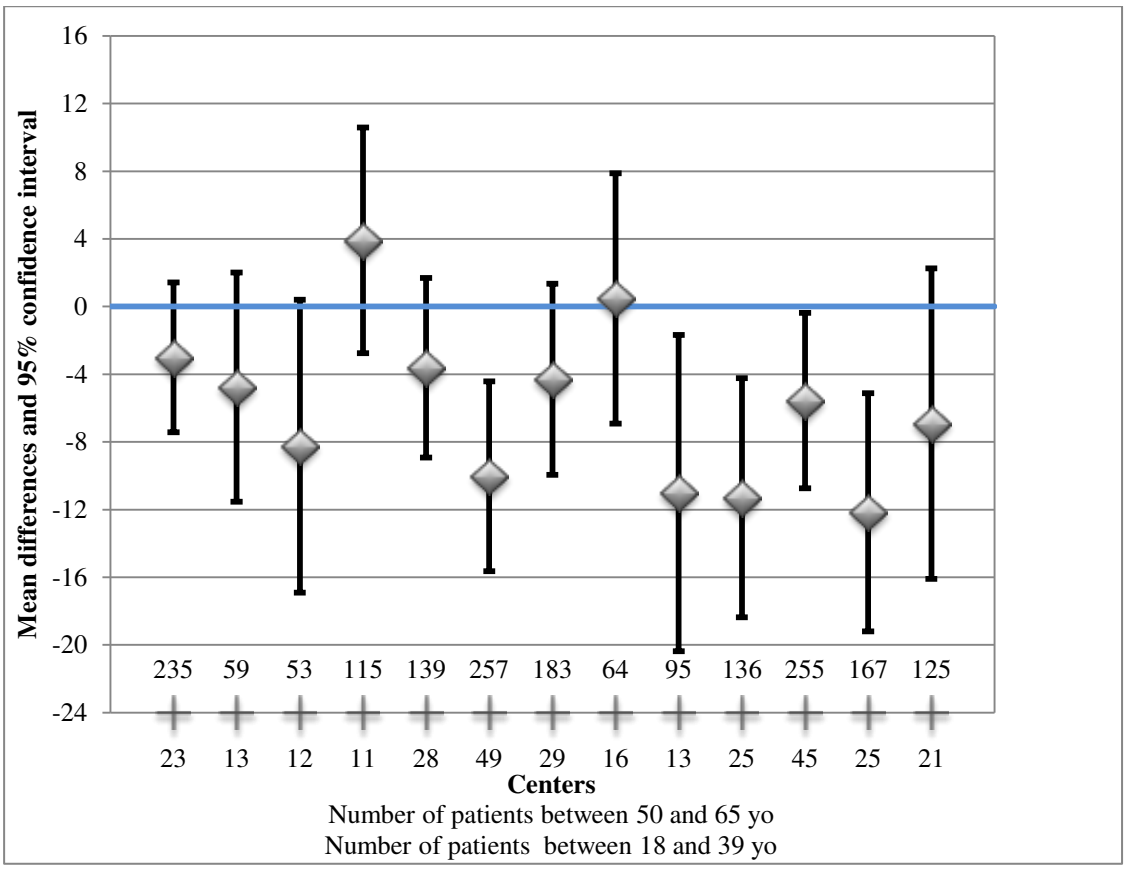


Figure 3 : Difference in time to first treatment between younger and older women by center



DISCUSSION ET CONCLUSION

I. Résultats de notre étude en comparaison à la littérature

Nous avons pu analyser sur les 5801 patientes disponibles pour notre étude, 342 femmes jeunes (18-39 ans) et 2187 femmes plus âgées (50-64 ans), à partir des patientes incluses dans l'étude CANTO de mars 2012 à début 2015.

Nous avions deux populations aux caractéristiques clinico-pathologiques différentes. En effet, les femmes jeunes avaient un stade clinique T plus avancé (T3-4 clinique : 10.5% versus 3.9%, p<0.001), une atteinte ganglionnaire plus importante (statut ganglionnaire positif : 47% versus 33.4% ; p<0.001), un grade histo-pronostique plus indifférencié (grade 3 : 55.4% versus 25.6%, p<0.001), plus de tumeurs au phénotype triple négatif (19.7% versus 9.6%, p<0.001) et débutaient plus fréquemment le traitement par la chimiothérapie néo-adjuvante que les femmes âgées (35.4% versus 9.2%, p<0.001). La stratégie néo-adjuvante est probablement plus élevée pour les femmes jeunes en corrélation avec les sous-types histologiques triples négatifs ou HER2 positif plus fréquents, ainsi que l'atteinte ganglionnaire clinique. Ces données sont en accord avec les données de la littérature, à savoir que les femmes plus jeunes ont des caractéristiques cliniques et pathologiques différentes et plus agressives [3,4,45–49]. Nous observons que les femmes jeunes ont des stades tumoraux plus avancés et plus de chirurgie par mastectomie totale alors que les femmes plus âgées ont des stades plus précoces avec une chirurgie conservatrice.

En analyse multivariée, certains facteurs d'agressivité ont un poids sur la variabilité du délai à l'initiation du premier traitement. Plus la taille tumorale clinique est avancée (stade clinique T3-4), plus le grade histo-pronostique est peu différencié et plus les femmes ont un âge jeune (moins de 40 ans), plus ce délai est court. Un index de masse corporelle élevé fait augmenter le délai ainsi qu'un carcinome lobulaire mammaire. Cependant ces critères n'ont que peu de poids sur la variabilité du délai au premier traitement. En effet l'âge ne représente que 1.7% de celle-ci et le stade T par exemple 0.7%. Les différents critères de notre étude n'expliquent que 20.2% de la variabilité du délai dont 17.1% par l'effet centre.

Notre objectif principal était d'évaluer l'impact de l'âge jeune sur le délai au premier traitement défini comme le délai entre le diagnostic histologique (biopsie mammaire/adénopathie axillaire ou cytoponction) et l'initiation du premier traitement définitif (chirurgie ou chimiothérapie néo-adjuvante). Si le premier traitement était la thérapie systémique, nous avions pris en compte soit la date de l'initiation de la première cure de chimiothérapie, soit la date du ganglion sentinelle réalisé avant la chimiothérapie. D'un point de vue descriptif, le délai au premier traitement était en moyenne

de 34.3 jours pour les femmes jeunes contre 40.2 jours pour les plus âgées. En analyse appariée, le délai au premier traitement était respectivement de 34.5 versus 39.2 jours. Le délai entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie adjuvante était plus court de 6 jours pour les femmes jeunes mais il n'y avait pas de différence significative pour le délai entre l'initiation de la chimiothérapie néo-adjuvante et la chirurgie. Le délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante estimé à 43.3 jours pour les femmes jeunes, est en accord avec les recommandations de l'ESMO qui sont d'initier la thérapie dans les 12 semaines suivant la chirurgie [20,50]. L'HAS recommande l'initiation de la chimiothérapie adjuvante dans les 30 jours postopératoire [43].

L'âge est un facteur indépendant influençant le délai de prise en charge au premier traitement dans notre étude. Ce délai est proche des données de la littérature, voir même plus court, cependant cette comparaison est à prendre avec précaution car les définitions de délais sont variées.

En effet, au niveau européen, l'EUSOMA a défini plusieurs indicateurs qualité dans la prise en charge du cancer du sein, actualisés en 2017 par Biganzoli *et al.* [39,40]. Ils recommandent notamment un délai entre le premier examen diagnostique et l'initiation du premier traitement de moins de 6 semaines. Ces indicateurs qualité dans la prise en charge des cancers du sein ont été repris dans plusieurs analyses notamment dans des études d'analyse du délai à l'initiation de la chirurgie [51,52]. Cordeiro *et al*. en 2015, définit un délai à l'initiation de la chirurgie par la date de la première imagerie anormale à la date de la chirurgie [51]. Ce délai a été estimé à 52 jours à partir d'une cohorte de plus de 40 000 patients. Il était d'autant plus long que les patients étaient âgés et que les examens d'imagerie et les consultations en préopératoire se multipliaient. Liederbach *et al.* en 2015 définit quant à lui un délai à l'initiation du traitement par le délai entre le diagnostic et la chirurgie [52]. Il a été montré que le délai avait augmenté de 7 jours en 10 ans et qu'un délai de plus de 30 jours à l'initiation de la chirurgie était associé à un retard d'initiation de la thérapie adjuvante (>60 jours). De plus, un niveau socio-économique défavorable, l'absence d'assurance maladie entre autre étaient des facteurs délétères sur le délai. Dernièrement, Bleicher *et al.* dans sa revue de la littérature en 2018, propose que le délai entre le diagnostic et la chirurgie soit inférieur ou égal à 90 jours [53].

En France, plusieurs études ont également étudié les délais de prise en charge, notamment à l'initiation du premier traitement. Le projet COMPAQH de 2009 [43] développe également des indicateurs qualité, permettant ainsi d'analyser les modalités organisationnelles de prise en charge du cancer du sein en France. Il définit l'indicateur n°2 comme la proportion de patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non inflammatoire sans métastases primo traitées par chirurgie dans un délai maximum de 28 jours (niveau 1) ou de 21 jours (niveau 2) après la première consultation avec le chirurgien. « Cet indicateur permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique du point de vue des professionnels ». L'HAS recommande un délai de 21 jours entre la première consultation chirurgicale et la chirurgie en cas de cancer avéré ; ce délai avait été majoré à 28 jours du fait des contraintes organisationnelles au moment de l'étude COMPAQH. L'étude de l'INCa sur les délais de prise en charge des cancers du

sein, poumon, prostate et colorectaux en 2011et 2012 [42] par régions, a analysé un délai d'accès à la chirurgie de 22.9 jours (+/- 13.9) sur 2530 femmes. Il était défini par la date de diagnostic anatomo-pathologique et la date de la chirurgie. Plus récemment, un rapport d'expert de l'INCa publié en avril 2019, définit comme indicateur qualité le délai d'accès au traitement, correspondant à la proportion de femmes ayant eu le premier traitement (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie) dans un délai inférieur ou égal à 6 semaines à compter de la date de la première mammographie diagnostique précédant le traitement [54].

II. Un impact clinique de cette différence ?

Dans notre étude, l'âge jeune influence donc le délai à l'initiation du premier traitement après diagnostic histologique. À partir d'une cohorte nationale d'envergure, ce délai statistiquement significatif de 5 jours a-t-il un réel impact clinique et en pratique ?

- Impact psychologique des délais

L'avis des patientes sur leur définition du délai acceptable serait également à prendre en compte. Ces situations d'attente causent de la peur et de l'anxiété pour les patientes. En effet, l'étude de Ganz *et al.*, a démontré que les temps les plus anxiogènes dans le cadre de la prise en charge des cancers du sein étaient le temps d'attente entre une mammographie anormale et la biopsie diagnostique, ainsi que le délai à l'initiation du premier traitement après diagnostic [55]. Une étude canadienne sur près de 7500 patientes a objectivé qu'un tiers des patientes considéraient un délai inacceptable au-delà de 4 semaines [56]. Nous pouvons émettre l'hypothèse que tout gain de temps diminue l'anxiété de l'attente, d'où l'impact clinique du raccourcissement du délai noté dans notre étude.

- Un parcours qui diffère

L'impact de cette différence pourrait potentiellement être d'autant plus fort du fait d'un parcours de soins pré-thérapeutique des femmes jeunes plus long. Comme dit précédemment, l'IRM mammaire est largement réalisée chez les femmes jeunes dans le cadre du bilan d'extension, du bilan pré-chirurgical, du fait d'une densification mammaire importante, d'une plus grande fréquence de tumeur multifocale, d'atteinte bilatérale ou encore d'un phénotype HER2 positif.

L'étude CANTO n'a pas recueilli les données d'IRM. Dans la littérature, l'IRM mammaire préopératoire augmente le délai à l'initiation du premier traitement dans le cancer du sein de 7 à 11

jours en moyenne [57–59]. L'étude de Mariella *et al.* a évalué l'impact de plusieurs facteurs sur l'allongement du délai entre le diagnostic et la chirurgie mammaire. L'IRM apparait comme un facteur indépendant, en analyse multivariée, d'augmentation de ce délai à plus de 30 jours, mais sans impact sur la survie globale ou la survie sans récidive [60]. La cohorte française d'Héquet *et al.* n'a quant à elle, pas mis en évidence d'allongement des délais lié à l'IRM [61]. Le Plan Cancer a pour enjeu de réduire les délais d'accès à l'IRM, toutes indications confondues (objectif 2, action 2.3 : réduire les inégalités territoriales et harmoniser les délais d'accès à l'IRM et à la TEP). Le délai moyen d'accès en France est de 27 jours, ce qui reste un délai long et l'objectif du Plan Cancer est de réduire ce délai à 20 jours, afin de garantir des délais optimaux dans les situations les plus susceptibles d'entraîner une perte de chance et d'homogénéiser les délais d'accès [33].

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que dans le cas de notre étude, les femmes jeunes ont très probablement réalisé une IRM mammaire préopératoire. Notre différence de délai de 5 jours peut donc avoir un impact clinique d'autant plus fort que le délai est d'autant plus court, avec un parcours de soins potentiellement plus long.

De plus, les femmes jeunes peuvent réaliser une consultation de préservation de la fertilité et parfois un geste de préservation. L'un des freins du corps médical vis-à-vis de l'accès à la préservation de la fertilité est l'idée d'un retard de prise en charge à l'initiation du premier traitement. L'étude de Kitano *et al.* de 2019 a évalué l'impact des gestes réalisés dans le cadre de la préservation de la fertilité dans les cancers du sein localisés, sur les délais à l'initiation de la chimiothérapie néo-adjuvante, adjuvante ou de l'hormonothérapie. Un retard de délai était convenu au-delà de 8 semaines à l'initiation de la chimiothérapie néo-adjuvante. 58 patientes recevaient un traitement néo-adjuvant. Le délai pour les femmes bénéficiant d'une méthode de préservation de la fertilité était de 39 jours (+ /- 27.3) contre 26.4 jours (+/- 25.5) pour les autres, sans différence statistiquement significative (p=0.07) ainsi qu'un Odds Ratio de 3.02, p=0.21 [62]. Cependant l'effectif de patientes était faible. Letourneau *et al* .en 2017 a étudié quant à lui, l'impact de la consultation de la préservation de la fertilité et de la stimulation ovarienne sur le délai à l'initiation de la chimiothérapie néo-adjuvante sur 89 patientes. 67% des patientes y avaient recours. Aucune différence significative de délai entre le diagnostic et l'initiation de la chimiothérapie néo-adjuvante n'a été objectivée (38.1 jours versus 39.4 jours, p=0.672) [63].

Dans notre étude, nous n'avions pas ces données. Bien que la littérature soit limitée, il semble que la préservation de la fertilité n'augmente pas les délais de prise en charge carcinologique.

III. Réflexion sur les délais

Globalement, dans notre étude, les délais de prise en charge se rapprochent de ceux de la littérature, sous réserve de la grande diversité des définitions. Le plus fréquemment, la définition du diagnostic varie : diagnostic clinique lors de la palpation d'une masse suspecte, diagnostic pathologique sur biopsie, diagnostic radiologique lors de la mammographie. Il n'y a pas de définition médicale consensuelle du délai entre le diagnostic de cancer du sein et le début du traitement quel qu'il soit. Plusieurs études ont étudié des délais précis définis comme préjudiciables à partir d'un certain cut-off, et elles ne prenaient pas en compte d'éventuelle différence en fonction des tranches d'âge.

L'augmentation des délais de prise en charge à l'initiation des traitements est observée dans la littérature [64] du fait de l'augmentation et du développement de l'imagerie, des biopsies diagnostiques, des réunions de concertation pluridisciplinaires. En 2013, une étude sur les délais de prise en charge à partir des registres français des cancers de l'INVS, a objectivé une augmentation du délai médian de prise en charge entre 1999-2004 (19 jours) et 2004-2008 (24 jours) [42]. Une étude américaine à partir de la SEER Database a également démontré une augmentation du délai de prise en charge entre le diagnostic et la chirurgie passant de 21 jours en 1992 à 32 jours en 2005 [65]. L'augmentation des délais confirme la complexité du bilan pré-thérapeutique dans le but d'optimiser au mieux les prises en charge thérapeutique et d'améliorer la qualité des soins [53]. Le but du parcours de soins est d'allier l'exhaustivité du bilan pré-thérapeutique à l'optimisation des délais.

- Impact pronostique des délais ?

Les délais ont-ils une valeur pronostique en termes de survie sans récidive et survie globale ? Les données de la littérature sont controversées.

Quelques études ont démontré qu'un retard d'initiation à la thérapie systémique peut avoir un impact sur la survie globale et plus particulièrement, une corrélation entre l'allongement du délai à l'initiation de la chirurgie et la survie spécifique dans le cancer du sein [51]. Bleicher *et al.* en 2016 a démontré à partir de la SEER Database, qu'un délai supérieur à 60 jours en préopératoire, a un impact sur la survie globale pour les femmes atteintes de cancer du sein localisé avec un Hazard Ratio de 1.26 (p=0.03) [66]. En 2018, il démontre que la chirurgie doit être réalisée dans les 90 jours qui suivent le diagnostic, et que ce retard de prise en charge a un impact sur la survie sans progression, survie spécifique et sur la survie globale [53]. Latarche *et al.* en 2004, a démontré que la rapidité de prise en charge des femmes atteintes d'un cancer du sein influence le taux de survie à 5 ans et notamment le délai entre le diagnostic et la première consultation médicale spécialisée [67].

À l'inverse, Eastman *et al.* en 2013, a étudié l'impact du délai à l'initiation du premier traitement définitif après diagnostic pathologique pour les cancers du sein de phénotype triple négatif [68]. Cette étude rétrospective supposait que devant un pronostic plus défavorable, le phénotype triple négatif allait être plus sensible au délai d'initiation du premier traitement. Sur 301 patientes recueillies, le délai était en moyenne de 46 jours (+/- 2 jours) et les stades plus avancés au diagnostic avaient une moins bonne survie globale ($p<0.001$). Cependant, il n'y avait pas de corrélation entre le délai et la survie globale, mais une tendance à une moins bonne survie était objectivée au-delà des 90 jours ($p=0.06$). De plus, un délai plus court n'influençait pas sur la survie sans récidive ($p=0.54$).

Enfin, une revue systématique de la littérature a été publiée en 2015 par Williams *et al*. sur l'impact du délai de prise en charge sur le pronostic, la survie et la qualité de vie des patients [69]. Sur les 33 articles analysés, le délai entre le diagnostic et l'initiation du premier traitement variait de 7 à plus de 180 jours. Même si certaines des études ont donné des résultats mitigés dans l'ensemble, les constatations indiquent que la détection précoce ainsi que le diagnostic et l'amorce du traitement dans les 90 jours augmentent la survie.

- Parcours de soins et indicateur qualité

Nous avons pris en compte dans notre étude l'effet centre, c'est-à-dire l'impact du centre de traitement sur la variabilité du délai à l'initiation du premier traitement. Nous avons observé que l'effet centre représentait 17.1% de la variabilité du délai, soit la plus grande proportion de la variabilité connue. Le délai à l'initiation du premier traitement était hétérogène pour chaque centre de traitement, variant de 27 à 46 jours. Cependant ces délais restent proches des données de la littérature, citées plus haut, tant pour les femmes jeunes que les plus âgées. La différence de délai au premier traitement entre les femmes jeunes et plus âgées par centre restait en faveur des femmes jeunes, à l'exception de deux centres.

Nous ne disposions pas des données locales pour chaque centre d'accès aux soins, d'accès aux consultations spécialisées, aux examens d'imagerie, la présence ou non d'un parcours de soins dédié, le volume de patients pris en charge par établissements. Ces contraintes organisationnelles locales peuvent influencer les délais. Nous ne pouvons donc conclure qu'à une tendance à une hétérogénéité de prise en charge au niveau national, tout en sachant que seuls 26 établissements de santé étaient représentés dans l'étude CANTO, et que seul 13 centres ont pu être étudié dans notre étude.

L'effet centre est un élément essentiel à prendre en compte dans l'évaluation des délais de prise en charge. L'étude COMPAQH l'avait stipulé dans son cahier des charges [43]. Pourcel *et al.* dans l'étude sur l'évaluation des délais de prise en charge dans le cancer du sein notamment en 2011 et 2012 en France, avait démontré que l'âge, le mode de découverte, le stade de la tumeur, les caractéristiques de la structure de première prise en charge jouaient un rôle sur les délais observés

[70]. Une fois ces éléments pris en compte, il y avait toujours une disparité de prise en charge entre les régions. Cette variation allait d'un facteur 2 à 4. Des différences dans l'organisation des soins peuvent être la source majeure de cette hétérogénéité, notamment la répartition de l'offre de prise en charge et la coordination inter et extra établissements.

Il est important que les délais de prise en charge soient optimisés pour une homogénéisation au sein du territoire, devant l'impact anxiogène que cela peut engendrer chez les patientes, mais également l'impact potentiel sur le pronostic. L'évaluation de l'organisation des pratiques est essentielle au maintien de l'efficacité et de l'assurance de la qualité des soins. Par conséquent, les indicateurs de qualité de l'EUSOMA sont utiles pour évaluer les pratiques dans le domaine du cancer du sein et d'uniformiser la qualité des soins [39,40]. Héquet *et al.* a évalué ces indicateurs qualité et l'a également reprécisé [61]. Le délai pour un traitement est le critère le plus exploré dans la littérature. En plus d'être une source d'anxiété pour les patients, le temps d'attente pour un traitement peut aussi révéler des inégalités dans les soins accès. Cependant, le temps d'attente pris en compte dans la littérature est très hétérogène, comme nous l'avons cité précédemment.

Sans négliger l'exhaustivité du bilan pré-thérapeutique, la mesure des délais d'accès aux soins est un critère de qualité pour les patients atteints de cancer, et peut être un élément de mesure des disparités et des inégalités de prise en charge au sein du territoire, afin d'obtenir des normes de soins [38–40,61,71]. Le dernier Plan Cancer 2014-2019 [33] souligne l'importance de l'équité dans son objectif numéro 2 : garantir à chaque personne l'accès à une prise en charge de qualité, quel que soit son lieu de résidence, la gravité de sa maladie et la complexité potentielle de son traitement. La réduction des délais, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins doivent être suivies par des indicateurs partagés par les professionnels. L'action 2.2 a pour but de développer une politique active de maîtrise des délais de prise en charge, d'inscrire ces derniers parmi les indicateurs de qualité à rendre publics par les établissements de santé. Le Plan Cancer a donc pour but d'organiser une politique active et continue d'amélioration des délais au niveau régional et national, en développant les parcours de soins spécifiques. Il est précisé : « garantir une amélioration de la qualité et de sécurité des prises en charge en mobilisant les dispositifs de certification, d'accréditation et en assurant une diffusion publique de ces indicateurs » (action 2.4) [33].

IV. Conclusion

Suite à notre étude ancillaire nationale, nous pouvons donc conclure que l'âge jeune réduit le délai à l'initiation du premier traitement après diagnostic pathologique dans le cancer du sein localisé, mais également sur le délai à l'initiation de la chimiothérapie adjuvante. Les facteurs d'agressivité tumorale ont aussi un impact. Le facteur qui a le plus de poids sur la variabilité du délai à l'initiation du premier traitement est l'effet centre. Une hétérogénéité de prise en charge au sein du territoire est observée.

Tout en gardant un bilan pré-thérapeutique exhaustif, l'optimisation des délais de prise en charge est importante pour tendre à une égalité d'accès aux soins et limiter les conséquences psychologiques des délais d'attente pour les patientes. La mesure des délais est à intégrer dans les indicateurs qualité pour une homogénéisation des parcours de soins au sein du territoire. Enfin, les parcours de soins peuvent être affinés, individualisés aux spécificités tumorales, à des sous-groupes de patientes dans le but d'optimiser au mieux ces prises en charge complexes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res Treat 2010;123:3–6. doi:10.1007/s10549-010-1098-2.

[2] Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil n.d. http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012 (accessed April 28, 2019).

[3] Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res 2014;16. doi:10.1186/s13058-014-0427-5.

[4] Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer 2012;48:3355–77. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.004.

[5] The Korean Breast Cancer Society, Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;119:193–200. doi:10.1007/s10549-009-0388-z.

[6] de la Rochefordière A, Campana F, Fenton J, Vilcoq JR, Fourquet A, Asselain B, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. The Lancet 1993;341:1039–43. doi:10.1016/0140-6736(93)92407-K.

[7] Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-A meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer 2007;122:1832–41. doi:10.1002/ijc.23184.

[8] Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A Prospective Study of Age-Specific Physical Activity and Premenopausal Breast Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst 2008;100:728–37. doi:10.1093/jnci/djn135.

[9] Dungan JS. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. Yearb Obstet Gynecol Womens Health 2010;2010:279–80. doi:10.1016/S1090-798X(10)79336-X.

[10] Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. The Breast 2004;13:297–306. doi:10.1016/j.breast.2004.02.012.

[11] Houssami N, Ciatto S, Irwig L, Simpson JM, Macaskill P. The comparative sensitivity of mammography and ultrasound in women with breast symptoms: an age-specific analysis. The Breast 2002;11:125–30. doi:10.1054/brst.2001.0391.

[12] Référentiel «Sein (principes de prise en charge)» n.d. http://oncologik.fr/referentiels/interregion/sein-principes-de-prise-en-charge (accessed April 28, 2019).

[13] Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248–58. doi:10.1200/JCO.2007.15.2108.

[14] Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol 2012;22:26–38. doi:10.1007/s00330-011-2238-8.

[15] Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci 2003;100:8418–23. doi:10.1073/pnas.0932692100.

[16] Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. The Breast 2012;21:50–7. doi:10.1016/j.breast.2011.07.008.

[17] Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol 2010;21:1974–81. doi:10.1093/annonc/mdq072.

[18] Arslan E, Çermik TF, Trabulus FDC, Talu ECK, Başaran Ş. Role of 18F-FDG PET/CT in evaluating molecular subtypes and clinicopathological features of primary breast cancer: Nucl Med Commun 2018;39:680–90. doi:10.1097/MNM.0000000000000856.

[19] Jung NY, Kim SH, Kang BJ, Park SY, Chung MH. The value of primary tumor 18F-FDG uptake on preoperative PET/CT for predicting intratumoral lymphatic invasion and axillary nodal metastasis. Breast Cancer 2016;23:712–7. doi:10.1007/s12282-015-0629-4.

[20] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:v8–30. doi:10.1093/annonc/mdv298.

[21] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278–84. doi:10.1093/annonc/mdt182.

[22] Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016;17:791–800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

[23] Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. Anticancer Drugs 2016;27:702–8. doi:10.1097/CAD.0000000000000369.

[24] Residual Cancer Burden Calculator. MD Anderson Cancer Cent n.d. http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3 (accessed May 26, 2019).

[25] Grogan GM, Bergonié-Bordeaux D de B-I. Evaluation anatomopathologique de la réponse tumorale après chimiothérapie néadjuvante du cancer du sein n.d.:37.

[26] Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 2017;376:2147–59. doi:10.1056/NEJMoa1612645.

[27] SABCS 2018: KATHERINE Trial: Adjuvant Ado-Trastuzumab Emtansine vs Trastuzumab in Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer - The ASCO Post n.d. https://www.ascopost.com/News/59541 (accessed May 20, 2019).

[28] Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol 2018;29:1634–57. doi:10.1093/annonc/mdy192.

[29] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. The Lancet 2017;389:1195–205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

[30] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2015;372:436–46. doi:10.1056/NEJMoa1412379.

[31] Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2014;371:107–18. doi:10.1056/NEJMoa1404037.

[32] Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet 2013;381:805–16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.

[33] Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer n.d. https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs (accessed March 20, 2019).

[34] Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51:77–86. doi:10.1002/uog.18934.

[35] Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:1811–6. doi:10.1093/annonc/mdx184.

[36] Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2015;372:923–32. doi:10.1056/NEJMoa1413204.

[37] Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823 (accessed April 28, 2019).

[38] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2008;19:614–22. doi:10.1093/annonc/mdm481.

[39] Rosselli Del Turco M, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, Cutuli B, et al. Quality indicators in breast cancer care. Eur J Cancer 2010;46:2344–56. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.119.

[40] Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2017;86:59–81. doi:10.1016/j.ejca.2017.08.017.

[41] Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon - Ref : ETUDELSEINPOU12 n.d. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-delais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-sein-et-du-poumon (accessed March 20, 2019).

[42] Pourcel G, Ledesert B, Bousquet P-J, Ferrari C, Viguier J, Buzyn A. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012. Bull Cancer (Paris) 2013;100:1237–50. doi:10.1684/bdc.2013.1832.

[43] Pratique clinique : Prise en charge - Compaq-HPST. StudylibfrCom n.d. https://studylibfr.com/doc/2454051/pratique-clinique---prise-en-charge---compaq- (accessed March 20, 2019).

[44] UNICANCER - L'étude CANTO : améliorer la qualité de vie des femmes porteuses d'un cancer du sein n.d. http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/letude-canto (accessed March 20, 2019).

[45] Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast Cancer Diagnosis in Women ≤ 40 versus 50 to 60 Years: Increasing Size and Stage Disparity Compared With Older Women Over Time. Ann Surg Oncol 2006;13:1072–7. doi:10.1245/ASO.2006.03.055.

[46] Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;131:1061–6. doi:10.1007/s10549-011-1872-9.

[47] Narod SA. Breast cancer in young women. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:460–70. doi:10.1038/nrclinonc.2012.102.

[48] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 2002;13:273–9. doi:10.1093/annonc/mdf039.

[49] Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study 2000;320:6.

[50] HAS: Guide-Affection Longue Durée Cancer du sein, Janvier 2010, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf; 2019 [consulté le 20 mars 2019] n.d.

[51] Cordeiro E, Dixon M, Coburn N, Holloway CMB. A Patient-Centered Approach to Wait Times in the Surgical Management of Breast Cancer in the Province of Ontario. Ann Surg Oncol 2015;22:2509–16. doi:10.1245/s10434-014-4320-3.

[52] Liederbach E, Sisco M, Wang C, Pesce C, Sharpe S, Winchester DJ, et al. Wait Times for Breast Surgical Operations, 2003–2011: A Report from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol 2015;22:899–907. doi:10.1245/s10434-014-4086-7.

[53] Bleicher RJ. Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment. Ann Surg Oncol 2018;25:2829–38. doi:10.1245/s10434-018-6615-2.

[54] Cancer du sein : indicateurs de qualité et de sécurité des soins - Ref : DONIQSSCS19 n.d. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-sein-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins (accessed May 11, 2019).

[55] Ganz PA. Quality of Life Across the Continuum of Breast Cancer Care. Breast J 2000;6:324–30. doi:10.1046/j.1524-4741.2000.20042.x.

[56] Sanmartin C, Berthelot J-M, McIntosh CN. Determinants of unacceptable waiting times for specialized services in Canada. Healthc Policy Polit Sante 2007;2:e140-154.

[57] Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al. Association of Routine Pretreatment Magnetic Resonance Imaging with Time to Surgery, Mastectomy Rate, and Margin Status. J Am Coll Surg 2009;209:180–7. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.010.

[58] Baliski C, McGahan CE, Liberto CM, Broughton S, Ellard S, Taylor M, et al. Influence of nurse navigation on wait times for breast cancer care in a Canadian regional cancer center. Am J Surg 2014;207:686–92. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.01.002.

[59] Ayrault-Piault S, Grosclaude P, Daubisse-Marliac L, Pascal J, Leux C, Fournier E, 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;139:1983–93. doi:10.1002/ijc.30266.

[60] Mariella M, Kimbrough CW, McMasters KM, Ajkay N. Longer Time Intervals from Diagnosis to Surgical Treatment in Breast Cancer: Associated Factors and Survival Impact. Am Surg 2018;84:63–70.

[61] Héquet D, Huchon C, Baffert S, Alran S, Reyal F, Nguyen T, et al. Preoperative clinical pathway of breast cancer patients: determinants of compliance with EUSOMA quality indicators. Br J Cancer 2017;116:1394–401. doi:10.1038/bjc.2017.114.

[62] Kitano A, Shimizu C, Yamauchi H, Akitani F, Shiota K, Miyoshi Y, et al. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialists. ESMO Open 2019;4:e000459. doi:10.1136/esmoopen-2018-000459.

[63] Letourneau JM, Sinha N, Wald K, Harris E, Quinn M, Imbar T, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Hum Reprod Oxf Engl 2017;32:2123–9. doi:10.1093/humrep/dex276.

[64] Bilimoria KY, Ko CY, Tomlinson JS, Stewart AK, Talamonti MS, Hynes DL, et al. Wait Times for Cancer Surgery in the United States: Trends and Predictors of Delays. Ann Surg 2011;253:779–85. doi:10.1097/SLA.0b013e318211cc0f.

[65] Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Ross E, Wong Y-N, Patel SA, et al. Preoperative Delays in the US Medicare Population With Breast Cancer. J Clin Oncol 2012;30:4485–92. doi:10.1200/JCO.2012.41.7972.

[66] Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong Y-N, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. JAMA Oncol 2016;2:330. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4508.

[67] Latarche 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 (Paris) 2004;91:965–71.

[68] Eastman A, Tammaro Y, Moldrem A, Andrews V, Huth J, Euhus D, et al. Outcomes of Delays in Time to Treatment in Triple Negative Breast Cancer. Ann Surg Oncol 2013;20:1880–5. doi:10.1245/s10434-012-2835-z.

[69] Williams F. Assessment of Breast Cancer Treatment Delay Impact on Prognosis and Survival: a Look at the Evidence from Systematic Analysis of the Literature 2015:11.

[70] Pourcel G, Ledesert B, Bousquet P-J, Ferrari C, Viguier J, Buzyn A. [Waiting times for cancer care in four most frequent cancers in several French regions in 2011 and 2012]. Bull Cancer (Paris) 2013;100:1237–50. doi:10.1684/bdc.2013.1832.

[71] Andreano A, Anghinoni E, Autelitano M, Bellini A, Bersani M, Bizzoco S, et al. Indicators based on registers and administrative data for breast cancer: routine evaluation of oncologic care pathway can be implemented. J Eval Clin Pract 2016;22:62–70. doi:10.1111/jep.12436.

ANNEXES

Pages 84-85 : ANNEXE 1 : Classification TNM cancer du sein

Page 86 : ANNEXE 2 : Score histo-pronostique SBR

Page 87 : ANNEXE 3 : Détermination du statut HER2

Page 88 : ANNEXE 4 : Classification de Sotaloff

Page 89 : ANNEXE 5 : Indication de la chimiothérapie adjuvante en fonction des facteurs prédictifs et pronostiques, recommandation ESMO 2015

Page 90 : ANNEXE 6 : Chimiothérapie adjuvante et thérapies ciblées

Page 91 : ANNEXE 7 : Score de Manchester

ANNEXE 1 :

Classification TNM cancer du sein

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalaire*in situ*
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire *in situ*
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome *in situ* (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur >0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés)
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectablesuniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase

	ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectableen présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

ANNEXE 2 :

Score histo-pronostique SBR

Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	**Score**
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3 ou 4 ou 5
Grade II	6 ou 7
Grade III	8 ou 9

ANNEXE 3 :

Détermination du statut HER2

marquage IHC	score	surexpression	amplification
absent ou membranaire <10%	0	négatif	non
Marquage membranaire complet ou incomplet et faible, non perceptible au faible grossissement, dans >10 % des cellules invasives	1+	négatif	non
Marquage membranaire complet modéré dans >10 % des cellules invasives OU Marquage membranaire incomplet modéré à fort dans >10 % des cellules invasives OU Marquage membranaire complet fort dans ≤ 10 % des cellules invasives (hétérogène)	2+	équivoque	indication à FISH ou SISH
Marquage membranaire complet et fort dans >10 % des cellules invasives	3+	positif	oui

ANNEXE 4 :

Classification de Sataloff

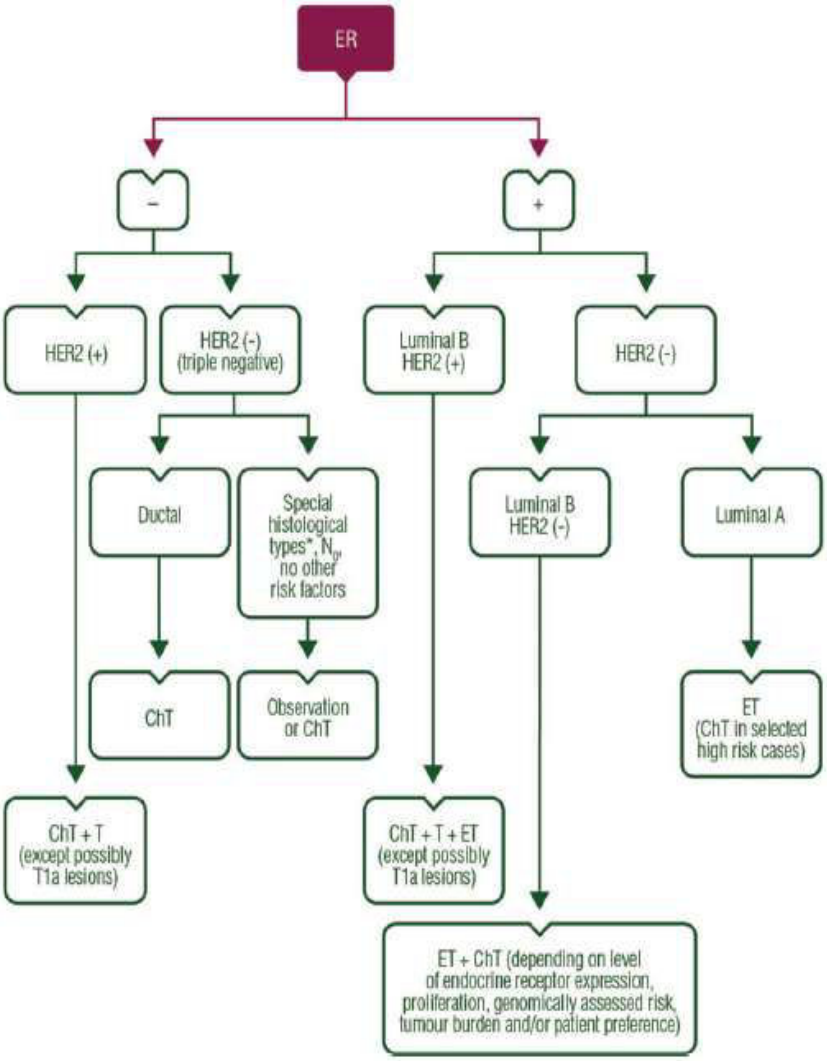
- Tumeur primaire mammaire :
  - TA : effet thérapeutique total ou presque total
  - TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
  - TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
  - TD : pas d'effet thérapeutique.
- Ganglions axillaires :
  - NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
  - NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
  - NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
  - ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique.

Classification de Chevallier

- Classe 1 : rémission complète : disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
- Classe 2 : carcinome *in situ*, pas d'atteinte ganglionnaire
- Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale
- Classe 4 : rares altérations ou absence d'altération des cellules tumorales.

ANNEXE 5 :

Indication de la chimiothérapie adjuvante en fonction des facteurs prédictifs et pronostiques, recommandation ESMO 2015



ANNEXE 6:

Chimiothérapie adjuvante et thérapies ciblées

Pour les tumeurs Her2 non surexprimé :

standards :	❖ 3-4 FEC 100 suivis de 3-4 TAXOTERE 100 ❖ 4 AC ou 3-4 FEC100 + 12 Taxol hebdomadaires ❖ 4 TAXOTERE + Cyclophosphamide (femmes âgées, maladie limitée N-)
options :	❖ EC dose dense toutes les 14 jours x 4 à 6 suivis de 12 Taxol hebdomadaires ou 4 Taxotére dans les tumeurs triples négatives et/ou avec atteinte ganglionnaire notamment pour les femmes jeunes. Intérêt également en néo-adjuvant. ❖ FEC 100 x 6 ❖ AC - TAXOL dose dense ❖ 6 TAXOTERE associé à CYCLOPHOSPHAMIDE si contre- indication aux anthracyclines ou déjà traitée par anthracyclines

Pour les tumeurs avec surexpression de Her2 :

standards :	❖ 3-4 EC100 suivis de 3-4 TAXOTERE +Trastuzumab* (pour 1 an) ❖ 4 AC/EC100 suivis de 12 TAXOL hebdomadaire + Trastuzumab (pour 1 an) ❖ 4-6 TAXOTERE associé à Cyclophosphamide + Trastuzumab (pour 1 an)
option :	Schéma Tolaney : Paclitaxel hebdomadaire 12 injections + Trastuzumab 1 an réservé à des cancers du sein T1 N-

* HERCEPTIN dose de charge à 8 mg/kg, puis une dose à 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total

Herceptin sous cutanée : option après la phase de chimiothérapie, pour l'entretien

Bilan pré-thérapeutique cardiologique avec mesure de la fonction ventriculaire gauche par méthode isotopique ou échographique bidimensionnelle (valeur normale > 50%) et surveillance tous les 3 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

ANNEXE 7 :

Score de Manchester

Le tableau suivant permet d'affecter le poids correspondant à chaque cancer pour le calcul du score de Manchester.

Localisation	Poids *
Cancer du sein <30 ans	11
Cancer du sein 30-39 ans	8
Cancer du sein 40-49 ans	6
Cancer du sein 50-59 ans	4
Cancer du sein >59 ans	2
Cancer du sein masculin <60 ans	8
Cancer du sein masculin >59 ans	5
Cancer de l'ovaire épithélial (sauf borderline et mucineux) <60 ans	8
Cancer de l'ovaire épithélial (sauf borderline et mucineux) >59 ans	5
Cancer du pancréas	1
Cancer de la prostate <60 ans	2
Cancer de la prostate >59 ans	1

*Pour simplifier c'est la somme des poids affectée pour chacun des gènes (*BRCA1* et *BRCA2* qui est présenté ici), en faveur d'une prédisposition héréditaire

Nous considérerons comme :

- indication possible de consultation, un score familial ou individuel ≥ 8
- forte indication de consultation, un score familial ou individuel ≥ 11
- en dessous de 8, l'indication de consultation devra être discutée au cas par cas (taille de la famille...).

Ce score peut être pondéré par l'introduction de données anatomo-pathologiques (un cancer triple négatif grade 3 chez le cas-index par exemple augmente le total de 4 points).

VU

NANCY, le **06 mai 2019**
Le Président de Thèse

Professeur Thierry CONROY

NANCY, le **16 mai 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10707**

NANCY, le **17 mai 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÉSE :

Introduction : L'incidence du cancer du sein chez les jeunes femmes augmente. Dans le contexte de l'amélioration de la qualité des parcours de soins, nous évaluons l'impact du jeune âge sur le délai à l'initiation au premier traitement dans les cancers du sein localisés, à partir d'une étude multicentrique française.

Matériels et méthodes : Nous avons extrait deux groupes de patientes de l'étude CANTO : les patientes jeunes de moins de 40 ans et les plus âgées de 50-64 ans. Le délai avant le premier traitement a été défini comme étant le délai entre la date du diagnostic pathologique et la date de l'initiation du premier traitement. Il a d'abord été comparé entre les femmes plus jeunes et les plus âgées à l'aide d'un test t de Student après un appariement 1:1 sur le score de propension avec un appariement exact sur le centre de traitement. Une analyse multivariée avec le centre de traitement comme effet aléatoire a ensuite été effectuée.

Résultats : Sur les 5801 patientes enregistrées, 2529 ont été analysées : 342 femmes jeunes et 2187 femmes plus âgées. Dans l'analyse des cas appariés au score de propension, le délai avant le premier traitement a été réduit de 4,7 jours chez les femmes plus jeunes (34,5 +/- 15,7 contre 39,2 +/-17, p=0,004). L'analyse multivariée a révélé que l'IMC, la taille de la tumeur, le grade pathologique et l'âge étaient les facteurs qui ont influencé le délai avant le premier traitement (p<0,01). La proportion de la variabilité du délai expliquée par l'effet centre de traitement était de 17,1 %, tandis que l'effet de l'âge n'expliquait que 1,7 % de la variabilité.

Conclusion : Au-delà de l'agressivité tumorale, notre étude montre que le jeune âge réduit le délai avant le premier traitement et souligne l'impact de l'effet centre de traitement. Un effort national pour établir une homogénéisation des délais de soins permettrait d'assurer une plus grande égalité d'accès aux soins de santé.

TITRE EN ANGLAIS :

Influence of young age on time to first treatment in early breast cancer: analysis of 2529 patients from the CANTO database.

SPÉCIALITÉ ET ANNÉE : ONCOLOGIE MEDICALE ANNEE 2019

MOTS CLÉS : cancer du sein, âge, femme jeune, délai de traitement, parcours de soins, critère qualité

ADRESSE DE LA FACULTÉ :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
6 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex