



HAL
open science

Impact et déterminants des délais de prise en charge dans le cancer du sein

Arnaud Bresset

► **To cite this version:**

Arnaud Bresset. Impact et déterminants des délais de prise en charge dans le cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03434350

HAL Id: dumas-03434350

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434350>

Submitted on 18 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°266

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact et déterminants des délais de prise en charge
dans le cancer du sein

Présentée et soutenue publiquement
28 octobre 2019

Par

Arnaud Bresset

Né 3 septembre 1987 a Paris

Dirigée par Mme. Le Docteur Enora Laas-Faron

Jury :

M. Le Professeur Fabien Reyat, PU-PH Président

M. Le Professeur Fabrice Lecuru, PU-PH

M. Le Professeur Joseph Gligorov, PU-PH



“We no longer need the proof which our figures so unmistakably give that the slightest delay is dangerous...”

Halsted, 1907

REMERCIEMENTS

Merci Au Professeur Reyat d'avoir bien voulu accepter de présider mon jury de thèse. J'apprécie chez vous cette volonté de ne pas cantonner le chirurgien oncologique à un statut de simple spectateur.

Merci au Professeur Fabrice Lecuru pour sa formation au bloc opératoire où votre talent rend tout simple, merci aussi pour votre amitié, votre humour et votre simplicité. Je suis impressionné par votre carrière et vous souhaite le meilleur dans votre nouvelle (belle-) famille.

Merci au Professeur Joseph Gligorov. Pour cette année merveilleuse où j'ai pu assister à vos consultations à l'hôpital Tenon. Merci pour vos cours particuliers où vous preniez le temps de répondre à chacune de mes questions, avec humour, pédagogie et génie.

Merci au Professeur Jean-Yves Pierga, qui ne peut malheureusement pas être là aujourd'hui. La perfection : gentillesse, patience, humilité. Un exemple pour tous.

Merci au Dr Enora Laas-Faron, pour tout. Gentillesse, patience, intelligence, capacité de travail, énergie... Ceux qui travaillent avec toi ne se rendent pas suffisamment compte de la chance qu'ils ont. Cette thèse est la tienne.

Merci aux Dr Carmen Chis, Dr Emilia Ragot, Pr Anne Berger, Dr Justine Bellinger, Dr Julien Blanche, Dr Isabelle Sourrouille, Dr Hélène Vuarnesson, Dr Betty Lauratet, Dr Mathieu Mezzadri, Dr Jeremy Sroussi, Dr Henri Lorphelin, Dr Virginie fourchette, Dr Claude Nos, Dr Charlotte Ngo, Dr Myriam Deloménie, Dr Huyen-Thu N'guyen, Dr Vincent Balaya. Pour vos enseignements et votre amitié.

Et à tous les autres, probablement.

Une pensée émue au Dr Justine Prost-à-la-Denise. Soyons heureux.

Abréviations :

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

ESMO : European Society of Medical Oncology

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

HER2-positif : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HR : Hazard Ratio

IC95 : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

pCR : réponse complète à la chimiothérapie

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SEER-Medicare : Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare

SG : survie globale

SSR : Survie sans récurrence

TNBC : cancer du sein triple négatif

Table des matières

INTRODUCTION	5
Objectif	10
MATERIELS ET METHODES.....	11
Population	11
Protocole de traitement	12
Analyse statistique	12
RESULTATS	14
Caractéristiques de la population générale.....	14
Les délais.....	16
Délais moyens en stratégie de chirurgie première :	16
Délais moyens en stratégie de chimiothérapie néoadjuvante :	17
Comparaison des délais pour chacune des stratégies :.....	19
Comparaison des délais en fonction des caractéristiques cliniques	21
Stratégie néoadjuvante	21
Délai entre le diagnostic et la Chimiothérapie néoadjuvante	21
Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie	22
Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en situation de chimiothérapie néoadjuvante	23
Stratégie adjuvante	25
Délai entre le diagnostic et la chirurgie première	25
Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante	26
Délai entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie	27
Les survies selon le phénotype tumoral	30
Analyse des survies des tumeurs luminales en stratégie néoadjuvante	30
Analyse des survies des tumeurs triple-négatives en stratégie néoadjuvante.....	31
Analyse des survies des tumeurs HER2-positives en stratégie néoadjuvante.....	32
Analyse des survies des tumeurs luminales en stratégie adjuvante	33
Analyse des survies des tumeurs triple-négatives en stratégie adjuvante.....	34
Analyse des survies des tumeurs HER2-positives en stratégie adjuvante	35
Recherche de seuils	36
LUMINAUX	36
Stratégie néoadjuvante	36
Stratégie adjuvante	39
Triple-négatif	43
Stratégie néoadjuvante	43
Stratégie adjuvante	46
Tumeurs HER2-positives.....	51
Stratégie néoadjuvante	51
Stratégie adjuvante	54
Délai entre le diagnostic et la chirurgie en stratégie adjuvante	55
Tableau récapitulatif	58
DISCUSSION	59
Durée des délais.....	59
Délais d'accès au premier traitement.....	59
Délai moyen entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante	61
Délai moyen entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie	61
Délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie	61

Le délai total de prise en charge.....	62
Caractéristiques tumorales.....	63
Impacts sur la survie et recherche de seuils	66
Délai entre le diagnostic le premier traitement	66
Délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante.....	66
Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie	67
Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante	68
Délai entre le diagnostic et la radiothérapie (toute stratégie)	70
Délai entre le diagnostic et la chirurgie première	70
Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante	72
Limites	75
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE	79
ANNEXES.....	84
Délai diagnostic-chimiothérapie adjuvante	84
Délai diagnostic-chirurgie en situation néoadjuvante	85
RESUME	87

INTRODUCTION

L'amélioration des traitements du cancer du sein et de sa prise en charge à des stades plus précoces, via notamment l'avènement du dépistage généralisé à partir de 50 ans ont permis une diminution, quoique modérée, des taux de mortalité du cancer du sein au cours de ces dernières décennies, en permettant de diagnostiquer des tumeurs plus petites, moins étendues et de meilleur pronostic [1][2][3]. La question de l'accès au soin et des délais d'accès au traitement apparaît dès lors comme un élément de qualité de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein.

Une autre variable associe et coordonne ces deux paramètres, entre précocité de la prise en charge et modalité de celle-ci : l'optimisation des soins. Effectivement, le parcours de soin d'une patiente atteinte d'un cancer du sein est émaillé de nombreuses rencontres et de passages obligés. La prise en charge médicale du cancer du sein se complexifie et résulte de l'addition de différentes stratégies thérapeutiques ; chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie qui s'imbriquent les unes aux autres dans une séquence variable choisie au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Elle est évaluée selon les caractéristiques de la tumeur et adaptée à la patiente. S'ajoutent à cela de nombreuses démarches administratives (prises de rendez-vous médicaux, demande de prise en charge à 100%, congés maladie...), ainsi que la possibilité de nombreux soins de support. La prise en charge globale des patientes est désormais complexe et nécessite l'interaction de nombreux intervenants médicaux : médecins traitants, gynécologues médicaux, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens oncologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes et non-médicaux : infirmières, assistantes sociales, associations de patientes. La qualité de ces interactions influe directement sur l'optimisation des soins et pourrait permettre de diminuer les délais de prise en charge.

Il ne faut pas ignorer pour autant la portée psychologique des délais : de l'attente de l'annonce, de l'annonce en elle-même et de l'attente de traitements qui génèrent de l'anxiété [4].

Outre le fait de supposer qu'une prise en charge optimisée est un confort pour les patientes, la question est de savoir si la réduction des délais de prise en charge par une optimisation de

celle-ci n'induit pas, de plus, un gain de survie. De nombreuses thérapies innovantes sont apparues ces dix dernières années, portées par une recherche scientifique prolifique dans le cancer du sein : thérapies ciblées, immunothérapies... alors qu'en parallèle de nouveaux protocoles de polychimiothérapies ont pu ainsi apporter des gains de survie intéressants. Cependant les coûts engendrés et les sommes investies sont importantes.

La question est donc de savoir s'il est possible d'obtenir des gains en survie, globale ou sans récurrence en optimisant simplement le parcours de soin et les délais de prise en charge.

Du point de vue physiopathologique, la notion de délai a un impact sur la croissance tumorale : le temps de doublement cellulaire des tumeurs n'est pas constant et ne peut être prédit à l'avance. Le nombre de cellules tumorales doit doubler vingt à trente fois pour passer de 1 mm^3 à 1 cm^3 quand les tumeurs peuvent commencer à être cliniquement palpables. Ce passage est nommé l'intervalle silencieux [5]. Les tumeurs ont initialement une croissance exponentielle et parabolique mais de nombreux paramètres, tels l'apport en oxygène, l'angiogénèse, le milieu de soutien péri-tumoral, la nutrition et les paramètres propres à chacune des tumeurs détermine la nature de la croissance tumorale en une croissance de type Gompertzienne avec un taux rapide d'expansion qui décline peu à peu avant d'atteindre une phase de plateau (Figure 1.) [6][7]. Ainsi la recroissance tumorale est plus rapide quand le nombre de cellules tumorales diminue. Des données précliniques ont d'ailleurs identifié une phase d'accélération de la croissance tumorale de la maladie micrométastatique résiduelle dans la période post-opératoire où a été évaluée par des modèles mathématiques une potentialisation de la chimiorésistance [8][9][10][11].

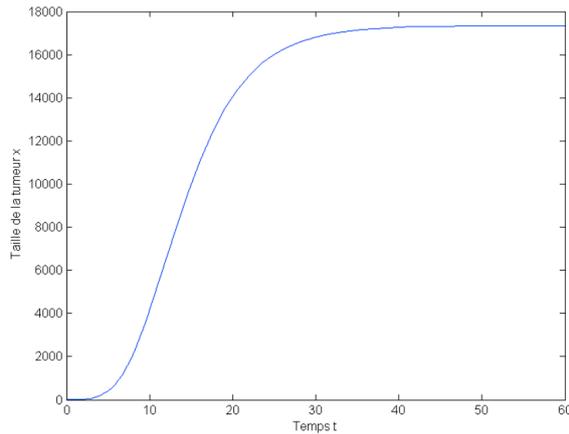


Figure 1 : modélisation gompertzienne de la croissance tumorale

Il a été évalué par imagerie qu'une tumeur maligne mammaire double de taille entre 2 et 7 000 jours avec des médianes variant entre 45 et 260 jours [12]. Ces résultats disparates témoignent du fait que nous n'avons pas les moyens d'évaluer de manière empirique et prédictive l'évolution tumorale propre à chaque tumeur et qu'il est donc difficile de déterminer les effets des délais de prise en charge pour chacune des patientes, d'autant plus que 8% des patientes présentent déjà une maladie métastatique au moment du diagnostic selon le National Cancer Institute [13]. Il semble donc cohérent de supposer que retarder le recours à la chimiothérapie risque d'induire une progression de la maladie micrométastatique, une augmentation de l'angiogenèse tumorale et le développement de résistance aux thérapies [8][9][10].

Cette notion de délai est importante dans la prise en charge du cancer du sein et est implicitement associée à l'idée qui veut que la mammographie de dépistage sauve des vies (finalement assez peu : 10 vies de sauvées pour 10 000 femmes screenées annuellement pendant 10 ans [14]) et donc qu'à l'inverse, un retard dans la suite de la prise en charge pourrait être une perte de chance pour les patientes. Aux Etats-Unis, le plus grand nombre de procès de médecins dans le cadre du cancer du sein est plus lié au retard de prise en charge en lui-même plutôt qu'en lien avec des erreurs médicales à proprement dit [15]. Mitnick *et al.* décrit 34 affaires entre 1985 et 1991 à New-York au sujet de mauvaises prises en charge : 94% des procès l'ont été au sujet d'un retard au diagnostic ou à la prise en charge et non pas par erreur médicale. Nous savons que l'efficacité de la prise en charge et l'optimisation de celle-ci permet un gain de survie [16][17]. Cependant, les restrictions financières, les surcharges de

travail ou les défauts organisationnels dans les services agréés peuvent entraîner une limitation de l'optimisation des soins et de leurs délais [18]. Beaucoup d'éléments entrent donc en compte au cours de cette période et il est important de déterminer les paramètres qui exposent la patiente à des retards de prise en charge.

Les délais sont donc aussi un critère de qualité de la prise en charge et doivent être conformes à l'état de l'art tout autant qu'elle doit être en lien avec les données de la science (indication, type de chirurgie, association de chimiothérapies ou de thérapies ciblées efficaces).

Cependant, le délai optimal de prise en charge n'est pas défini précisément et les effets de l'administration retardée de chimiothérapie entre-autres ont été évalués rétrospectivement avec des résultats discordants [17][19][20][21][22][23][24][25].

Effectivement, afin de démontrer une différence de survie selon le délai de prise en charge, il est nécessaire de bénéficier de grandes cohortes et de longues durées de suivi. Cependant les cohortes de patientes entre les différentes études ne sont pas les mêmes, tout comme les périodes de prise en charge, les protocoles et les types tumoraux étudiés ainsi que les stades de maladie. Cette grande disparité entraînent de nombreuses confusions dans l'interprétation de chacune de ces études.

Il existe malgré tout quelques recommandations basées sur la revue de la littérature. En 2008, le National Quality Forum, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ont proposé trois délais à ne pas dépasser. L'hormonothérapie et la radiothérapie doivent être initiées dans l'année qui suit le diagnostic et la chimiothérapie adjuvante doit être initiée dans les 4 mois du diagnostic [26].

L'European Society of Medical Oncology (ESMO) recommande de débiter la chimiothérapie adjuvante dans les deux à six semaines après la chirurgie mais ne préconise pas de délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie ni entre le diagnostic et la chirurgie [27].

Le Cancer Care Ontario recommande une prise en charge en moins de 4 semaines entre la décision de traitement et la chirurgie.

Les recommandations du NHS au Royaume Uni recommande un délai de moins de 31 jours entre diagnostic et décision de premier traitement.

Bleicher *et al.* [12] propose, de son côté, en 2018 des délais optimaux après une large revue de la littérature de qualité :

- Moins de 90 jours entre le diagnostic et la chirurgie
- Moins de 120 jours entre le diagnostic et la chimiothérapie adjuvante
- Moins d'un an avant la radiothérapie (en tenant compte d'un traitement par chimiothérapie dans l'intervalle, mais en conseillant cependant un délai de moins de 20 semaines après chirurgie en l'absence de chimiothérapie)

L'Inca a publié en 2012 une étude sur les délais de traitement et les paramètres impactant ces délais et a publié des recommandations. Il propose un maximum de trois mois entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante sans décrire de délai optimal et n'évoque pas de recommandation supplémentaire pour les autres délais [28].

Ces recommandations concernent le cancer du sein en tant qu'une entité propre et uniforme. Mais en 2019, il est difficile d'étudier le cancer du sein comme une entité homogène puisqu'il existe différents types de cancers du sein qui n'ont ni la même évolution, ni le même pronostic et qui varient donc selon leur phénotype propre. Etudier un délai de recours à la chimiothérapie n'est pas la même chose que l'on compare une tumeur triple négative très chimiosensible à une tumeur luminale A qui le sera peu [27]. Chaque sous-type tumoral a donc une réponse particulière pour chacune des thérapies, un pronostic différent [29] et il est donc nécessaire de préciser pour chacun les délais à privilégier.

Il est important donc de dissocier ces trois sous types avant d'en étudier les délais de prise en charge. De même, un traitement n'a pas la même influence sur la survie. La radiothérapie et la chirurgie auront plus tendance à modifier le taux de récurrence locale quand l'étude des délais de la chimiothérapie risque d'observer plus de différences en termes de survie globale [27]. Nous avons donc fait le choix d'étudier de nombreux délais et de différencier les trois types histologiques car assez peu d'études ont étudié l'impact des délais par sous-type histologique tumoral.

Objectif

Le but de cette étude était d'étudier les délais de prise en charge dans le cancer du sein, de déterminer les paramètres cliniques qui exercent une influence sur eux et de connaître l'impact de ces délais sur la survie globale ou sans récurrence, afin de déterminer s'il existe des seuils à ne pas dépasser.

MATERIELS ET METHODES

Population

Notre analyse a étudié 5771 patientes prises en charge à l'Institut Curie pour un cancer du sein T1-3NxM0 entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2012 et traitées au minimum par chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante), chirurgie et radiothérapie. Le diagnostic de carcinome infiltrant du sein a été posé par analyse anatomopathologique pour chacune des patientes par une biopsie précédant la chirurgie. Le statut de tumeur hormonodépendante a été déterminé par immuno-histochimie en cas de marquage des récepteurs à la progestérone ou à l'œstrogène supérieure à 10%, comme proposé par les recommandations européennes [27]. Le statut HER2 a été recherché pour chacune des patientes par analyse immuno-histochimique. En cas de résultat équivoque, une hybridation in situ en fluorescence (FISH) était réalisée afin de classer ces tumeurs selon les recommandations de l'ASCO [30]. Le grade histologique a été évalué en accord avec la classification de Scarff-Bloom-Richardson

Nous avons exclu les patientes qui ne pouvaient théoriquement relever d'une chirurgie première comme les patientes métastatiques ou ayant des tumeurs de stade T4. Les patientes ayant un cancer du sein bilatéral ou un antécédent de cancer ont été retirées de l'analyse.

Les données des patientes ayant reçu de la chimiothérapie en néoadjuvant proviennent de la base NEOREP (cohorte NEOREP : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) déclaration numéro 1547270). Les données des patientes ayant été opérée en première intention proviennent de la base de l'Institut Curie. Les données prises en compte dans l'analyse ont été extraites des dossiers médicaux. Nous avons sélectionné comme paramètres à étudier : l'âge des patientes, le stade TNM, le grade tumoral et l'année de prise en charge.

Les sous types moléculaires étaient définis comme suit : (1) Luminal (existence d'un récepteur hormonal supérieur à 10%/absence de surexpression du récepteur à HER2) (2) Triple-négatif (absence de récepteur hormonal supérieur à 10% et de surexpression du récepteur à HER2) (3) HER2-positif (surexpression du récepteur à HER2 : +++ ou FISH positive pour HER2 ++)

Protocole de traitement

Chaque stratégie a été discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en accord avec les recommandations françaises pour la pratique clinique. La décision était prise selon l'évaluation de la taille tumorale, du statut ganglionnaire et des marqueurs d'agressivité (grade, index mitotique...) et de la possibilité d'une chirurgie conservatrice ou non. Les protocoles de chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes ont varié au cours de la période 2005-2012. Toutes les patientes traitées pour un cancer du sein HER2-positif ont reçu du trastuzumab en association avec la chimiothérapie. Les patientes ont reçu de la radiothérapie selon les recommandations françaises : les indications de radiothérapie étaient : chirurgie conservatrice, tumeur de stade $\geq T3$, envahissement ganglionnaire.

Analyse statistique

Les délais étudiés étaient en stratégie de chirurgie première :

- le délai entre le diagnostic et la chirurgie première
- le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante
- le délai entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie
- le délai entre le diagnostic et la radiothérapie

Les délais étudiés étaient en stratégie de chimiothérapie néoadjuvante :

- le délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante
- le délai entre la fin de chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie
- le délai entre la chirurgie et la radiothérapie en situation néoadjuvante
- le délai entre le diagnostic et la radiothérapie

La date de diagnostic était définie comme le jour de publication du compte-rendu anatomopathologique. La survie globale était définie comme le délai entre le premier traitement jusqu'au décès ou aux dernières nouvelles en absence de décès. La survie sans récurrence était définie comme le délai entre le premier traitement jusqu'à la récurrence

locorégionale, métastatique ou le décès, quel que soit celui qui advient le premier. Les causes de décès n'ont pas été différenciées dans cette étude entre cause liée à la tumeur et toute cause.

Les patientes ont été catégorisées selon les sous-types histologiques de leurs tumeurs ainsi que leurs délais de prise en charge. Les caractéristiques de la population ont été comparées un test du chi² ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et un test de Student pour les variables quantitatives. Les délais moyens en fonction des caractéristiques cliniques ont été comparés par des ANOVA.

Afin d'évaluer l'impact des délais sur la survie, nous avons utilisé un modèle de Cox, ajusté sur les variables suivantes (significatives en analyse univarié au seuil $p = 0,10$) : âge, IMC, statut ménopausique, grade tumoral, Ki67, taille tumorale initiale, type de chirurgie (conservatrice ou radicale), geste axillaire (technique du ganglion sentinelle ou curage axillaire), radiothérapie, statut ganglionnaire pré- et post-opératoire et l'année de diagnostic. La linéarité des variables quantitatives, en particulier les délais de prise en charge, a été vérifiée. Une recherche de seuil a été effectuée, afin d'identifier les délais à ne pas dépasser. Les analyses ont été réalisées pour chaque sous-type histologique (luminal, triple-négatif et HER2-positif). Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.3 [31].

RESULTATS

Caractéristiques de la population générale

Le Tableau 1 décrit les caractéristiques de la population générale. Entre 2005 et 2012, 13 261 patientes ont été traitées pour un cancer infiltrant du sein à l'Institut Curie pour des tumeurs T1-T3 Nx M0. Parmi ces patientes, 44% d'entre elles (5 827 au total) ont reçu de la chimiothérapie : 4 888 patientes en adjuvant (83,9%) et 939 patientes en néoadjuvant (16,1%). 237 (4 %) n'ont pas eu de radiothérapie. 56 patientes étaient manquantes pour le sous type histologique et ont été exclues : 5 771 patientes ont donc été prises en compte dans le suivi. 3 468 (60%) étaient des tumeurs luminales, 1 111 (19,3%) étaient triple-négatives et 1 192 (20,7%) surexprimaient le récepteur HER2+.

Le suivi médian était de 50,3 mois dans le groupe néoadjuvant et de 50,1 mois dans le groupe de chimiothérapie adjuvante.

Variable	Categories	Population (n=)	Luminal (n=)	Triple négatif (n=)	HER2 positif (n=)	P *
		5771 (100%)	3468 (60%)	1111 (19,3%)	1192 (20,7%)	<0.0001
Age (moyenne +/-sd)		52.7 (0.8)	52.44 (10.2)	53.22 (11.6)	52.77 (11.8)	0.11
Classe d'âge	<=40 ans	781 (13.4%)	421 (12.1)	165 (14.9%)	193 (16.2%)	<0.0001
	40-49 ans	1760 (30.2%)	1134 (32.7%)	286 (25.7%)	327 (27.4%)	
	50-59 ans	1814 (31.1%)	1094 (31.5%)	352 (31.7%)	340 (28.5%)	
	>60 ans	1472 (25.3%)	819 (23.6%)	308 (27.7%)	332 (27.9%)	
IMC (moyenne +/-sd)		24.8 (4.9)	24.99 (5.02)	24.75 (4.78)	24.44 (4.82)	0.018
	20-30	2957 (73.7%)	1662 (72.8%)	574 (73.5%)	698 (76.7%)	0.067
	<20	502 (12.5%)	283 (12.4%)	100 (12.8%)	113 (12.4%)	
	>30	551 (13.7%)	338 (14.8%)	107 (13.7%)	99 (10.9%)	
Statut ménopausique	ménopausée	2818 (54.3%)	1615 (53%)	585 (57.5%)	588 (54%)	
Grade	1	392 (6.8%)	352 (10.2%)	12 (1.1%)	24 (2%)	<0.0001
	2	2351 (40.6%)	1778 (51.6%)	153 (13.9%)	401 (33.9%)	
	3	3042 (52.6%)	1318 (38.2%)	936 (85%)	759 (64.1%)	
IM (moyenne +/-sd)		10.6 (12.4)	7.423 (8.49)	20.45 (18.2)	10.43 (10.3)	<0.0001
KI 67 (moyenne +/-sd)		28.2 (21.9)	21.15 (16.9)	48.63 (26.1)	32.14 (18.9)	<0.0001
	<=20	1353 (49.2%)	1076 (62.6%)	98 (19.7%)	178 (33.5%)	<0.0001
	>20	1395 (50.8%)	643 (37.4%)	399 (80.3%)	353 (66.5%)	
Taille tumorale (moyenne +/-sd)		22 (14.5)	23.73 (14.4)	19.82 (14.2)	19.08 (14.6)	<0.0001
Classe de Taille tumorale post-opératoire	<=20	3246 (57.1%)	1788 (52.6%)	649 (59.7%)	783 (67.9%)	<0.0001
	>20	2442 (42.9%)	1609 (47.4%)	438 (40.3%)	370 (32.1%)	
Stade T pré-opératoire	T1	3088 (54%)	1873 (55.3%)	538 (49%)	637 (54%)	<0,0001
	T2	2163 (37.8%)	1265 (37.4%)	459 (41.8%)	425 (36%)	
	T3	467 (8.2%)	247 (7.3%)	102 (9.3%)	117 (9.9%)	
Stade N pré-opératoire	N0	4558 (78.3%)	2775 (80.1%)	834 (75.1%)	900 (75.6%)	<0.0001
	N1	1208 (20.7%)	669 (19.3%)	256 (23.1%)	276 (23.2%)	
	N2-N3	57 (1%)	22 (0.6%)	20 (1.8%)	15 (1.3%)	
Statut ganglionnaire post-opératoire	negative	2532 (43.5%)	1148 (33.1%)	742 (66.9%)	617 (51.8%)	<0.0001
	positive	3290 (56.5%)	2317 (66.9%)	367 (33.1%)	575 (48.2%)	
Type de chirurgie	conservatrice	3942 (67.7%)	2265 (65.3%)	870 (78.3%)	761 (63.8%)	<0.0001
	radicale	1883 (32.3%)	1201 (34.7%)	241 (21.7%)	431 (36.2%)	
Geste axillaire	Ganglion sentinelle	830 (14.4%)	363 (10.5%)	221 (20.2%)	231 (19.7%)	<0.0001
	Curage axillaire	4942 (85.6%)	3087 (89.5%)	873 (79.8%)	941 (80.3%)	
Radiothérapie		5577 (95.9%)	3354 (96.9%)	1058 (95.9%)	1111 (93.3%)	<0.0001
chimiothérapie	adjuvante	4888 (83.9%)	3076 (88.7%)	806 (72.5%)	950 (79.7%)	<0.0001
	néoadjuvante	939 (16.1%)	392 (11.3%)	305 (27.5%)	242 (20.3%)	
Métastase		451 (7.7%)	251 (7.2%)	134 (12.1%)	64 (5.4%)	<0.0001
Décès		270 (4.9%)	116 (3.5%)	119 (11.1%)	33 (2.9%)	<0.0001
Récidive		147 (2.5%)	55 (1.6%)	63 (5.7%)	29 (2.4%)	<0.0001

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques

* : comparaison des résultats des sous-groupes

Les délais

Délais moyens en stratégie de chirurgie première :

Les délais moyens de la stratégie de chirurgie première sont détaillés dans le tableau 2 et les figures 2 et 3. Le délai entre le diagnostic et la chirurgie était d'environ 6 semaines (41 jours pour les TNBC et 42 jours pour les Luminales et les tumeurs HER2-positives, $p = 0,059$). Le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante était de plus de 6 semaines (44 jours pour les tumeurs triple-négatives et 45 jours pour les tumeurs lumineales, $p = 0,12$). Ces deux délais n'étaient pas influencés significativement par le phénotype tumoral. Le délai global entre le diagnostic et le début de la radiothérapie était significativement diminué en cas de tumeur triple-négative (222 jours contre 230 jours pour une tumeur HER2-positive ; $p < 0,0001$). La durée de la chimiothérapie adjuvante était augmentée en cas de tumeur HER2-positive (104 contre 100 jours). Le délai total du diagnostic jusqu'à l'initiation de la radiothérapie ne variait pas de plus d'une semaine selon le sous-type histologique.

	Luminal	Triple négatif	HER2 positif	p
Diagnostic-chirurgie	42.73 (17,7)	41.06 (17,7)	42.63 (18,7)	0,059
Chirurgie-chimiothérapie adjuvante	45.68 (13,8)	44.75 (12,9)	44.93 (13,6)	0,12
Chimiothérapie-radiothérapie	38 (15,1)	37.29 (14,1)	39.87 (16,2)	0,0013
Diagnostic-chimiothérapie adjuvante	88.53 (23,3)	85.81 (23,1)	87.47 (24,9)	0,013
Diagnostic-radiothérapie	226.8 (31,8)	222.6 (31,1)	230.4 (32,9)	<0,0001
Durée de la chimiothérapie	100,9	100	104,7	<0,0001

Tableau 2 : Délais moyens de prise en charge en stratégie adjuvante (en jours)
Moyenne (+/- déviation standard)

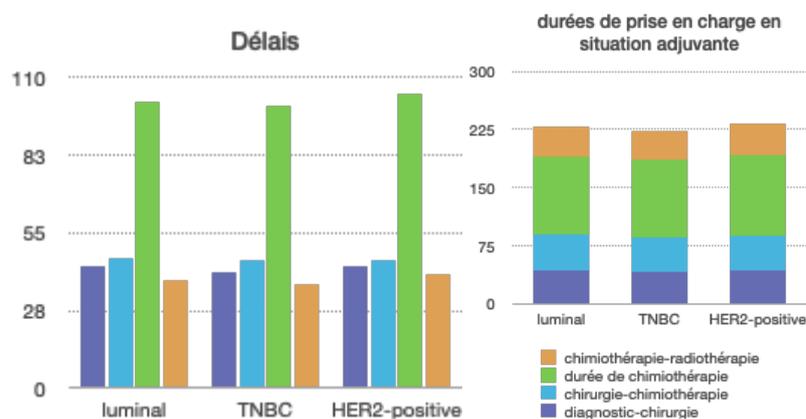


Figure 2 : durée de la prise en charge globale jusqu'à la radiothérapie et délais de prise en charge en stratégie adjuvante (en jours)

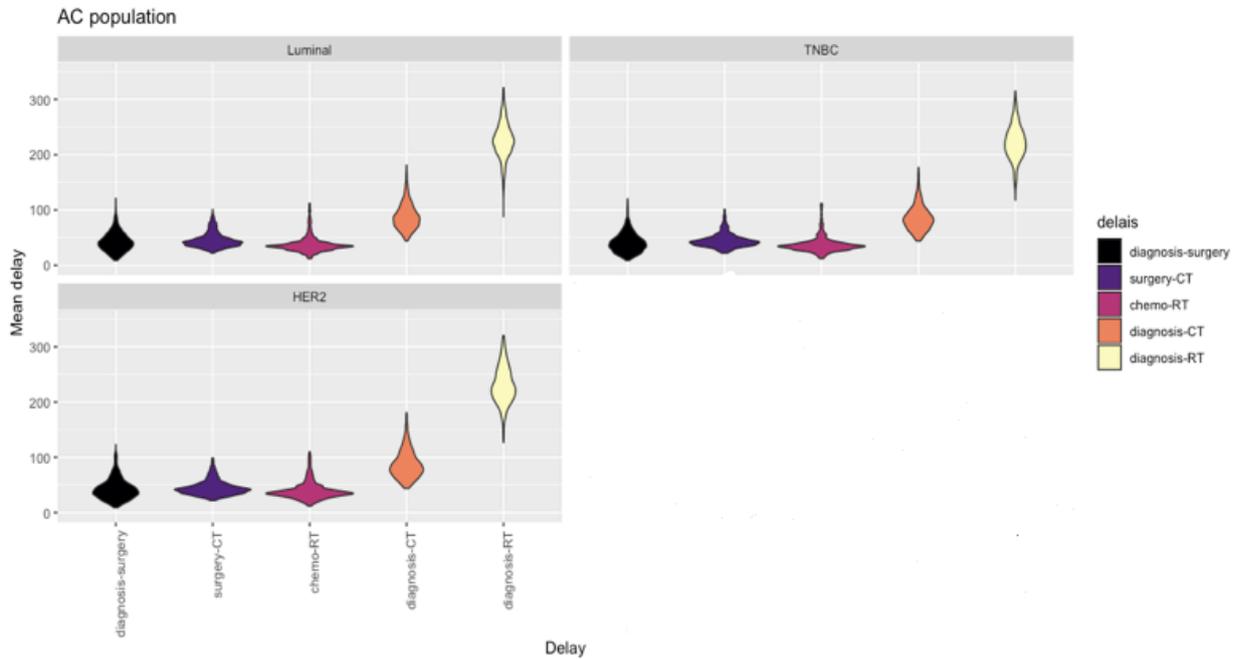


Figure 3 : Répartition des délais par sous-type histologique en cas de chirurgie première population AC : stratégie de chimiothérapie adjuvante

Délais moyens en stratégie de chimiothérapie néoadjuvante :

Les délais moyens en cas de chimiothérapie néoadjuvante sont détaillés dans le tableau 3 et les figures 4 et 5. Le délai initial de prise en charge était de 2 à 3 semaines. Les tumeurs triple-négatives avaient un délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante plus court que les tumeurs lumineales et HER2-positives (17 jours contre 21 et 22 jours pour l'initiation de la chimiothérapie néoadjuvante et 33 jours contre 37 et 34 jours pour l'accès ensuite à la chirurgie, $p < 0,0001$). Le délai total de prise en charge était plus court en cas de tumeur triple-négatives bien que la durée des chimiothérapies soit plus longue (242 contre 247 et 245 jours, $p = 0,053$).

Variable	Luminal	Triple négatif	HER2 positif	p
Diagnostic-chimiothérapie	21.22 (11,1)	17.65 (10,2)	22.02 (11,9)	< 0,0001
Chimiothérapie-chirurgie	37.36 (14,2)	33.35 (8,41)	34.05 (10)	< 0,0001
Chirurgie-radiothérapie	58.79 (21,2)	55.29 (19)	54.54 (19,6)	0.019
Diagnostic-chirurgie	194.1 (25,3)	190 (22,3)	193.9 (23,8)	0.063
Diagnostic-radiothérapie	247.6 (27,9)	242.5 (25,1)	245.2 (27,2)	0.053
Durée de la chimiothérapie	134,1	139,1	136,8	0,013

Tableau 3 : Délais moyens de prise en charge en stratégie néoadjuvante (en jours)
Moyenne (+/- déviation standard)

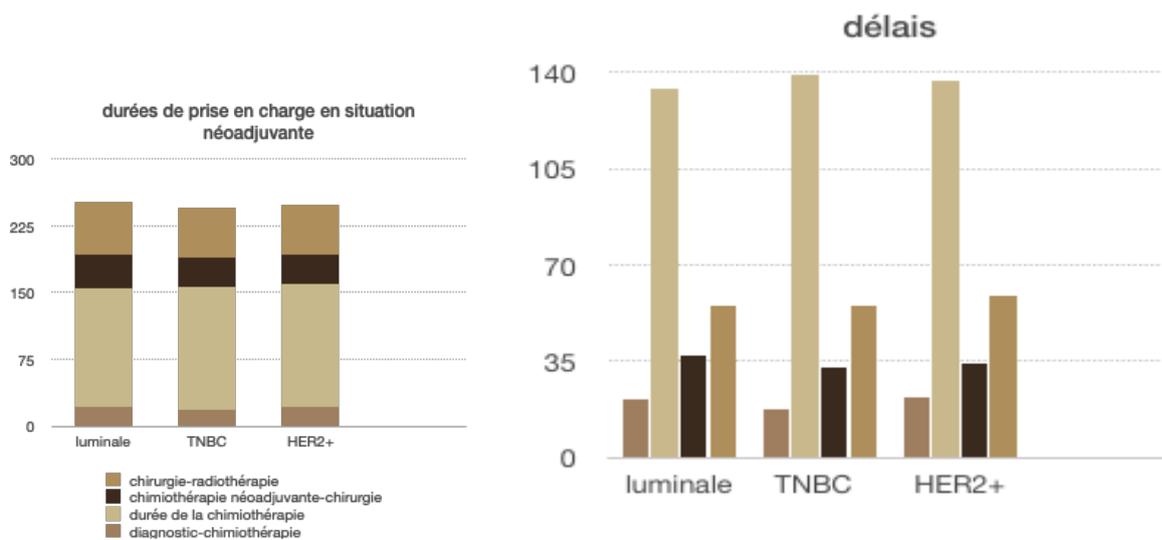


Figure 4 : durée de la prise en charge globale jusqu'à la radiothérapie et délais de prise en charge en stratégie néoadjuvante (en jours)

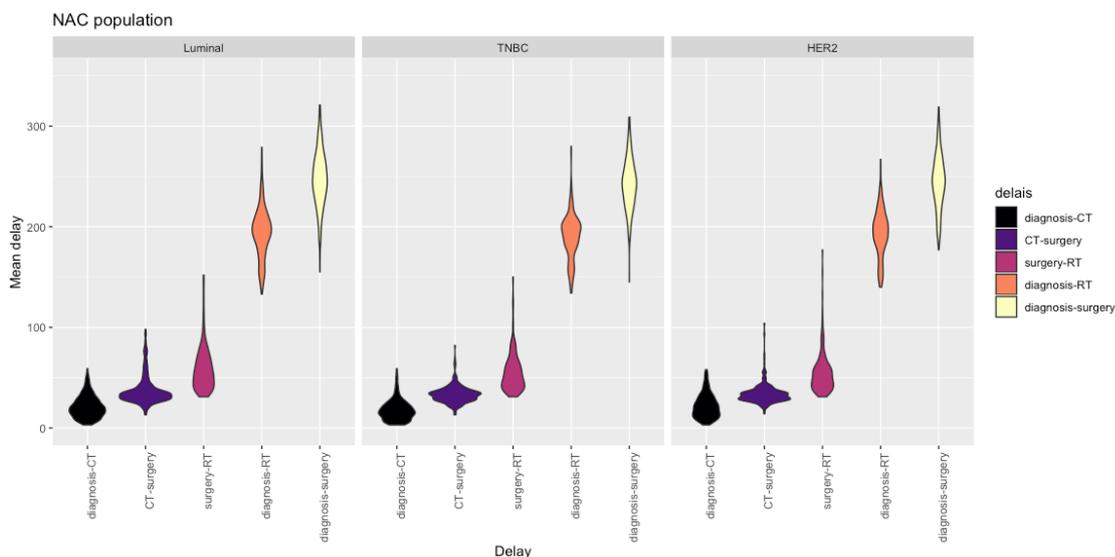


Figure 5 : Répartition des délais par sous-type histologique en cas de chimiothérapie néoadjuvante
NAC : stratégie de chimiothérapie néoadjuvante

Comparaison des délais pour chacune des stratégies :

Les résultats des délais sont détaillés dans le tableau 4. La prise en charge initiale, et donc le délai d'accès au premier traitement, était plus court en cas de traitement initial par chimiothérapie néoadjuvante plutôt que par chirurgie première (Figure 6) . Le délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante était entre 17 et 22 jours selon le phénotype tumoral alors qu'il était près du double en cas de chirurgie première (entre 41 et 42 jours). Le délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie était plus court que celui entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante : 35 contre 45 jours.

L'addition totale des délais était de 111 jours en cas de chimiothérapie néoadjuvante contre 125 jours en cas de chirurgie première. Cependant le délai total de prise en charge entre le diagnostic et l'initiation de radiothérapie était plus court en cas de stratégie de chimiothérapie adjuvante : 226,8 jours contre 245,4 jours ; $p < 0,0001$.

Délais	Chirurgie première	Chimiothérapie néoadjuvante	p
Premier traitement	42,45 (17.9)	20,27 (11.2)	< 0,0001
Deuxième traitement	45,39 (13.6)	35,21 (11.7)	< 0,0001
Troisième traitement	38,22 (15.2)	56,56 (20.2)	< 0,0001
Addition des délais	125,7 (27.7)	111,7 (26.5)	< 0,0001
Diagnostic-radiothérapie	226,8 (32.1)	245,4 (26.9)	< 0,0001
Durée de la chimiothérapie	101,5	136,4	

Tableau 4 : Comparaison des délais moyens de prise en charge selon la stratégie adoptée (en jours)
Moyenne (+/- déviation standard)

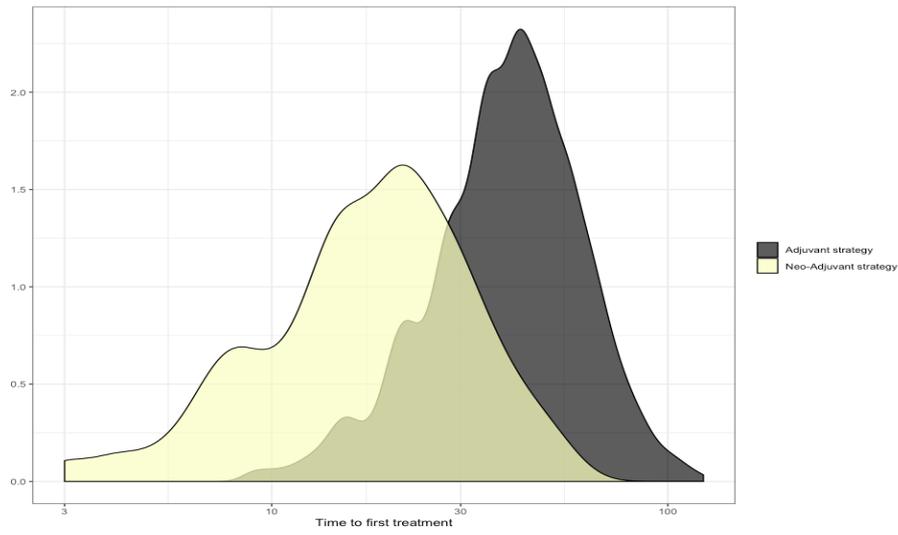


Figure 6 : Délais entre le diagnostic de cancer du sein et le premier traitement selon la stratégie de prise en charge

Comparaison des délais en fonction des caractéristiques cliniques

Stratégie néoadjuvante

Délai entre le diagnostic et la Chimiothérapie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les Tableaux 5 à 9. Les délais entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante étaient significativement plus courts pour les patientes ayant une tumeur triple négative quel que soit l'âge ou pour les patientes de moins de 40 ans en cas de tumeur luminaire ou HER2-positif (18 jours contre 21 à 23 jours pour les patientes de plus de 40 ans). Le stade ganglionnaire modifiait significativement le délai de prise en charge en cas de tumeur HER2-positif avec des délais de 17 jours en cas de tumeur N2-N3 contre 24 jours si on ne suspectait pas d'envahissement ganglionnaire. Il n'existait pas de différence notable par ailleurs. Le délai d'accès à la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas augmenté au cours de la période 2005-2012.

Age	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
≥40 ans	21,73 (11,1)	17,84 (10,7)	23,27 (12,5)
<40 ans	18,44 (10,7)	17,01 (8,3)	18,22 (8,8)
p	0,036	0,56	0,0044

Tableau 5 : Délai entre diagnostic et chimiothérapie néoadjuvante en fonction de l'âge de la patiente
Moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	22.71 (13,3)	17.33 (7,5)	29 (NA)
2	20.66 (10,2)	17.25 (9,2)	23.62 (12,8)
3	21.74 (12)	17.66 (10,4)	21.32 (11,2)
p	0.55	0,97	0,32

Tableau 6 : Délai entre diagnostic et chimiothérapie néoadjuvante en fonction du grade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	26,92 (13,7)	20,48 (11,4)	23,67 (13,9)
T2	20,91 (11,1)	17,18 (10,2)	22,77 (12,1)
T3	21,28 (10,4)	17,83 (9,9)	19,85 (10,6)
p	0,16	0,29	0,21

Tableau 7 : Délai entre diagnostic et chimiothérapie néoadjuvante en fonction du stade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	21,67 (11,2)	18,3 (11,2)	24,33 (13,2)
N1	21,31 (10,9)	17,6 (9,21)	20,73 (10,7)
N2-N3	15,71 (10,9)	12,33 (9,9)	17,09 (9,1)
p	0,15	0,1	0,028

Tableau 8 : Délai entre diagnostic et chimiothérapie néoadjuvante en fonction du statut ganglionnaire
Moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	19,68 (11,6)	18,85 (10,5)	17,05 (7,7)
2006	18,73 (10,6)	18,12 (11,8)	20,11 (11)
2007	20,83 (11,7)	16,65 (9,3)	22,43 (13,6)
2008	22,91 (11,1)	18,05 (11,7)	22,5 (12,7)
2009	23,45 (9,9)	19,79 (9,1)	23,82 (12,9)
2010	22,22 (11,4)	17,27 (9,1)	25,15 (11,1)
2011	17,67 (6,9)	14,69 (10,5)	19,52 (10,3)
2012	NaN (NA)	10,38 (6,7)	NaN (NA)
p	0,14	0,19	0,14

Tableau 9 : Délai entre diagnostic et chimiothérapie néoadjuvante en fonction de l'année de prise en charge
Moyenne (+/- déviation standard)

Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Les résultats sont détaillés dans les Tableaux 10-14. Le délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie semblait plus court pour les tumeurs HER2-positives en cas de grade élevé (32,81 contre 35 jours en cas de bas grade, $p = 0,027$) ou de stade T avancé (T3 : délai de 37,02 jours ; T1 : 30,27 jours ; $p = 0,011$). Il n'y avait pas d'influence notable des autres variables sur le délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie.

Âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	37,24 (13,6)	33,54 (8,8)	34,34 (10,8)
<40 ans	38,05 (17,4)	32,68 (6,7)	33,19 (7,3)
p	0,69	0,47	0,45

Tableau 10 : Délai entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie en fonction de l'âge de la patiente
Moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	34,86 (12,6)	30 (6,9)	35 (NA)
2	38,54 (15)	33,23 (5,3)	36,55 (12,8)
3	36,1 (13,4)	33,45 (8,9)	32,81 (8,12)
p	0,2	0,78	0,027

Tableau 11 : Délai entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie en fonction du grade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	39,07 (17,1)	32,64 (7,5)	30,27 (7,3)
T2	37,15 (14,8)	32,83 (8,1)	33,19 (8,3)
T3	37,69 (12,3)	34,83 (9,3)	37,02 (13,4)
p	0,85	0,19	0,011

Tableau 12 : Délai entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie en fonction du stade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	35,98 (13,1)	32,53 (9,27)	35,22 (11,5)
N1	38,36 (15)	34,23 (7,83)	33,25 (9)
N2-N3	38,5 (15,4)	32,12 (4,8)	33,36 (5,3)
p	0,27	0,21	0,34

Tableau 13 : Délai entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie en fonction du statut ganglionnaire
Moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	36,53 (11,5)	35,57 (11,8)	32,32 (6,72)
2006	37,05 (16,5)	32,26 (7,91)	38,87 (16,4)
2007	38,72 (14,6)	34,84 (8,78)	31,88 (4,48)
2008	37,95 (13,7)	33,02 (8,44)	31,55 (8,53)
2009	37,86 (14,8)	32,8 (7,38)	35,31 (9,61)
2010	36,16 (14,8)	32,21 (7,52)	33,23 (8,88)
2011	34,43 (7,55)	33,36 (6,48)	34 (6,94)
2012	NaN (NA)	30,88 (6,45)	NaN (NA)
p	0,95	0,5	0,024

Tableau 14 : Délai entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie en fonction de l'année de prise en charge
Moyenne (+/- déviation standard)

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en situation de chimiothérapie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les Tableaux 15-19. Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie externe après chimiothérapie néoadjuvante a considérablement diminué entre 2005 et 2012, passant de 64-67 jours à 41-61 jours. Les autres paramètres influençaient peu ce délai.

âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	58,91 (21,6)	55.42 (18.4)	54.46 (20.9)
<40 ans	58,15 (19,7)	54.86 (20.9)	54.76 (15.3)
p	0,81	0.84	0.92

Tableau 15 : Délai entre chirurgie et radiothérapie en fonction de l'âge des patientes
Moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	56.43 (15.4)	80.33 (21)	39 (NA)
2	61.15 (22.9)	57.16 (13.8)	56.47 (21.3)
3	56.04 (19.5)	54.32 (18.9)	53.47 (18.5)
p	0.082	0.042	0.4

Tableau 16 : Délai entre chirurgie et radiothérapie en fonction du grade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	67.73 (30.2)	54.11 (14.8)	50.27 (14.3)
T2	58.59 (21.5)	55.93 (20.1)	53.72 (16.4)
T3	58.35 (19.4)	54.09 (17.5)	57.47 (26.4)
p	0,37	0.74	0.3

Tableau 17 : Délai entre chirurgie et radiothérapie en fonction de la taille tumorale
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	58.82 (22.8)	55.22 (15.8)	55.27 (20.3)
N1	58.74 (20.5)	56.02 (21.7)	54.62 (19.6)
N2 N3	59.92 (15.2)	47.42 (11.4)	47.36 (11.4)
p	0,98	0.32	0.45

Tableau 18 : Délai entre chirurgie et radiothérapie en fonction du statut ganglionnaire
Moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	64.71 (23.5)	67.26 (20.6)	67.86 (18.2)
2006	60.23 (23)	66.54 (24.1)	58.03 (24.5)
2007	60.18 (19.1)	54.98 (18.5)	51.88 (14.5)
2008	54.81 (19.2)	53.32 (19.5)	56 (28.8)
2009	52.66 (19)	49.1 (14.2)	47.5 (9.94)
2010	60.36 (22.3)	53.19 (14.4)	57 (17.4)
2011	61.57 (19.8)	48.31 (11.5)	47.33 (8.16)
2012	NaN (NA)	43.12 (8.24)	NaN (NA)
p	0.044	<0.0001	0.0011

Tableau 19 : Délai entre chirurgie et radiothérapie en fonction de l'année de prise en charge
Moyenne (+/- déviation standard)

Stratégie adjuvante

Délai entre le diagnostic et la chirurgie première

Les résultats sont détaillés dans les Tableaux 20-24. Les délais d'accès à la chirurgie étaient raccourcis pour les patientes les plus jeunes quel que soit le type histologique et ce, en moyenne de 5 jours à 8 jours.

Le délai de prise en charge première par chirurgie a augmenté entre 6 et 9 jours de manière significative entre 2005 et 2012.

Âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	43,18 (17,7)	41,61 (17,8)	43,46 (19)
<40 ans	38,33 (16,9)	35,1 (15,3)	35,56 (15)
p	< 0,0001	0,0037	<0,0001

Tableau 20 : Délai entre diagnostic et chirurgie en fonction de l'âge des patientes

Moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	42,43 (17,7)	42,78 (18,6)	48,23 (16,5)
2	42,81 (18,1)	43,04 (17,1)	43,92 (20)
3	42,71 (17,1)	40,62 (17,8)	41,66 (18)
p	0,94	0,38	0,08

Tableau 21 : Délai entre diagnostic et chirurgie en fonction du grade tumoral

Moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	43,03 (17,7)	41,63 (18,1)	43,93 (18,8)
T2	42,31 (17,6)	40,36 (17,2)	39,85 (18,8)
T3	43,09 (18)	39,52 (13,7)	39,43 (15,9)
p	0,58	0,59	0,0064

Tableau 22 : Délai entre diagnostic et chirurgie en fonction de la taille tumorale

Moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	43,07 (17,8)	41,2 (17,9)	43,33 (19,1)
N1	40,76 (17,1)	39,94 (16,8)	38,39 (16)
N2-N3	44,43 (15)	48,5 (12,6)	53,75 (15,8)
p	0,039	0,56	0,0078

Tableau 23 : Délai entre diagnostic et chirurgie en fonction du statut ganglionnaire

Moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	38,66 (17,5)	38,12 (17,6)	39,31 (18,9)
2006	40,01 (17,9)	38,93 (18,6)	37,8 (15,4)
2007	41,22 (17,1)	45,33 (20,5)	39,41 (16,7)
2008	40,32 (17,1)	37,92 (14,2)	43,57 (20,4)
2009	41,4 (17,1)	40,97 (16,5)	42,96 (19,2)
2010	45,08 (17,8)	45,64 (18,8)	45,23 (19,5)
2011	45,73 (17,8)	36,7 (14,6)	43,29 (18,4)
2012	47,99 (17,4)	44,54 (17,2)	47,17 (18,7)
p	<0,0001	<0,0001	0,0017

Tableau 24 : Délai entre diagnostic et chirurgie en fonction de l'année de prise en charge
Moyenne (+/- déviation standard)

Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les Tableaux 25-29. Les délais entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie adjuvante étaient plus courts chez les patientes jeunes et pour les tumeurs de grade le plus élevé ou de stade tumoral et/ou ganglionnaire les plus avancés. Seul pour les tumeurs HER2-positives un envahissement ganglionnaire était associé à un plus grand délai entre chirurgie et chimiothérapie.

Âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	46,02 (13,9)	44,96 (13)	45,45 (13,7)
<40 ans	42,24 (12,4)	42,53 (12,1)	40,6 (11,4)
p	<0,0001	0,14	0,00075

Tableau 25 : Délai entre chirurgie et chimiothérapie en fonction de l'âge des patientes
Moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	48,84 (16)	47,11 (8,4)	52,57 (15,4)
2	46,18 (14)	48,15 (17,9)	46,95 (14,3)
3	44,16 (12,6)	44,13 (11,9)	43,56 (12,9)
p	<0,0001	0,0087	<0,0001

Tableau 26 : Délai entre chirurgie et chimiothérapie en fonction du grade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	47,32 (14,6)	45,41 (13,4)	46,37 (13,9)
T2	43,3 (11,9)	43,48 (12,1)	41,98 (12)
T3	39,76 (9,96)	42,33 (11,8)	39,72 (11,9)
p	<0,0001	0,11	<0,0001

Tableau 27 : Délai entre chirurgie et chimiothérapie en fonction du stade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	46,3 (14,1)	45,1 (13)	45,39 (13,8)
N1	42,21 (11,1)	42,79 (12,4)	42,19 (11,6)
N2-N3	41 (10,7)	36 (4,16)	50 (23,6)
p	<0,0001	0,099	0,029

Tableau 28 : Délai entre chirurgie et chimiothérapie en fonction du statut ganglionnaire
Moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	42,53 (12,4)	42,52 (11,8)	43,71 (14,8)
2006	45,36 (14,7)	44,43 (12,9)	44,4 (13,6)
2007	44,92 (13,3)	45,31 (14,2)	44,53 (14,4)
2008	44,54 (12,9)	45,57 (12,3)	44,13 (12,9)
2009	46,02 (14,2)	44,7 (12,9)	43,69 (12,2)
2010	45,77 (13,5)	45,95 (14,2)	44,91 (13,4)
2011	47,8 (14,8)	44,71 (13,2)	47,29 (13,7)
2012	47,76 (13,8)	44,81 (11,9)	46,31 (13,9)
p	<0,0001	0,74	0,38

Tableau 29 : Délai entre chirurgie et chimiothérapie en fonction du statut ganglionnaire
Moyenne (+/- déviation standard)

Délai entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie

Les résultats sont détaillés dans les Tableaux 30-34. Seule l'année de prise en charge avait une influence, avec un allongement du délai au cours du temps pour les tumeurs lumineales et triple-négatives de 3 à 6 jours.

Âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	37,96 (15,1)	37,25 (14,2)	40 (16,4)
<40 ans	38,58 (15,4)	37,75 (12,9)	38,84 (14,1)
p	0,52	0,78	0,51

Tableau 30 : Délai entre chimiothérapie adjuvante et radiothérapie en fonction de l'âge des patientes
Moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	37,2 (15,1)	35,88 (12,1)	40,05 (18,5)
2	38,18 (15,6)	36,84 (16,4)	40,23 (17,3)
3	37,91 (14,5)	37,33 (13,7)	39,64 (15,5)
p	0,57	0,91	0,89

Tableau 31 : Délai entre chimiothérapie adjuvante et radiothérapie en fonction du grade tumoral
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	37,95 (15,2)	36,88 (13,5)	40,54 (16,9)
T2	37,95 (15,3)	37,94 (14,8)	38,96 (15,2)
T3	37,58 (10,5)	35,26 (10,6)	37,67 (10,8)
p	0,98	0,52	0,3

Tableau 32 : Délai entre chimiothérapie adjuvante et radiothérapie en fonction des tailles tumorales
Moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	37,9 (15,3)	36,97 (14,2)	39,94 (16,1)
N1	38,7 (14,4)	39,38 (13,9)	39,55 (17)
N2-N3	38 (18,5)	40 (10,5)	41,25 (11,8)
p	0,6	0,27	0,96

Tableau 33 : Délai entre chimiothérapie adjuvante et radiothérapie en fonction des statuts ganglionnaires
Moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	36,41 (15,1)	36,32 (14,3)	37 (15,2)
2006	36,67 (14,1)	38,15 (13,9)	39,59 (16,5)
2007	39,01 (18,4)	35,25 (12,5)	39,36 (18,9)
2008	37,45 (14,8)	38,41 (15,1)	41,91 (16,7)
2009	36,54 (13,4)	36,79 (15,5)	38,25 (15)
2010	38,62 (15,7)	35,43 (8,67)	40,83 (17,4)
2011	38,87 (15,7)	36,46 (11,7)	41,15 (16)
2012	39,98 (13,2)	42 (18,6)	39,94 (13)
p	0,0064	0,032	0,46

Tableau 34 : Délai entre chimiothérapie adjuvante et radiothérapie en fonction de l'année de prise en charge
Moyenne (+/- déviation standard)

Les délais entre diagnostic et chimiothérapie adjuvante ainsi qu'entre le diagnostic et la chirurgie (en situation de chimiothérapie néoadjuvante) sont en annexe du document.

(ANNEXE)

Récapitulatif :

	Diagnostic- chimiothérapie néoadjuvante	Chimiothérapie- chirurgie	Chirurgie- Radiothérapie (néoadjuvant)	Diagnostic- chirurgie	Chirurgie- chimiothérapie	Chimiothérapie- radiothérapie	Diagnostic Chimiothérapie Adjuvante	Diagnostic Chirurgie (Neoadjuvant)
Age	++	---	---	+++	++	---	+++	+++
Stade T	---	+	---	+	++	---	++	++
Stade N	+	---	---	++	++	---	++	++
Grade	---	+	+	---	+++	---	+++	+++
Année	---	+	+++	+++	+	++	+++	+++

Tableaux 35 : influence des paramètres sur les délais de prise en charge

+++ : modification dans les trois sous-types histologiques

++ : modification dans deux sous-types histologiques

+ : modification d'un seul sous-type histologiques

--- : absence d'impact de la variable

Les survies selon le phénotype tumoral

Analyse des survies des tumeurs lumineales en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans le tableau 36.

Nous n'avons pas observé d'impact des délais sur les survies sans récidive et globale pour les tumeurs lumineales prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante.

Variable	Catégorie	HR SSR univariée	p	HR SG univariée	p	HR multivariée	SSR	p	HR multivariée	SG	p
Age	>40 ans	1	0,00049	1	0,17						
	<40 ans	2,43 [1,45-4,07]		1,8 [0,77-4,23]							
IMC (en kg/m ²)	20-30	1	0,83	1	0,6						
	<20	1,16 [0,59-2,28]		1,22 [0,41-3,62]							
	>30	1,18 [0,63-2,22]		1,6 [0,64-4,04]							
Grade	1/2	1	0,21	1	0,58						
	3	1,35 [0,85-2,15]		1,24 [0,58-2,62]							
Ki	≤20	1	0,26	1	0,018						
	>20	1,5 [0,74-3,04]		4,22 [1,16-15,36]							
Stade T	T1	1	0,15	1	0,53						
	T2	1,19 [0,29-4,91]		2 10 ⁸ [0-inf]							
	T3	1,9 [0,45-8,04]		2 10 ⁸ [0-inf]							
Stade N	N0	1	0,93	1	0,42						
	N1	1,07 [0,67-1,72]		0,86 [0,41-1,84]							
	N2-N3	0,89 [0,21-3,71]		2,25 [0,51-10,03]							
Délais journalier	Diagnostic-chimiothérapie	0,98 [0,96-1,01]	0,16	0,98 [0,95-1,02]	0,28						
	Chimiothérapie-chirurgie	1,01 [1-1,03]	0,068	1,01 [0,98-1,03]	0,56						
	Chirurgie-radiothérapie	1 [0,99-1,01]	0,76	0,99 [0,97-1,01]	0,54						
	Diagnostic-radiothérapie	1,01 [1-1,01]	0,11	1 [0,99-1,01]	0,85						
	Diagnostic-chirurgie	1,01 [1,1,02]	0,22	1 [0,99-1,02]	0,86						
Délais hebdomadaire	Diagnostic-chimiothérapie	0,9 [0,78-1,04]	0,15	0,88 [0,69-1,11]	0,29	0,91 [0,78-1,06]	0,22	0,84 [0,64-1,11]	0,19		
	Chimiothérapie-chirurgie	1,08 [0,99-1,18]	0,081	1,03 [0,88-1,21]	0,7	1,05 [0,95-1,17]	0,37	0,98 [0,81-1,2]	0,87		
	Chirurgie-radiothérapie	0,99 [0,92-1,06]	0,76	0,96 [0,84-1,08]	0,48	1,01 [0,94-1,1]	0,72	0,93 [0,8-1,07]	0,27		
	Diagnostic-radiothérapie	1,02 [0,97-1,07]	0,52	0,97 [0,9-1,06]	0,51						
	Diagnostic-chirurgie	1,03 [0,97-1,09]	0,31	0,99 [0,9-1,09]	0,87						

Tableau 36 : Analyses univariée et multivariée des survies chez les tumeurs lumineales prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante

Les délais sont linéaires, et exprimés par semaine supplémentaire

SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale ; IMC : indice de masse corporelle

Analyse des survies des tumeurs triple-négatives en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans le tableau 37.

Nous n'avons pas observé d'impact des délais sur les survies sans récidive et globale pour les tumeurs triple-négatives prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante.

Variable	Catégorie	HR SSR univariée	p	HR SG univariée	p	HR multivariée	SSR	p	HR multivariée	SG	p
Age	>40 ans	1	0,85	1	0,27						
	<40 ans	1,06 [0,6-1,85]		1,4 [0,77-2,55]							
IMC (en kg/m ²)	20-30	1	0,029	1	0,028						
	<20	0,21 [0,05-0,85]		0,14 [0,02-0,98]							
	>30	1,32 [0,69-2,53]	0,6	1,48 [0,72-3,05]							
Grade	1/2	1		1	0,22						
	3	1,22 [0,58-2,55]		1,88 [0,68-5,23]							
Ki	<20	1	0,94	1	0,77						
	>20	0,96 [0,39-2,36]		0,85 [0,28-2,56]							
Stade T	T1	1	0,011	1	0,07						
	T2	1,95 [0,6-6,32]		1,45 [0,44-4,77]							
	T3	3,63 [1,1-11,98]		2,61 [0,78-8,79]							
Stade N	N0	1	0,61	1	0,26						
	N1	1,27 [0,78-2,08]		1,45 [0,82-2,59]							
	N2-N3	1,31 [0,46-3,73]		2,12 [0,72-6,23]							
Délais journalier	Diagnostic-chimiothérapie	1,01 [0,99-1,03]	0,41	1,01 [0,98-1,04]	0,46						
	Chimiothérapie-chirurgie	1,04 [1,02-1,06]	0,00046	1,03 [1-1,06]	0,035						
	Chirurgie-radiothérapie	1,01 [1-1,02]	0,26	1,01 [0,99-1,02]	0,29						
	Diagnostic-radiothérapie	1 [0,99-1,01]	0,35	1 [0,99-1,01]	0,79						
	Diagnostic-chirurgie	1 [0,99-1,01]	0,49	1 [0,99-1,02]	0,68						
Délais hebdomadaire	Diagnostic-chimiothérapie	1 [0,9-1,12]	0,94	1 [0,88-1,13]	1	0,96 [0,8-1,14]	0,6	0,92 [0,74-1,14]	0,42		
	Chimiothérapie-chirurgie	1,14 [1,06-1,22]	0,00016	1,14 [1,05-1,23]	0,00093	1,15 [0,91-1,46]	0,23	0,99 [0,76-1,27]	0,91		
	Chirurgie-radiothérapie	1,01 [0,96-1,06]	0,76	1 [0,95-1,07]	0,88	1,01 [0,94-1,09]	0,74	1,01 [0,93-1,1]	0,78		
	Diagnostic-radiothérapie	1 [0,96-1,05]	0,94	0,99 [0,93-1,05]	0,73						
	Diagnostic-chirurgie	1,04 [0,98-1,09]	0,21	1,04 [0,98-1,1]	0,25						

Tableau 37 : Analyses univariée et multivariée des survies chez les tumeurs triple-négatives prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante

Les délais sont linéaires, et exprimés par semaine supplémentaire

SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale ; IMC : indice de masse corporelle

Analyse des survies des tumeurs HER2-positives en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans le tableau 38.

Nous avons observé une amélioration de la survie globale en cas d'augmentation du délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante (HR = 0,35 ; IC95 : 0,15-0,82 ; $p = 0,0028$).

Variable	Catégorie	HR SSR univariée	p	HR SG univariée	p	HR multivariée	SSR	p	HR multivariée	SG	p
Age	>40 ans	1	0,72	1	0,15						
	<40 ans	0,85 [0,37-2]		0 [0-inf]							
IMC (en kg/m ²)	20-30	1	0,32	1	0,42						
	<20	0,26 [0,04-1,94]		0 [0-inf]							
	>30	1,27 [0,44-3,66]		0 [0-inf]	0,38						
Grade	1/2	1	0,19	1							
	3	0,61 [0,29-1,28]		2,53 [0,3-21,64]							
Ki	≤20	1	0,21	1	0,29						
	>20	3,46 [0,44-26,91]		2 10 ⁹ [0-inf]							
Stade T	T1	1	0,044	1	0,084						
	T2	2 10 ⁹ [0-inf]		1 10 ⁸ [0-inf]							
	T3	4 10 ⁹ [0-inf]		9 10 ⁸ [0-inf]							
Stade N	N0	1	0,57	1	0,34						
	N1	1,48 [0,69-3,17]		3,91 [0,46-33,48]							
	N2-N3	0,88 [0,11-6,92]		0 [0-inf]							
Délais journalier	Diagnostic-chimiothérapie	0,99 [0,96-1,02]	0,47	0,89 [0,78-1]	0,041						
	Chimiothérapie-chirurgie	0,98 [0,94-1,02]	0,34	0,94 [0,83-1,07]	0,41						
	Chirurgie-radiothérapie	1 [0,98-1,02]	0,79	0,99 [0,95-1,04]	0,78						
	Diagnostic-radiothérapie	0,99 [0,97-1]	0,075	0,93 [0,89-0,98]	0,00046						
Délais hebdomadaire	Diagnostic-chirurgie	0,98 [0,96-0,99]	0,0045	0,91 [0,86-0,96]	<0,0001						
	Diagnostic-chimiothérapie	0,91 [0,73-1,13]	0,41	0,45 [0,2-1,01]	0,047	0,96 [0,77-1,21]	0,75	0,35 [0,15-0,82]	0,0028		
	Chimiothérapie-chirurgie	0,86 [0,64-1,15]	0,51	0,68 [0,29-1,6]	0,69	0,88 [0,64-1,21]	0,39	0,48 [0,17-1,36]	0,081		
	Chirurgie-radiothérapie	1 [0,9-1,11]	0,95	0,97 [0,75-1,26]	0,84	0,97 [0,84-1,11]	0,6	0,97 [0,77-1,22]	0,75		
	Diagnostic-radiothérapie	0,91 [0,83-1]	0,048	0,62 [0,46-0,84]	0,0036						
	Diagnostic-chirurgie	0,9 [0,82-0,98]	0,069	0,73 [0,62-0,87]	0,017						

Tableau 38 : Analyses univariée et multivariée des survies chez les tumeurs HER2-positives prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante

Les délais sont linéaires, et exprimés par semaine supplémentaire

SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale ; IMC : indice de masse corporelle

Analyse des survies des tumeurs lumorales en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans le tableau 39.

En situation de chirurgie première, le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie tendait à être associé à une meilleure survie globale en analyse multivariée par semaine supplémentaire (HR = 0,84 ; IC95 : 0,69-1,02 ; $p = 0,055$). Les autres délais n'avaient pas d'impact sur les survies en analyse multivariée.

Variable	Catégorie	HR SSR univariée	p	HR SG univariée	p	HR SSR multivariée	P	HR SG multivariée	P
Age	>40 ans	1	0,41	1	0,88				
	<40 ans	1,15 [0,82-1,61]		0,61 [0,34-1,08]					
IMC (en kg/m ²)	20-30	1	0,24	1	0,15				
	<20	0,75 [0,44-1,29]		0,77 [0,33-1,82]					
Grade	>30	1,29 [0,83-1,99]		1,74 [0,91-3,33]					
	1/2	1	<0,0001	1	<0,0001	1	<0,0001	1	0,015
Ki	3	2,66 [2,03-3,48]		2,48 [1,61-3,82]		2,72 [2,05-3,62]		2,2 [1,15-4,22]	
	≤2	1	0,00021	1	0,12				
Stade T	>20	1,97 [1,37-2,84]		1,54 [0,89-2,67]					
	T1	1	0,00019	1	0,01				
Stade N	T2	1,65 [1,25-2,18]		1,84 [1,18-2,87]					
	T3	2,11 [1,25-3,57]		2,31 [0,98-5,48]					
Délais journalier	N0	1	<0,0001	1	0,029				
	N1	2,38 [1,78-3,19]		1,87 [1,15-3,03]					
Délais hebdomadaire	N2-N3	2,64 [0,37-18,84]		8,04 [1,11-58,1]					
	Diagnostic-radiothérapie	1 [0,99-1]	0,55	1 [0,99-1,01]	0,67				
Délais hebdomadaire	Diagnostic-chirurgie	1 [0,99-1,01]	0,75	1,01 [1-1,02]	0,085				
	Chirurgie-chimiothérapie	0,99 [0,98-1]	0,095	1 [0,98-1,01]	0,66				
Délais hebdomadaire	Chimiothérapie-radiothérapie	1,01 [1-1,01]	0,22	1,01 [0,99-1,02]	0,26				
	Diagnostic-chimiothérapie	1 [0,99-1]	0,23	1 [0,99-1,01]	0,47				
Délais hebdomadaire	Diagnostic-radiothérapie	1,01 [0,99-1,03]	0,45	1 [0,96-1,04]	0,97				
	Diagnostic-chirurgie	1,02 [1-1,04]	0,031	1,02 [0,99-1,04]	0,23	1,01 [0,99-1,03]	0,29	0,99 [0,9-1,1]	0,89
Délais hebdomadaire	Chirurgie-chimiothérapie	0,92 [0,86-0,99]	0,019	0,94 [0,85-1,05]	0,28	0,97 [0,9-1,04]	0,38	0,84 [0,69-1,02]	0,055
	Chimiothérapie-radiothérapie	1,03 [0,98-1,08]	0,27	1,02 [0,94-1,11]	0,67	1,03 [0,98-1,08]	0,28	1 [IC 95% 0,88-1,14]	0,99
Délais hebdomadaire	Diagnostic-chimiothérapie	1,01 [0,98-1,04]	0,57	1,01 [0,98-1,04]	0,59				

Tableau 39 : Analyses univariée et multivariée des survies chez les tumeurs lumorales prises en charge par chirurgie première

Les délais sont linéaires, et exprimés par semaine supplémentaire

SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale ; IMC : indice de masse corporelle

Analyse des survies des tumeurs triple-négatives en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans le tableau 40. Le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie semblait être associé à de moins bonnes survies sans récurrence et globale en analyse multivariée (HR = 1,09 par semaine supplémentaire ; IC95 : 1,01-1,19 ; $p = 0,053$ et HR = 1,13 ; IC95 : 1,02-1,25 ; $p = 0,042$ respectivement).

Variable	Catégorie	HR SSR univariée	p	HR SG univariée	p	HR multivariée SSR	HR multivariée SG		
Age	>40 ans	1	0,92	1	0,27				
	<40 ans	0,97 [0,54-1,76]		0,66 [0,31-1,4]					
IMC (en kg/m ²)	20-30	1	0,87	1	0,24				
	<20	0,81 [0,37-1,81]		0,48 [0,15-1,56]					
	>30	1,03 [0,5-2,12]		1,42 [0,67-2,98]					
Grade	1/2	1	0,14	1	0,14				
	3	1,66 [0,84-3,29]		1,97 [0,79-4,9]					
Ki	≤20	1	0,1	1	0,21				
	>20	2,01 [0,86-4,71]		1,94 [0,68-5,53]					
Stade T	T1	1	<0,0001	1	0,00036				
	T2	2,45 [1,63-3,68]		2,64 [1,59-4,36]					
	T3	1,64 [0,51-5,29]		2,5 [0,76-8,23]					
Stade N	N0	1	0,011	1	0,26				
	N1	1,14 [0,65-2,01]		1,06 [0,52-2,14]					
	N2-N3	6,47 [1,59-26,36]		4,53 [0,62-32,79]					
Délais journalier	Diagnostic-radiothérapie	1,01 [1-1,01]	0,097	1,01 [1-1,02]	0,067				
	Diagnostic-chirurgie	1 [0,98-1,01]	0,47	1 [0,98-1,01]	0,78				
	Chirurgie-chimiothérapie	1 [0,99-1,02]	0,54	1 [0,98-1,02]	0,82				
	Chimiothérapie-radiothérapie	1,01 [1-1,03]	0,036	1,01 [1-1,03]	0,17				
	Diagnostic-chimiothérapie	1 [0,99-1,01]	0,9	1 [0,99-1,01]	0,73				
Délais hebdomadaire	Diagnostic-radiothérapie	1,03 [0,98-1,07]	0,22	1,04 [0,99-1,09]	0,16				
	Diagnostic-chirurgie	0,97 [0,89-1,05]	0,42	0,98 [0,89-1,08]	0,66	0,97 [0,9-1,06]	0,49	0,93 [0,82-1,06]	0,29
	Chirurgie-chimiothérapie	1,03 [0,95-1,12]	0,45	1,03 [0,94-1,13]	0,54	1,09 [1,01-1,19]	0,053	1,13 [1,02-1,25]	0,042
	Chimiothérapie-radiothérapie	1,06 [0,98-1,13]	0,13	1,03 [0,94-1,13]	0,95	1,05 [0,97-1,13]	0,23	1 [0,89-1,14]	0,96
	Diagnostic-chimiothérapie	1 [0,94-1,05]	0,6	1 [0,94-1,07]	0,82				

Tableau 40 : Analyses univariée et multivariée des survies chez les tumeurs triple-négatives prises en charge par chirurgie première

Les délais sont linéaires, et exprimés par semaine supplémentaire

SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale ; IMC : indice de masse corporelle

Analyse des survies des tumeurs HER2-positives en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans le tableau 41.

L'augmentation hebdomadaire du délai entre le diagnostic et la chirurgie était associée à une meilleure survie sans récurrence en analyse multivariée (HR = 0,9 ; IC95 : 0,8-1,01 ; $p = 0,045$). Par contre l'augmentation du délai entre la chirurgie et la chimiothérapie était associée à une diminution de la survie globale (HR = 1,06 ; IC95 : 1,01-1 ; $p = 0,047$).

Variable	Catégorie	HR SSR univariée	p	HR SG univariée	p	HR multivariée SSR	p	HR multivariée SG	p
Age	>40 ans	1	0,54	1	0,32				
	<40 ans	0,79 [0,38-1,67]		0,55 [0,16-1,83]					
IMC (en kg/m ²)	20-30	1	0,68	1	0,76				
	<20	1,16 [0,48-2,77]		0,81 [0,18-3,53]					
	>30	1,46 [0,61-3,51]		0,49 [0,07-3,74]					
Grade	1/2	1	0,38	1	0,024	1	0,71	1	0,12
	3	1,27 [0,74-2,18]		3,18 [1,1-9,2]		0,9 [0,5-1,6]		2,33 [0,73-7,44]	
Ki	≤20	1	0,82	1	0,81				
	>20	0,92 [0,47-1,82]		1,13 [0,39-3,27]					
Stade T	T1	1	0,00014	1	0,00042				
	T2	1,79 [1,03-3,11]		2,32 [1-5,36]					
	T3	4,33 [2,05-9,12]		6,64 [2,3-19,14]					
Stade N	N0	1	0,00028	1	0,052				
	N1	2,67 [1,54-4,63]		2,65 [1,16-6,05]					
	N2-N3	6,34 [0,87-46,09]		0 [0-inf]					
Délais journalier	Diagnostic-radiothérapie	1 [0,99-1]	0,39	1 [0,99-1,01]	0,91				
	Diagnostic-chirurgie	0,99 [0,98-1,01]	0,21	0,99 [0,97-1,01]	0,3				
	Chirurgie-chimiothérapie	1 [0,98-1,02]	1	1,01 [0,98-1,03]	0,66				
	Chimiothérapie-radiothérapie	1,01 [1-1,03]	0,17	1,02 [1-1,04]	0,03				
	Diagnostic-chimiothérapie	0,99 [0,98-1]	0,19	1 [0,98-1,01]	0,71				
Délais hebdomadaire	Diagnostic-radiothérapie	0,98 [0,94-1,03]	0,5	1,01 [0,94-1,08]	0,84				
	Diagnostic-chirurgie	0,92 [0,84-1,02]	0,13	0,93 [0,8-1,08]	0,35	0,9 [0,8-1,01]	0,045	0,88 [0,74-1,06]	0,15
	Chirurgie-chimiothérapie	1,03 [0,99-1,07]	0,11	1,03 [1-1,08]	0,066	1,04 [1-1,08]	0,14	1,06 [1,01-1,1]	0,047
	Chimiothérapie-radiothérapie	1,02 [0,96-1,08]	0,6	1,03 [0,96-1,11]	0,44	1,03 [0,96-1,09]	0,47	1,04 [0,96-1,14]	0,42
	Diagnostic-chimiothérapie	1 [0,96-1,05]	0,85	1,02 [0,98-1,07]	0,33				

Tableau 41 : Analyses univariée et multivariée des survies chez les tumeurs HER2-positives prises en charge par chirurgie première

Les délais sont linéaires, et exprimés par semaine supplémentaire

SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale ; IMC : indice de masse corporelle

Recherche de seuils

LUMINAUX

Stratégie néoadjuvante

Délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 7 et 8. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

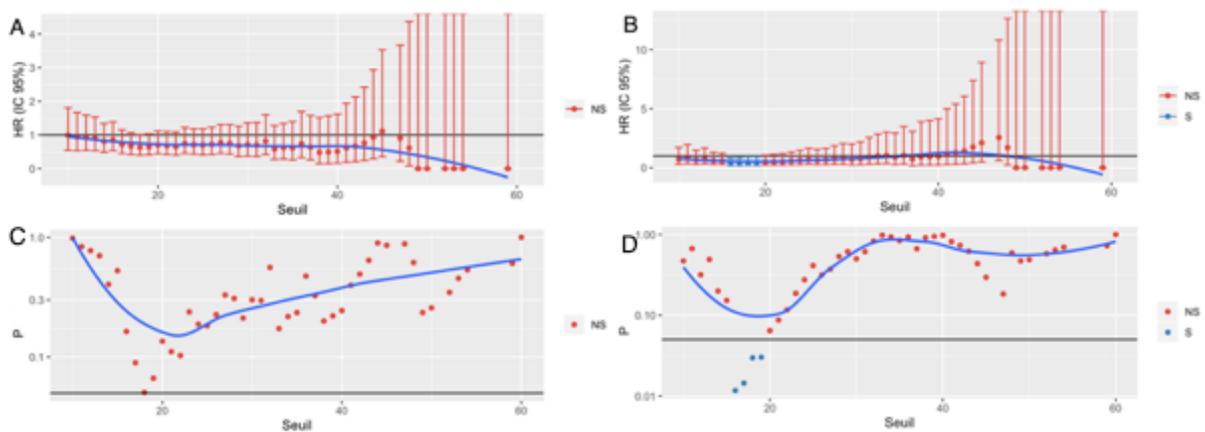


Figure 7 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs lumineales

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

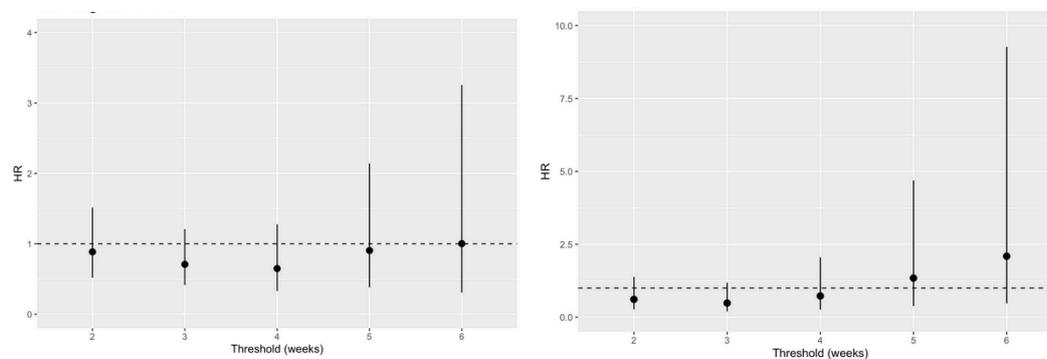


Figure 8 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante chez les tumeurs lumineales

A survie sans récurrence ;B survie globale

Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Les résultats sont détaillés dans les figures 9 et 10. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

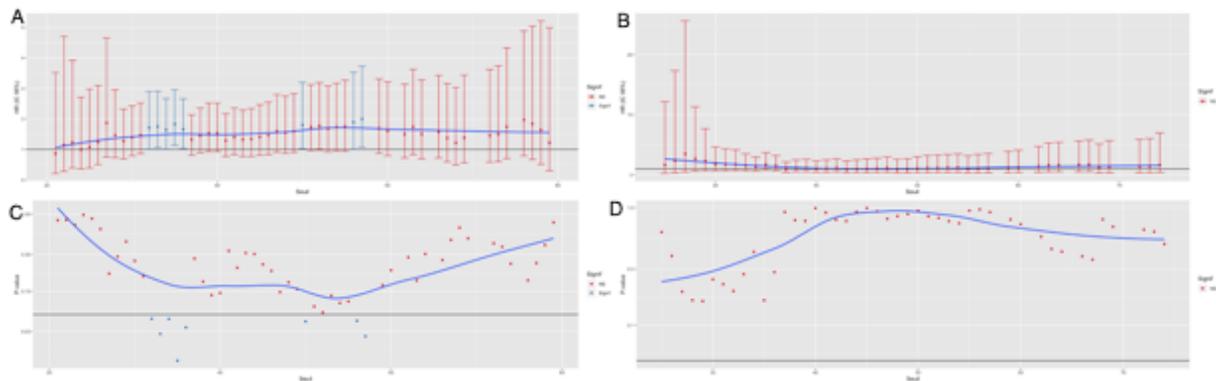


Figure 9 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie chez les tumeurs lumineales

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

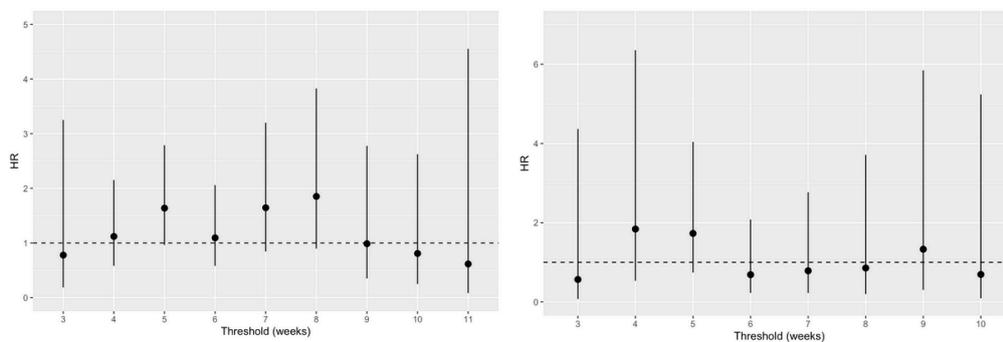


Figure 10 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie chez les tumeurs lumineales

A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 11 et 12. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

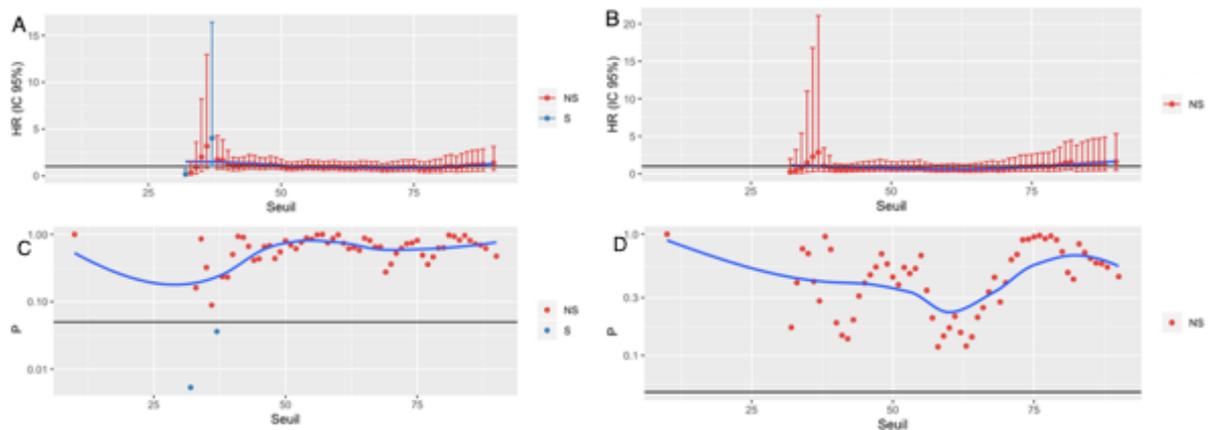


Figure 11 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs lumineales

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

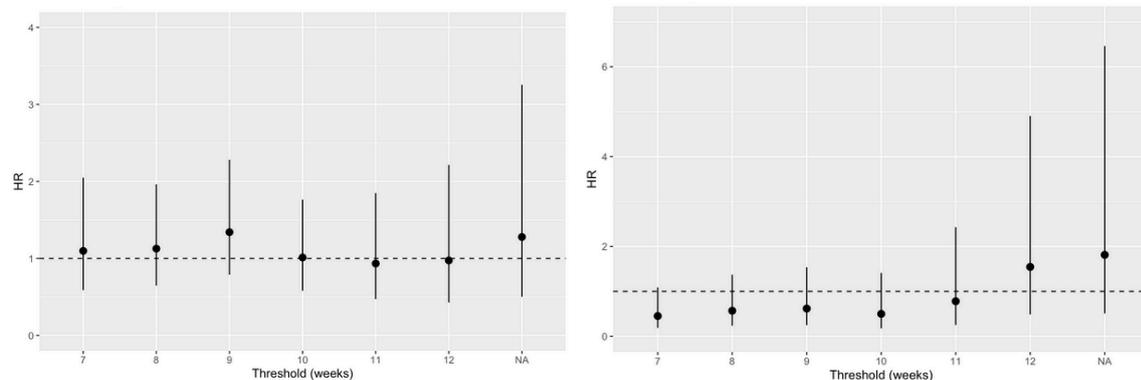


Figure 12 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs lumineales

A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre diagnostic et radiothérapie en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans la figure 13. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récidive pour ce délai.

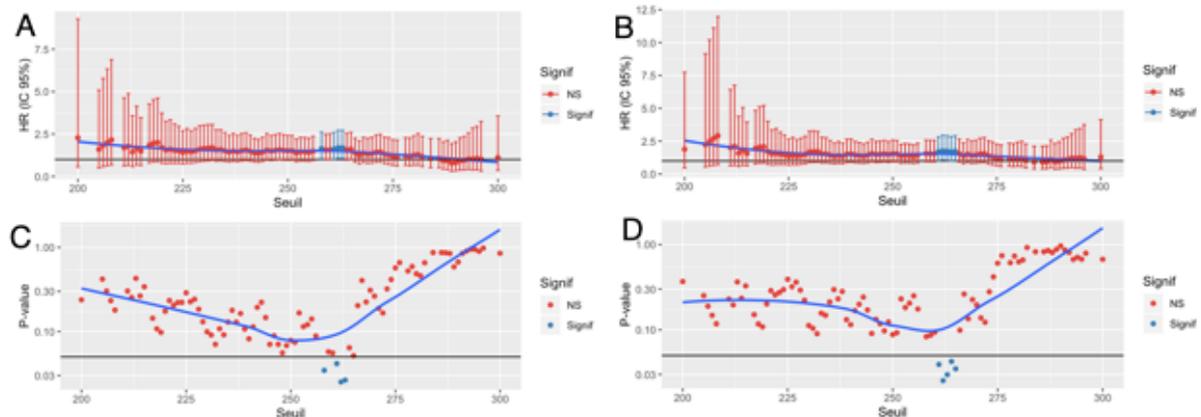


Figure 13 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs lumorales

A : Survie sans récidive ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récidive D survie globale

Stratégie adjuvante

Délai entre le diagnostic et la chirurgie première

Les résultats sont détaillés dans les figures 14 et 15. Un délai supérieur à 67 jours entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale première semblait diminuer la survie sans récidive (HR = 1,57, IC 95 1.03-2.41 $p = 0.034$) en comparaison avec un délai de moins 67 jours. Cela concernait 9% des patientes. Le risque de récidive doublait à partir de 75 jours de délai par rapport à un délai de moins 75 jours (HR = 2, IC 95 : 1,22 ; 3,28, $p = 0,005$).

Tandis qu'un délai inférieur à 18 jours altérait la SSR (HR : 0,7 ; IC95 : 0,52-0,95 ; $p = 0,02$).

En ce qui concerne la survie globale, à partir de 59 jours de délai entre le diagnostic et la chirurgie initiale, la survie globale était significativement moins bonne (HR = 1,77 ; IC95 : 1,05-2,98 ; $p = 0,03$). Cette information concernait 16% de nos patientes prises en charge. A partir

de 66 jours de délai, la survie globale était divisée par deux en comparaison avec un délai de 10 jours (HR = 2,04 ; IC 95 : 1,11-3,76; $p = 0,01$).

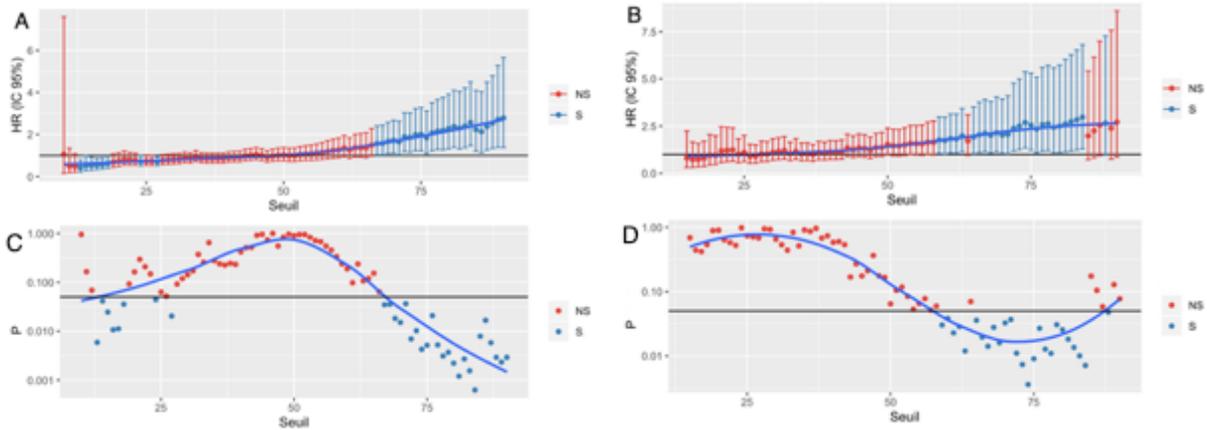


Figure 14 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la chirurgie première chez les tumeurs lumbales

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

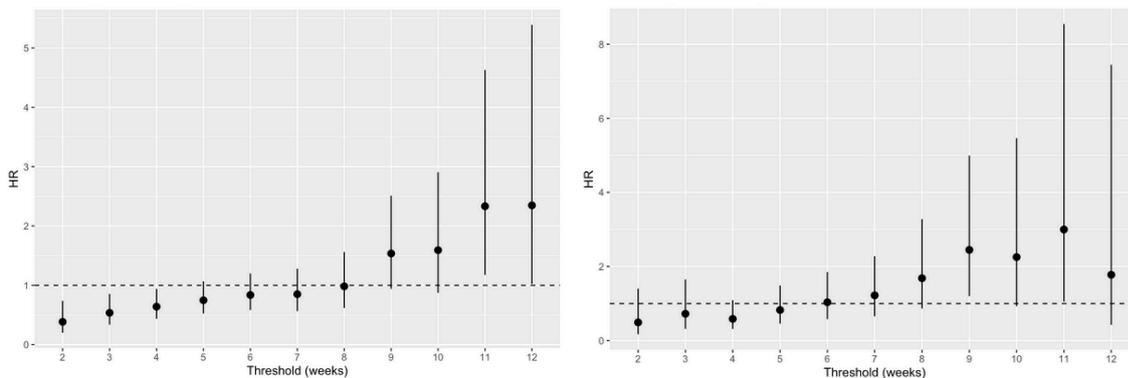


Figure 15 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre le diagnostic et la chirurgie première chez les tumeurs lumbales

A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 16 et 17. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récidive pour ce délai.

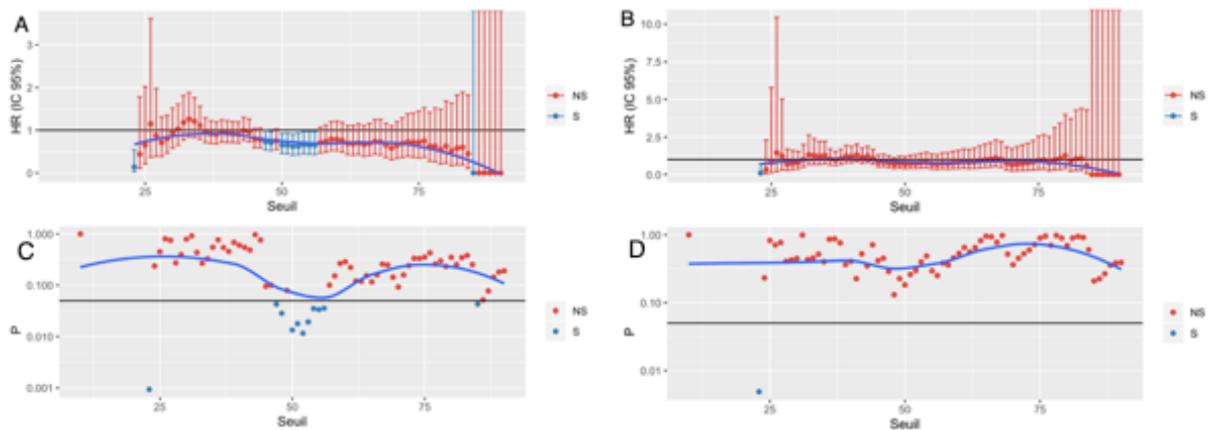


Figure 16 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs lumineales

A : Survie sans récidive ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récidive D survie globale

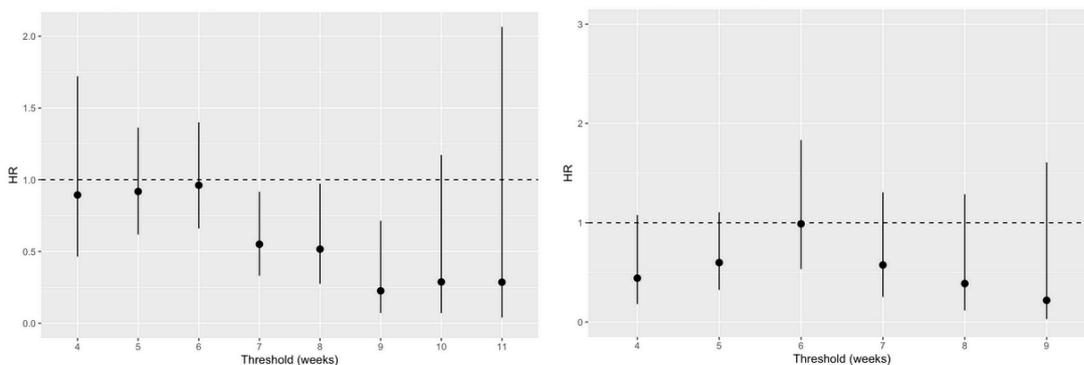


Figure 17 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs lumineales

A survie sans récidive ; B survie globale

Délai entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie

Les résultats sont détaillés dans les figures 18 et 19. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

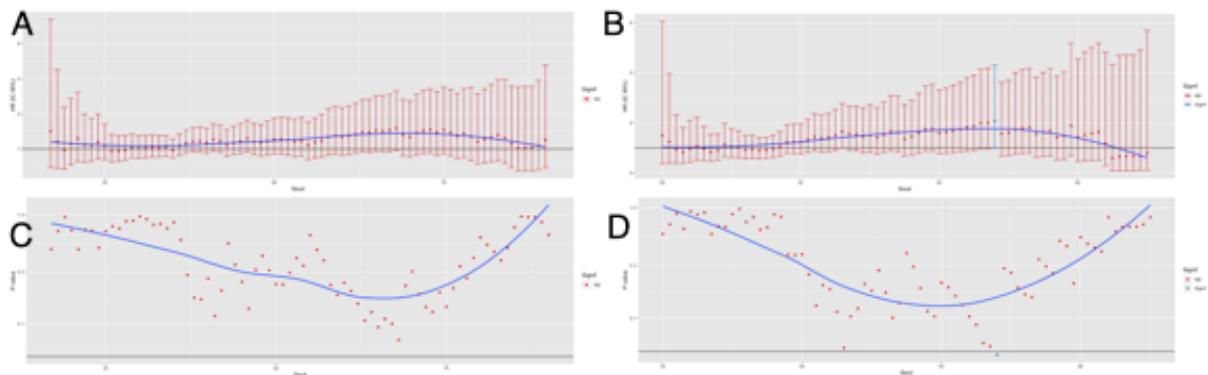


Figure 18 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie chez les tumeurs lumineales

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

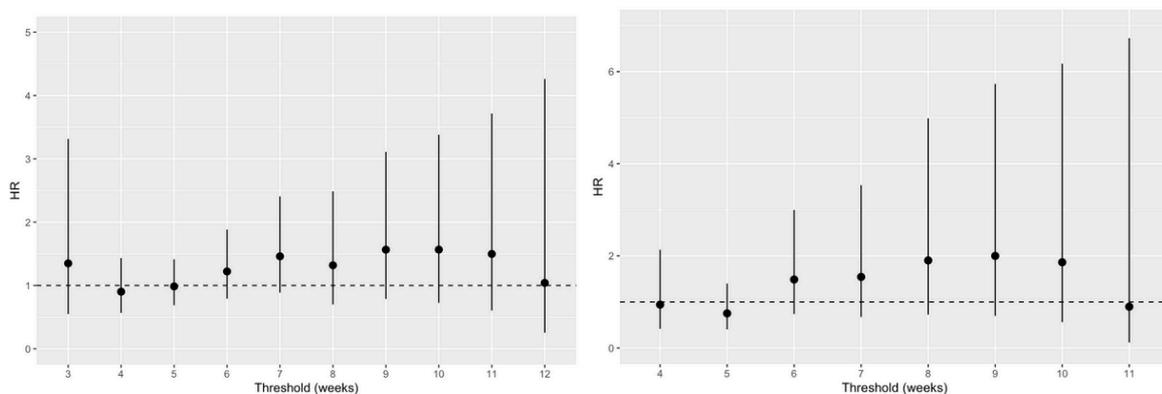


Figure 19 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie chez les tumeurs lumineales

A survie sans récurrence ; B survie globale

Triple-négatif

Stratégie néoadjuvante

Délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 20 et 21. Il existait une augmentation du risque de récurrence si délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante était supérieur à 46 jours (HR = 2,98 ; IC95 : 1,09-8,2) ; mais cela ne concernait que 2,3% de nos patientes. De même, un délai supérieur à 49 jours semblait délétère pour la survie globale (HR = 4,14 ; IC95 1,29-13,33) ; ce qui ne concerne quait 1,7% des patientes.

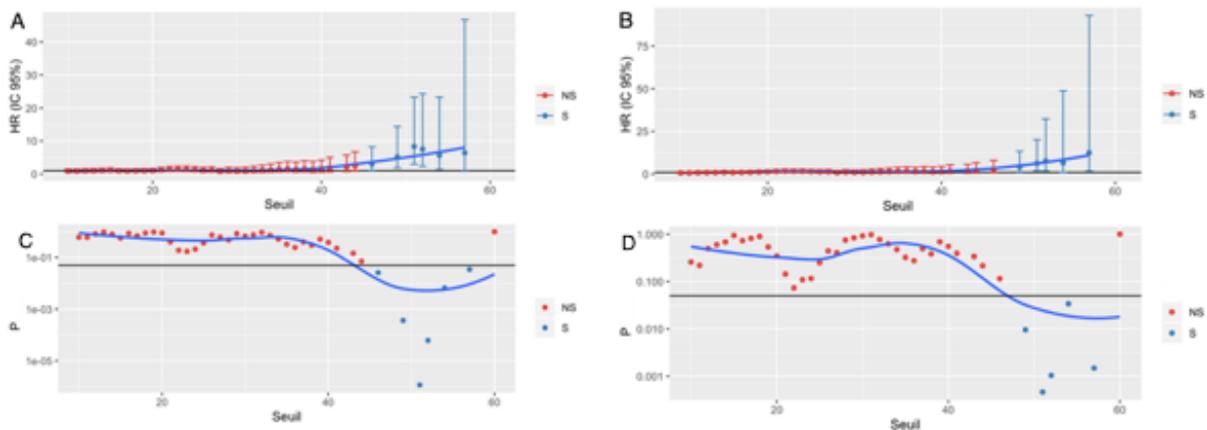


Figure 20 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante chez les tumeurs triple-négatives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

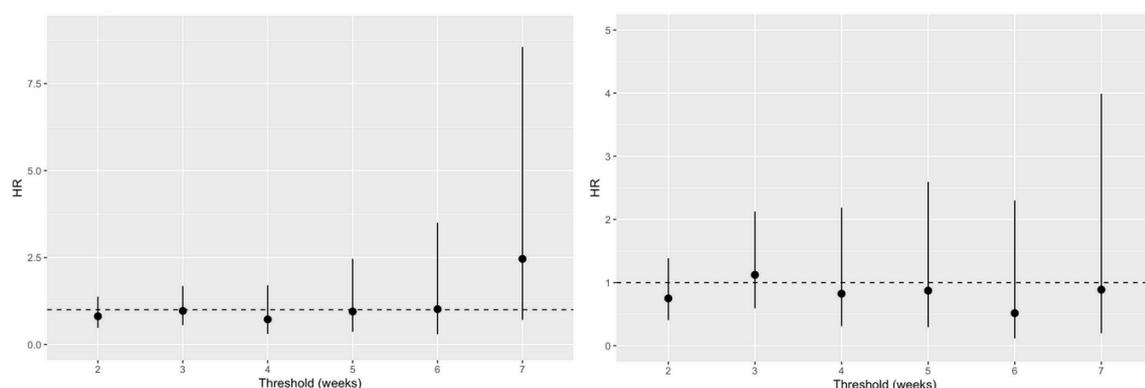


Figure 21 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante chez les tumeurs triple-négatives

A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Les résultats sont détaillés dans les figures 22 et 23. Un délai entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie supérieur à 38 jours diminuait la survie sans récurrence (HR = 1,86; IC95 : 1,1-3,15) et cela chez 21,8% des patientes étudiées. De même, un délai supérieur à 43 jours semblait délétère sur la survie globale entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante (HR = 2,25; IC95 : 1,05-4,83) et cela chez 9,2% des patientes.

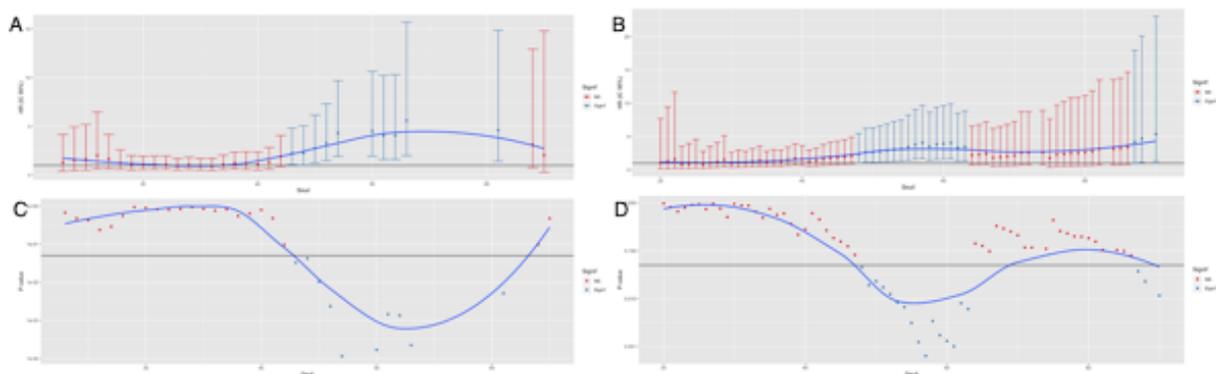


Figure 22 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie chez les tumeurs triple-négatives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

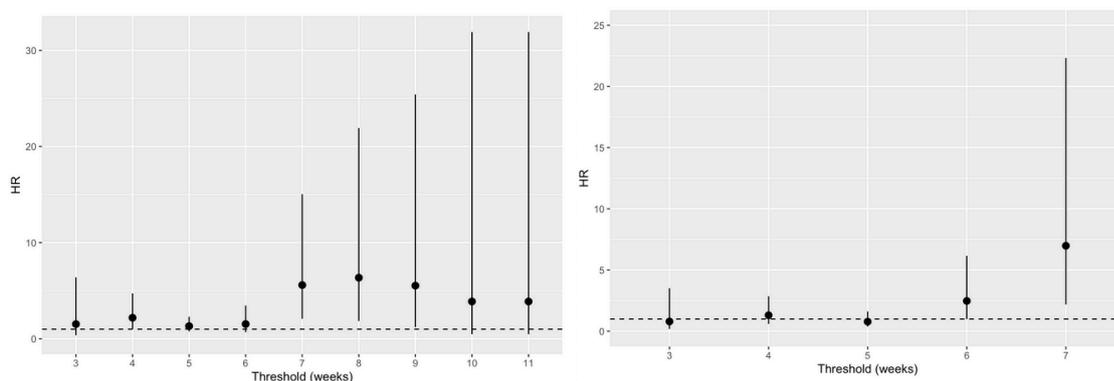


Figure 23 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie chez les tumeurs triple-négatives

A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en situation néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les Figures 24 et 25. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

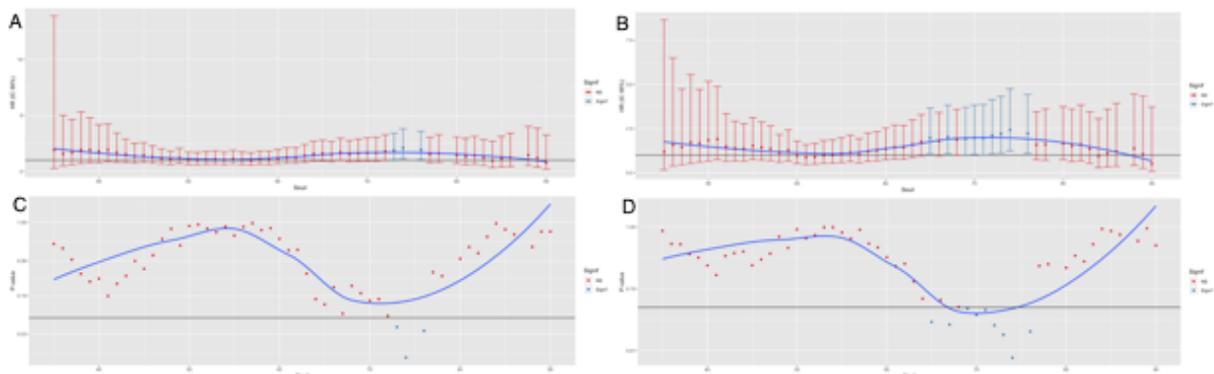


Figure 24 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs triple-négatives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

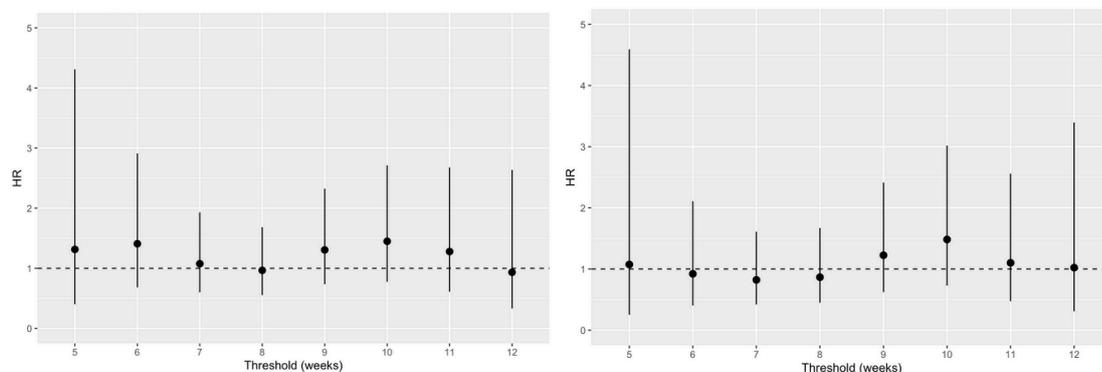
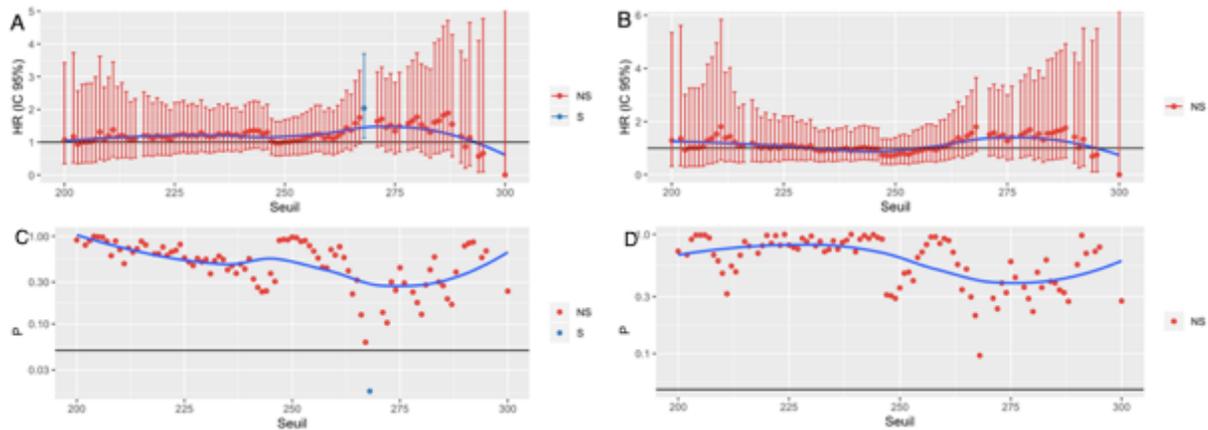


Figure 23 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs triple-négatives

A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre le diagnostic et la radiothérapie en néoadjuvant

Les résultats sont détaillés dans la figure 26. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.



Figures 26 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs triple-négative

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

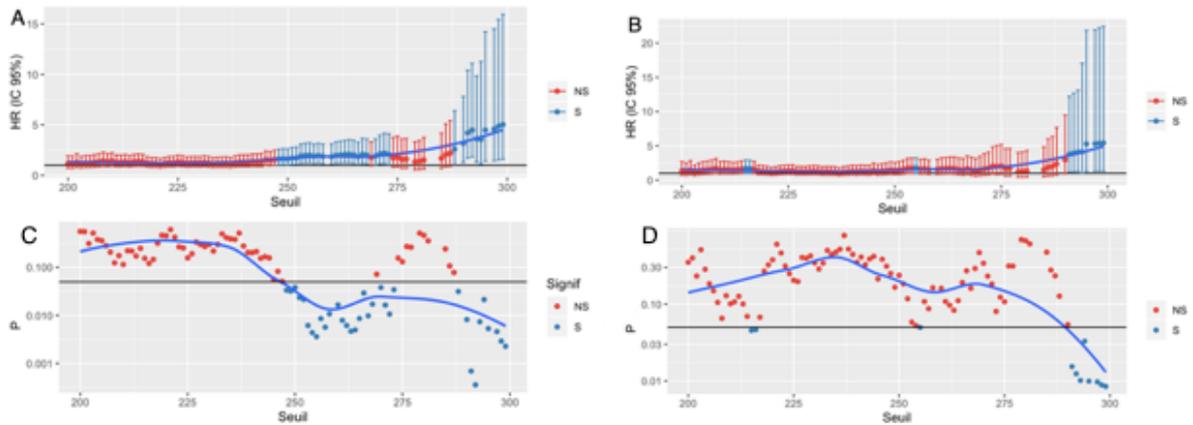
C – Survie sans récurrence D survie globale

Stratégie adjuvante

Délai entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans la figure 27. Il existait un impact de ce délai sur la survie. S'il était supérieur à 248 jours, la survie sans récurrence était diminuée (HR = 1,63 ; IC 95 : 1,03-2,58). Cette statistique concernait plus de 19,7% de nos patientes.

A partir de 291 jours de délai, la survie globale était elle-aussi atteinte et diminuait (HR = 3,81 ; IC95 : 1,19-12,23). Mais ce cas de figure était plus rare et ne concernait que 2% des patientes.



Figures 27 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A : Survie sans récurrence ; B : survie globale
 Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils
 C – Survie sans récurrence D survie globale

Délai entre le diagnostic et la chirurgie en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 28 et 29. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

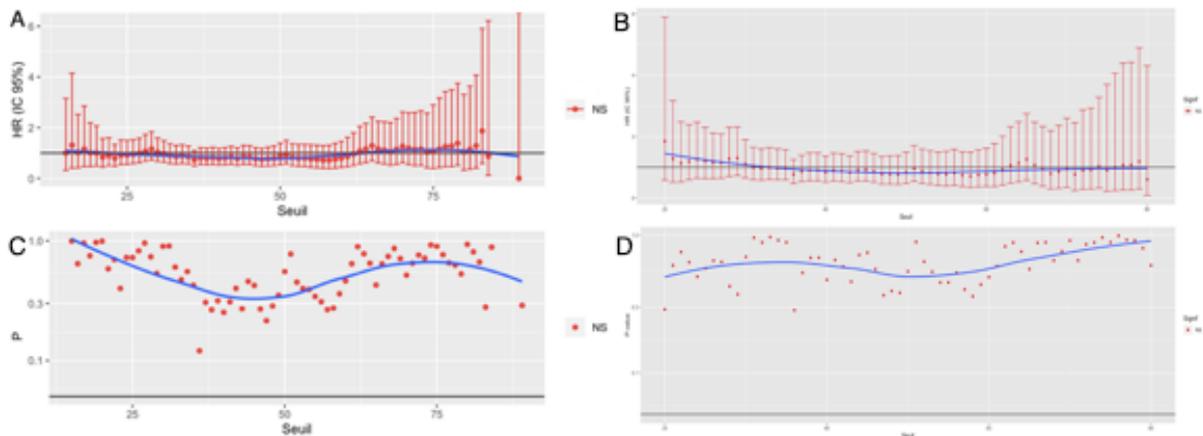


Figure 28 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A : Survie sans récurrence ; B : survie globale
 Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils
 C – Survie sans récurrence D survie globale

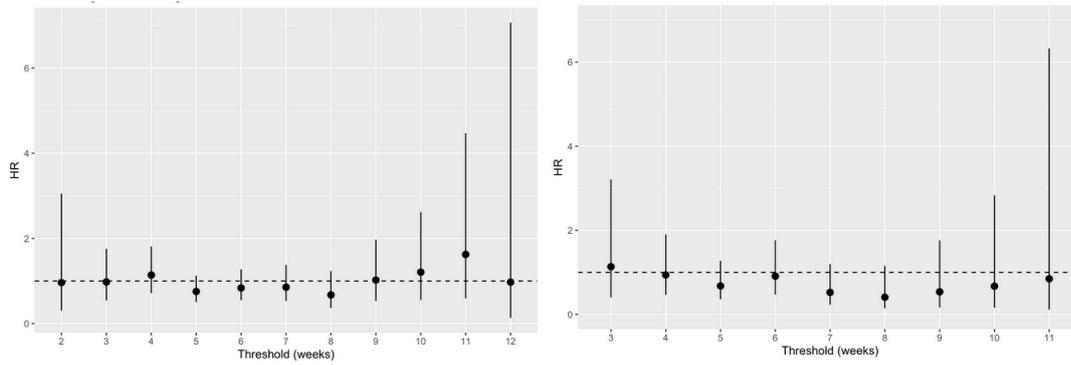


Figure 29 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 30 et 31. Il n’existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

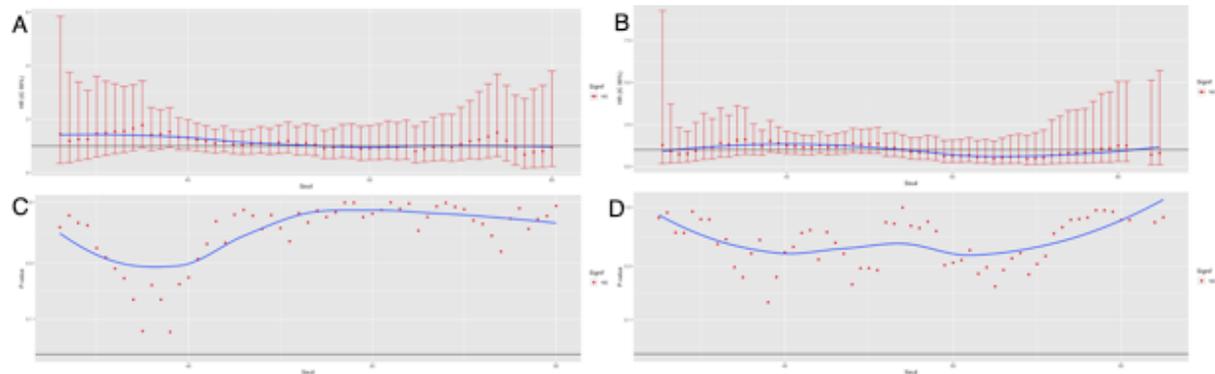


Figure 30 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A : Survie sans récurrence ; B : survie globale
 Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils
 C – Survie sans récurrence D survie globale

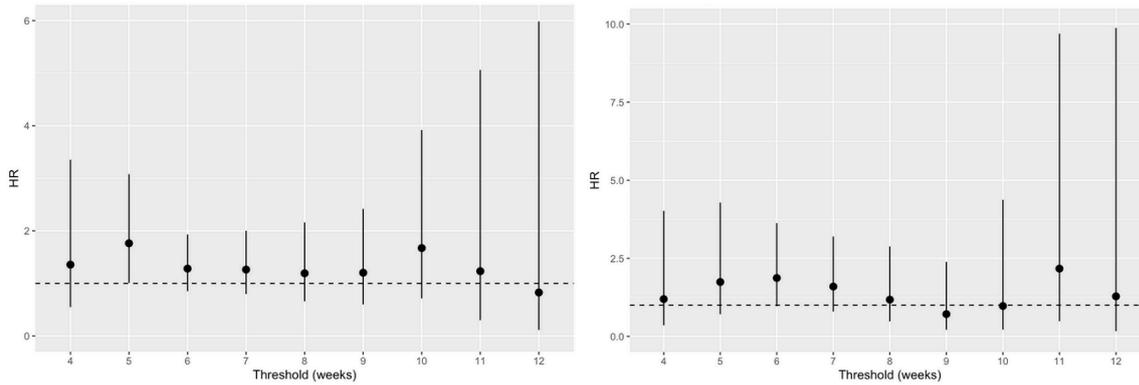
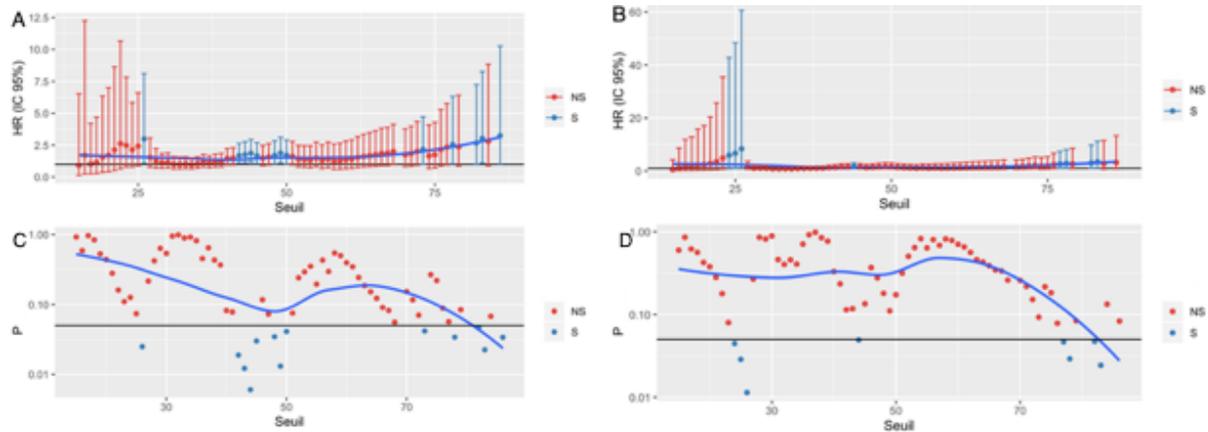


Figure 31 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A survie sans récidive ; B survie globale

Délai entre la chimiothérapie et la radiothérapie en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 32 et 33. Il n’existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récidive pour ce délai.



Figures 32 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chimiothérapie et la radiothérapie en stratégie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A : Survie sans récidive ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils
 C – Survie sans récidive D survie globale

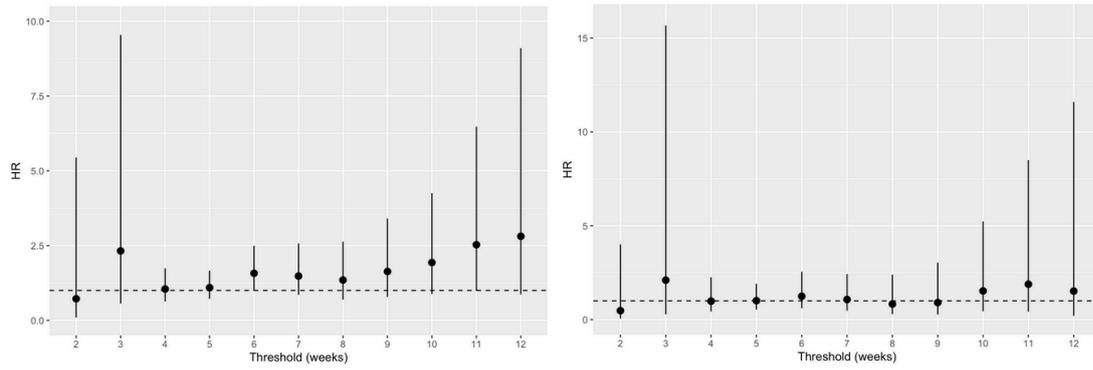


Figure 33 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chimiothérapie et la radiothérapie en stratégie adjuvante chez les tumeurs triple-négatives
 A survie sans récidence ; B survie globale

Tumeurs HER2-positives

Stratégie néoadjuvante

Délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 34 et 35. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

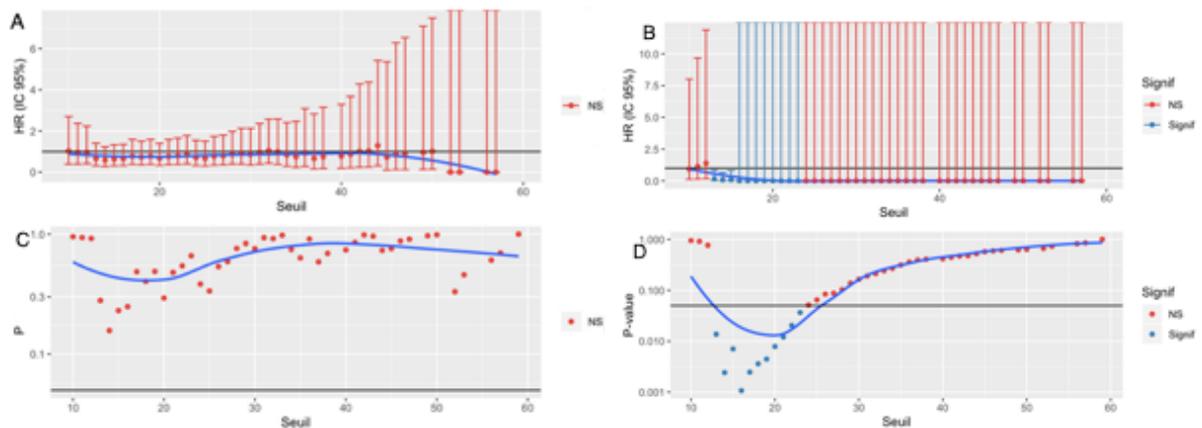


Figure 34 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante chez les tumeurs HER2-positives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

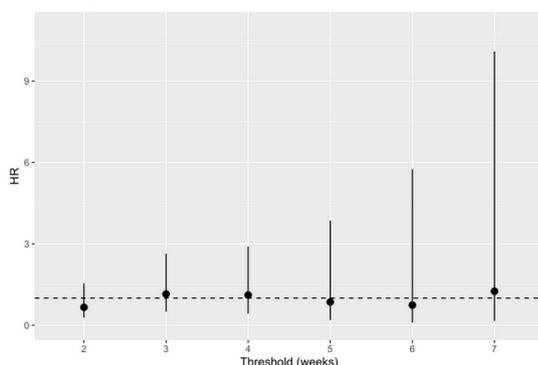


Figure 35 : Evolution du hazard-ratio de la survie sans récurrence pour chaque seuil de délai (en semaines) entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante chez les tumeurs HER2-positives

Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Les résultats sont détaillés dans les figures 36 et 37. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

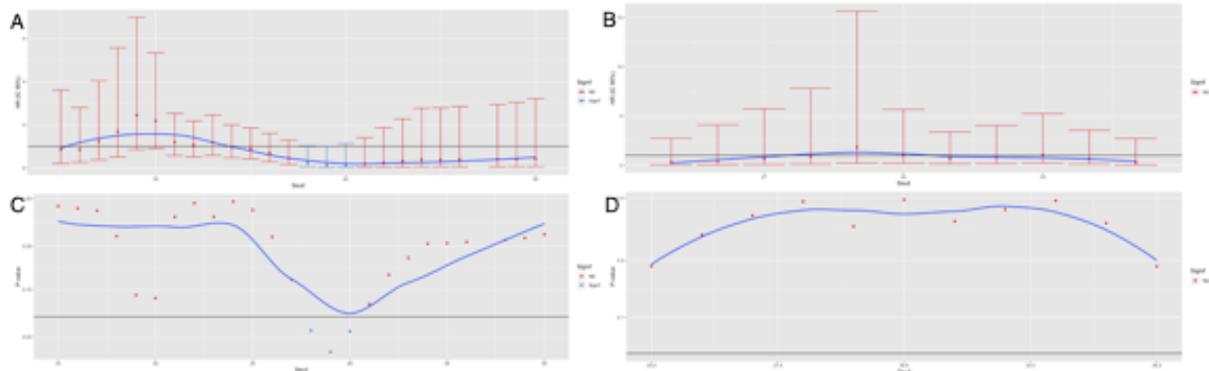


Figure 36 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie chez les tumeurs HER2-positives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

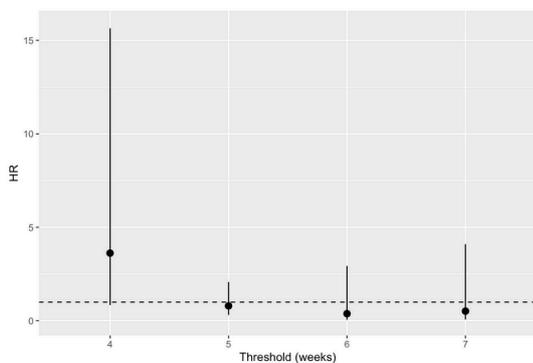


Figure 35 : Evolution du hazard-ratio de la survie sans récurrence pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie chez les tumeurs HER2-positives

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 38 et 39. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récidive pour ce délai.

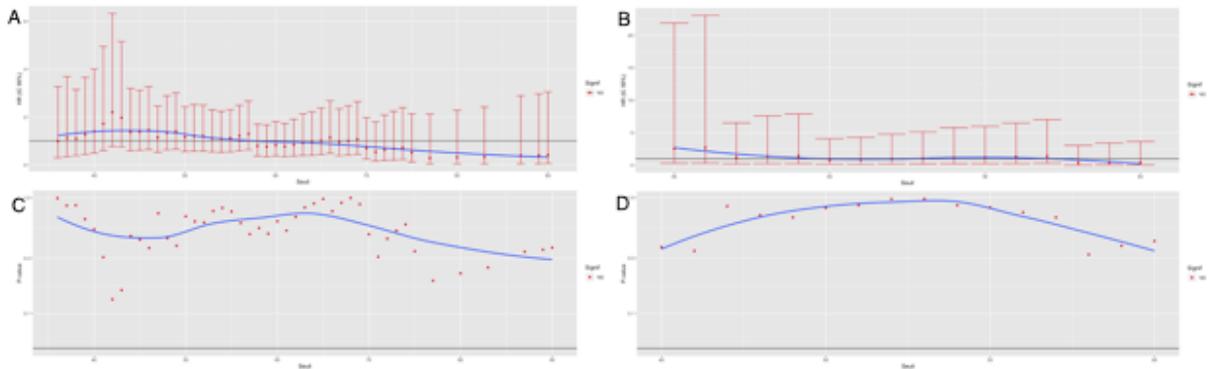


Figure 38 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs HER2-positives

A : Survie sans récidive ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récidive D survie globale

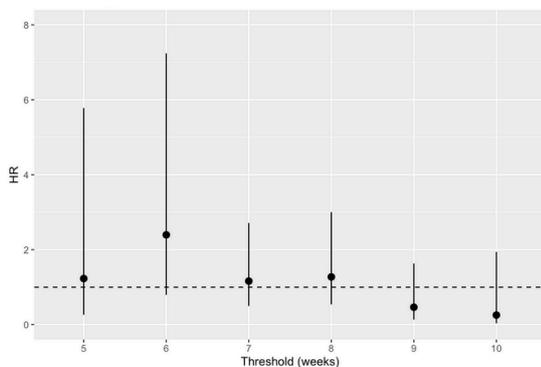


Figure 39 : Evolution du hazard-ratio de la survie sans récidive pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs HER2-positives

Délai entre diagnostic et radiothérapie en stratégie néoadjuvante

Les résultats sont détaillés dans la figure 40. Dans l'étude du délai entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante, Il existait un seuil observé ayant un impact sur survie sans récidive : Une prise en charge inférieure à 207 jours semble délétère sur la survie sans récidive (HR = 0,38 ; IC95 0,14-0,98) : cela concerne 10% de nos patientes traitées ainsi. Nous

n'avons pas de résultats pour la survie globale étant le faible nombre d'évènements. En cas de prise en charge inférieure à 245 jours, il existe une diminution de la survie globale (HR = 0,15 ; IC95 : 0,02-1,33).

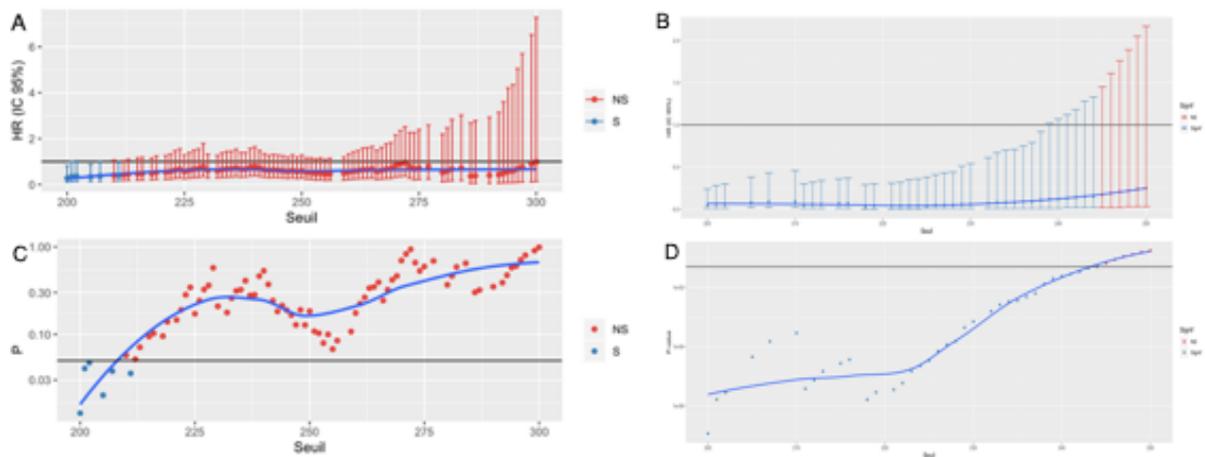


Figure 40 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante chez les tumeurs HER2-positives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

Stratégie adjuvante

Délai entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans la figure 41. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

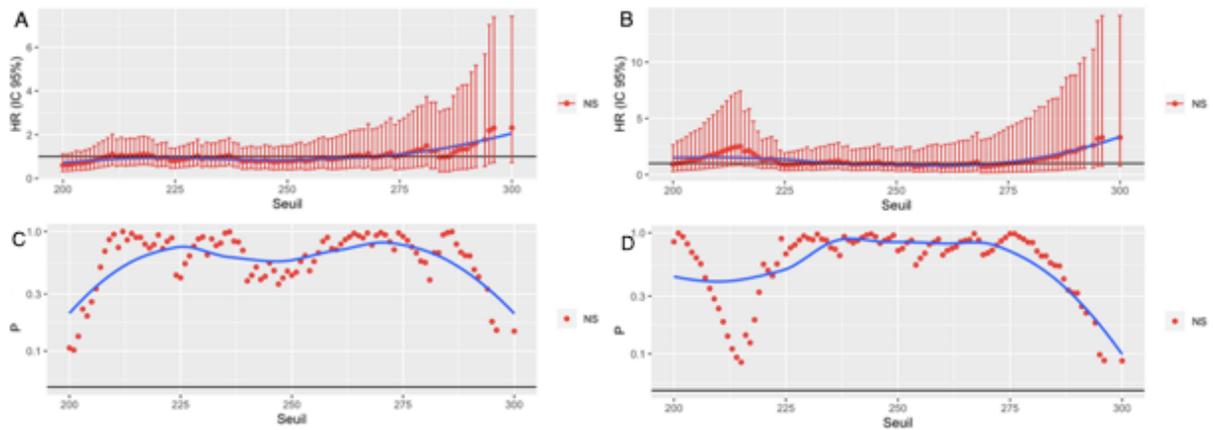


Figure 41 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la radiothérapie en stratégie adjuvante chez les tumeurs HER2-positives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

Délai entre le diagnostic et la chirurgie en stratégie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 42 et 43. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

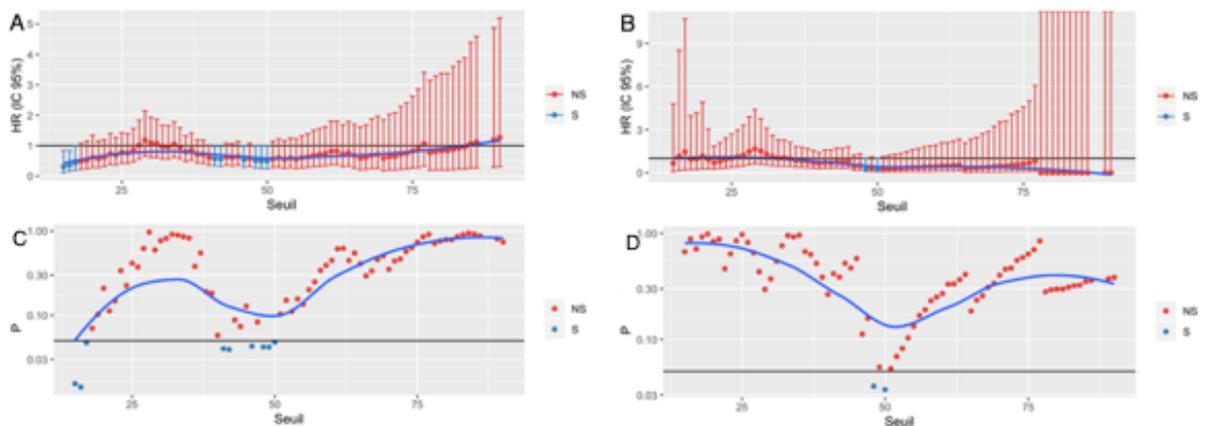


Figure 42 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre le diagnostic et la chirurgie en stratégie adjuvante chez les tumeurs HER2-positives

A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils

C – Survie sans récurrence D survie globale

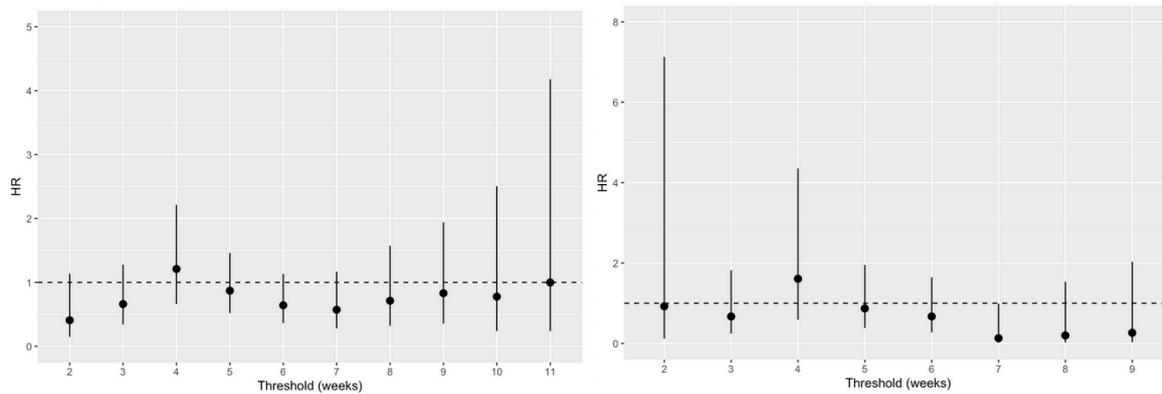


Figure 43 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre le diagnostic et la chirurgie en stratégie adjuvante chez les tumeurs HER2-positives
 A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante

Les résultats sont détaillés dans les figures 44 et 45. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie globale ou sans récurrence pour ce délai.

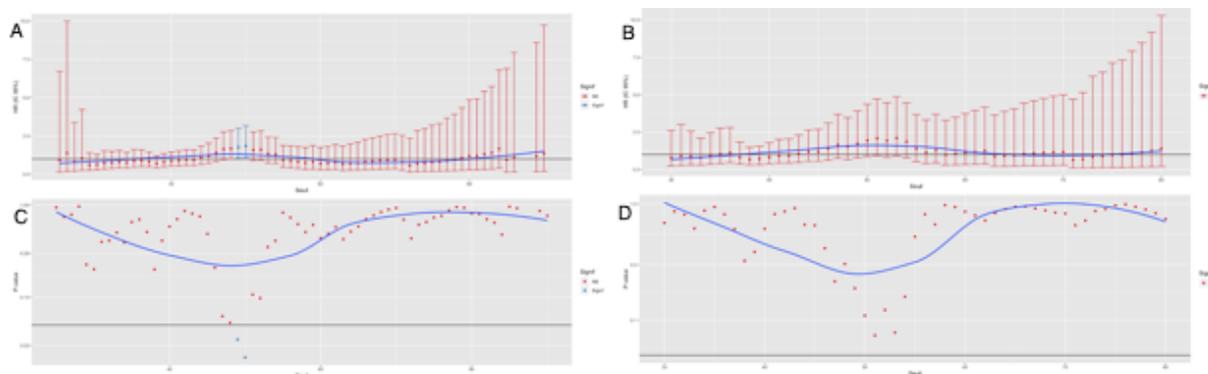


Figure 44 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs HER2-positives
 A : Survie sans récurrence ; B : survie globale

Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils
 C – Survie sans récurrence D survie globale

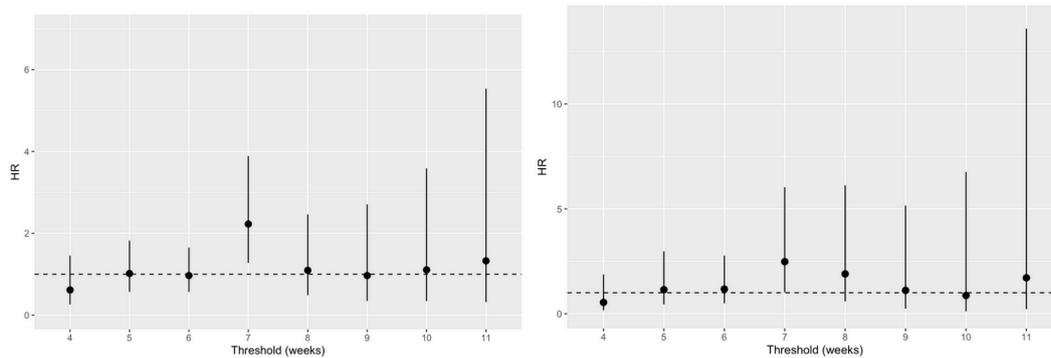


Figure 45 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante chez les tumeurs HER2-positives
 A survie sans récurrence ; B survie globale

Délai entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie

Les résultats sont détaillés dans les figures 46 et 47. Il n'existait pas de seuil observé ayant un impact sur la survie sans récurrence. A partir de 87 jours de délai, il existait un impact négatif sur la survie globale (HR : 4,18, IC95 : 1,08-20,05). Cela concerne 2,8% de nos patientes.

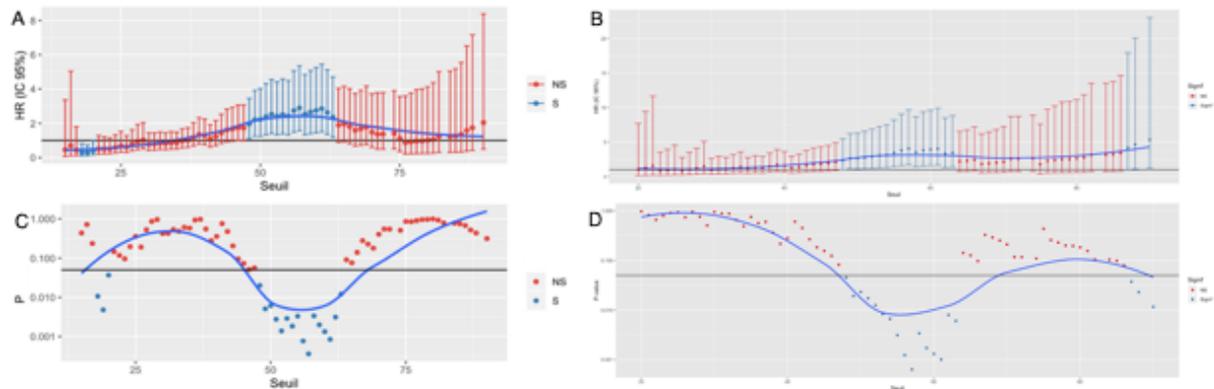


Figure 46 : Evolution du Hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en jours) entre la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie chez les tumeurs HER2-positives
 A : Survie sans récurrence ; B : survie globale
 Significativité des résultats : représentation graphique de la distribution des p-value en fonction des seuils
 C – Survie sans récurrence D survie globale

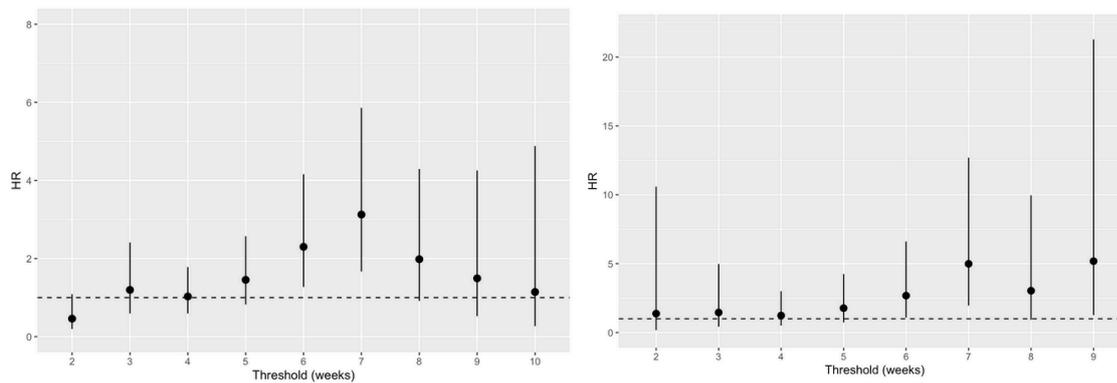


Figure 43 : Evolution du hazard-ratio pour chaque seuil de délai (en semaines) entre chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie chez les tumeurs HER2-positives
 A survie sans récurrence ; B survie globale

Tableau récapitulatif

	Diagnostic-radiothérapie adjuvante	Diagnostic-chirurgie première	Chirurgie-chimiothérapie	Chimiothérapie-radiothérapie	Diagnostic-chimiothérapie néoadjuvante	Chimiothérapie néoadjuvante-chirurgie	Chirurgie-radiothérapie (néoadjuvant)	Diagnostic-radiothérapie (néoadjuvante)
Luminal	-	+/-	-	-	-	-	-	-
TNBC	+	-	-	-	+	+	-	-
HER2+	-	-	-	+	-	-	-	-

Tableau 42 : Tableau récapitulatif de l'impact des délais sur les données de survies selon les sous-types histologiques. + : impact sur la survie ; - : absence d'impact sur la survie

- : Absence d'impact observé

- : Majoration du risque si délai trop court

+ : Majoration du risque si délai trop long

+/- : Majoration du risque si délai trop long ou trop court

DISCUSSION

A partir d'une large cohorte, nous avons pu décrire et évaluer l'impact des délais de prise en charge dans le cancer du sein.

Afin d'avoir une prise en charge plus homogène, nous avons sélectionné des patientes qui ont toutes reçues de la chimiothérapie et sont donc le témoin d'un panel de cancers du sein plus agressifs ou de stades plus avancés que l'ensemble des cancers du sein diagnostiqués chaque année. Les phénotypes les plus agressifs étaient aussi surreprésentés : 19,3% étaient des tumeurs triple-négatives et 20,7% étaient des tumeurs HER2-positives.

Durée des délais

Délais d'accès au premier traitement

Dans notre étude, les **délais d'accès au premier traitement (chimiothérapie néoadjuvante ou chirurgie première)** étaient significativement plus courts en cas de chimiothérapie néoadjuvante (entre 17 et 22 jours) qu'en cas de chirurgie première (entre 41 et 42 jours). Dans la littérature internationale, le délai d'accès au premier traitement est défini différemment d'une étude à l'autre, ce qui impose une prudence dans leur interprétation et la comparaison.

Mc Laughlin *et al.* avait un délai moyen entre le diagnostic histologique et le premier traitement de 22 jours quelle que soit la première ligne de traitement [23]. La large méta-analyse de Bleicher *et al.*, publiée en 2018, évaluait le délai moyen de recours à la chirurgie première à 46 jours avec cependant une médiane de prise en charge évaluée à 29 jours. Ce délai passait de 21 jours en 1992 à 32 jours en 2005 de médiane après étude de la base de données de Surveillance, Epidemiology, and End Results Medicare (SEER Medicare) [32]. Une étude française plus récente étudiant la prise en charge de 2 500 patientes au sein de 8 régions différentes faisait état d'un délai moyen entre le diagnostic (ou la proposition thérapeutique) et la chirurgie de 22,9 jours entre 2011 et 2012 [28]. Ce délai était deux fois plus court que notre résultat et peut être expliqué par le fait que la date initiale pouvait être dans cette étude

soit la date de compte rendu d'anatomopathologie soit la date de RCP alors que notre délai était calculé exclusivement à partir de la date du compte-rendu d'anatomopathologie. Dans cette étude, La moitié des patientes avaient été prises en charge dans le secteur privé et un quart d'autres dans les Centre Hospitalier. Latache et Chatellier en 2004 et 2007 avaient une moyenne de 23 et 26,6 jours entre la première consultation spécialisée et la date de chirurgie [33].

En cas de chirurgie première, les délais de prise en charge n'étaient que peu modifiés par le type histologique ou l'agressivité tumorale alors qu'il existait une plus grande variabilité en cas de prise en charge première par chimiothérapie néoadjuvante. Cela peut être expliqué par le fait que les tumeurs les plus agressives sont généralement traitées initialement par chimiothérapie néoadjuvante et qu'on leur permet une prise en charge plus rapide.

Dans notre étude, le **délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante** était réduit chez les patientes de moins de 40 ans, en cas de tumeur luminale ou HER2-positif (18 jours contre 21 à 23 jours en cas de patiente de plus de 40 ans). En cas de tumeur triple-négative, le délai de recours à la chimiothérapie néoadjuvante était le plus court, quel que soit l'âge de la patiente car le seul fait d'avoir ce phénotype constitue pour le praticien un critère de gravité. Le grade tumoral n'affectait pas le délai de recours à la chimiothérapie néoadjuvante, tout comme le stade T préopératoire ni la date de prise en charge.

Dans notre étude, **le délai entre diagnostic et chirurgie première**, augmentait au cours de la période 2005-2012 entre 6 et 9 jours selon le sous-type histologique. Dans la littérature, un article a évalué l'évolution des délais d'accès à la chirurgie et a observé qu'ils ont augmenté entre 1992 et 2005 passant en moyenne de 21 à 32 jours [32] d'autant plus si les patientes provenaient de milieux défavorisés. Ce délai était cependant en moyenne diminué de 5 à 8 jours pour les femmes de moins de 40 ans en comparaison aux femmes de plus de 40 ans.

Délai moyen entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante

Notre **délai moyen entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante** était de 44 à 45 jours. Il correspond aux données de l'analyse de la littérature qui fait état d'une médiane de 28 à 46 jours [16][19], ou d'une moyenne de 48 jours pour les tumeurs triple-négatives [34]. Rappelons que l'ESMO recommande un délai compris entre deux et six semaines [27]. Ce délai est probablement lié aux complications post opératoires qui peuvent retarder l'initiation de la chimiothérapie adjuvante : défauts de cicatrisation, infection, nécessité de reprise de berges ou de curage axillaire complémentaire.

Délai moyen entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Notre **délai moyen entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie** était de 33 à 37 jours. Il correspond aux données de l'analyse de la littérature qui fait état d'une médiane de 33 à 34 jours [35] [36].

Ce délai n'est pas modifié par les caractéristiques cliniques et semblait très stable. Dans la majorité des cas effectivement, la date opératoire est fixée bien avant la fin de la chimiothérapie ce qui rend ce délai très reproductible d'une patiente à l'autre. Cependant il existait plus de variabilité en cas de tumeur surexprimant les récepteurs à HER2 et notamment en cas de tumeur de plus grand volume.

Délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie

Notre **délai moyen entre chirurgie et radiothérapie** était de 54 à 59 jours en stratégie néoadjuvante.

Ce délai a été étudié de nombreuses fois : en moyenne de 56 à 64 jours et en médiane de 34 à 66 jours [28] [37] [33] [38] [39] [40]. Dans l'étude de Desai *et al.*, des patientes ayant préalablement reçu une chimiothérapie néoadjuvante, avait un délai médian de 11,9 semaines [41]. Dans notre étude, seules 5% des patientes avaient un délai supérieur à 90 jours ce qui correspond aux résultats de deux autres études (3 à 4,3% des patientes) [42] [43]. Une autre étude faisait office de 30% de patientes ayant un délai de plus de 42 jours [39] contre

plus de 76% dans notre étude. Sans chimiothérapie, Karlsson *et al.* avait un délai moyen de 84 jours [44].

Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie externe après chimiothérapie néoadjuvante a considérablement diminué entre 2005 et 2012 à l'Institut curie, passant de 64-67 jours à 41-61 jours selon le phénotype tumoral.

Le délai total de prise en charge

Le délai total de prise en charge (diagnostic-radiothérapie) était significativement plus court en cas de stratégie adjuvante : 226,8 jours contre 245,4 jours ; $p < 0,0001$ alors que la somme des délais étaient réduits en cas chimiothérapie de néoadjuvante : 111,7 jours contre 125,7 jours ; $p < 0,0001$. Cela est dû à des protocoles de chimiothérapie dans notre institution en moyenne plus courts de 35 jours en situation adjuvante car il est habituel de faire 8 cycles de chimiothérapie en néoadjuvant contre 6 en adjuvant. Pour rappel, les recommandations de la NCCN et de l'ASCO sont de réaliser le début de la radiothérapie dans les 1 ans suivant le diagnostic. Dans notre étude moins de 2% des patientes de la population totale avaient un délai supérieur à 300 jours.

Il existait beaucoup de modifications de ce délai selon les caractéristiques cliniques. L'envahissement locorégional majorait le délai entre diagnostic et radiothérapie pour les tumeurs luminales et triple-négatives sans avoir d'influence sur les prises en charge de patientes ayant des tumeurs HER2-positives. De manière générale, le délai de prise en charge s'est majoré au cours de la période analysée entre 2005 et 2012 de 6 à 12 jours supplémentaires.

Caractéristiques tumorales

Nous avons observé que les délais pouvaient être influencés par certaines **caractéristiques tumorales** ou liées aux patientes.

Tout d'abord **l'âge** modifiait les délais de prise en charge et principalement ceux initiaux : recours à la chirurgie et à la chimiothérapie néoadjuvante après diagnostic. Le praticien aura dans la majorité des cas tendance à trouver une date opératoire ou de chimiothérapie plus rapidement pour ses patientes les plus jeunes, et *a fortiori* si elles ont moins de 40 ans. Revaux *et al.* avait identifié que le délai d'accès à la proposition thérapeutique post-opératoire augmentait avec l'âge notamment [37]. De même une autre étude témoigne d'une augmentation de délai entre l'imagerie et la chirurgie en fonction de l'âge [45].

Le **type histologique** modifiait les délais et notamment les tumeurs triple-négatives qui sont considérées comme les plus agressives, et avaient des délais de prise en charge réduits que ce soit en stratégie néoadjuvante, ou adjuvante. Mais bien que cela influence la durée du traitement de manière significative, l'augmentation du délai restait dans un ordre de grandeur plutôt faible : tout au plus, une semaine de différence selon le type histologique.

Ensuite la **taille tumorale**, reflétée dans ce travail par le stade tumoral T amenait elle aussi le praticien à raccourcir ses délais de prise en charge sauf en ce qui concerne le recours à la chimiothérapie néoadjuvante qui lui n'était pas modifié.

Le **statut ganglionnaire** modifiait quasiment systématiquement les délais en les raccourcissant sauf dans de rares cas. Dans la littérature, une étude présentait un plus grand délai de premier traitement en cas de cancer du sein stade 3 et 4 en comparaison aux cancers du sein de stade 1 (14,6%, 12,7% et 9,7% de patientes avec un délai de plus de 6 semaines) [46].

Le **grade** modifiait une partie des délais de prise en charge et principalement les délais entre premier et second traitement (chimiothérapie néoadjuvante-chirurgie et chirurgie-chimiothérapie adjuvante).

L'année **de prise en charge** modifiait l'accès au soin. Seul le délai d'accès à la chimiothérapie néoadjuvante était sensiblement le même tout au long de la période 2005-2012.

Le délai entre le diagnostic et la chirurgie s'est allongé entre 2005 et 2012, augmentant de 6 à 9 jours selon le type histologique dans notre étude.

L'évolution dans le temps des délais entre le diagnostic et la chirurgie a beaucoup été étudiée par le passé :

La data base du SEER-Medicare décrivait alors une évolution notable défavorable du délai entre la première consultation avec le chirurgien et la date de chirurgie, entre les années 1992 et 2005, où le délai est passé de 21 à 32 jours de médiane selon le SEER Medicare [32].

L'amélioration des outils diagnostiques et de leur précision pré-thérapeutique augmentent les délais de prise en charge. Bleicher *et al.* a montré que l'IRM mammaire augmentait de 6,4 jours le délai préopératoire tandis que la cytoponction rajoutait 6 jours et la biopsie à l'aiguille fine 12,7 jours. La biopsie excision quant à elle rajoutait 17,4 jours supplémentaires . La réalisation d'une RCP augmenterait le délai jusqu'à la chirurgie de 12,6 jours en moyenne [47]. Une majoration des délais due à un gain de précision diagnostique préthérapeutique n'est cependant pas le corolaire d'une perte de chance.

A l'Institut Curie par exemple, nous avons, il y a 15 ans, plus recours à des biopsies chirurgicales diagnostiques en cas de forte suspicion clinique de cancer. L'analyse extemporanée permettait de compléter l'intervention avec un geste axillaire associé dans le même temps opératoire. La date de diagnostic était alors le jour même de la chirurgie qui était donc à la fois diagnostique et thérapeutique. Cela réduisait le délai de prise en charge diagnostic/chirurgie, le rendant, par la même occasion nul. Cependant, cette stratégie ne nous permettait pas d'adapter notre bilan préthérapeutique ainsi que notre décision thérapeutique à la gravité histologique. Cela nous empêchait alors de commencer une prise en charge par de la chimiothérapie néoadjuvante pour certaines tumeurs les plus agressives.

Par ailleurs, les délais entre chirurgie et radiothérapie augmentent dans de nombreux pays actuellement [48] [49]. Jack *et al.* identifiait un délai qui est passé de 45 à 87 jours entre 1992 et 2001 [49]. A l'inverse dans notre étude, le délai entre chirurgie et radiothérapie a diminué

de 20 à 24 jours pour les tumeurs de phénotypes les plus agressifs, passant de 67 jours en 2005 à 43/47 jours en 2012.

Impacts sur la survie et recherche de seuils

Délai entre le diagnostic et le premier traitement

L'impact du délai entre le diagnostic et la prise en charge première (sans faire de distinction entre la chirurgie ou la chimiothérapie) a beaucoup été étudié.

Yun *et al.* a réalisé en 2012 une étude rétrospective et observait un risque de décès augmenté de 59% chez les patientes traitées entre 2001 et 2005 en cas de délai entre le diagnostic et la prise en charge première supérieure à 31 jours [50]. Mc Laughlin *et al.* décrivait plutôt un délai décisif de 60 jours entre le diagnostic et le premier traitement comme étant associé à une perte de survie globale et de survie spécifique au cancer du sein en cas de tumeur de stade dit « tardif » N+ ou M+ [23] qui n'était pas retrouvé en cas d'in situ ou de tumeur infiltrante non étendue aux ganglions. Wagner *et al.* a trouvé que l'augmentation du délai entre l'imagerie et la chirurgie était associée à un plus haut taux d'invasion ganglionnaire sans pour autant de différence de taille tumorale sur les résultats anatomopathologiques post-opératoires [45]. D'autres études ne trouvent cependant pas d'impact du délai entre le diagnostic et le premier traitement [51][52].

Dans notre étude nous avons préféré distinguer ce délai de première prise en charge selon la stratégie initiale (adjuvante ou néoadjuvante).

Délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante

Le délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante semblait avoir un impact sur la survie globale chez les tumeurs HER2-positives avec une perte de chance en cas de délai trop précoce (HR = 0,35 ; IC95 : 0,15-0,82 ; $p = 0,0028$), sans pouvoir mettre en évidence de seuil décisif. Ce résultat peut sembler étonnant, mais peut être le reflet de la nécessité d'adapter au mieux le bilan préthérapeutique avant de traiter ces patientes et en tout cas, de l'absence de nécessité à prendre en charge en extrême urgence ces patientes.

Les résultats sont inverses pour les tumeurs triple-négatives. Il existait une diminution de la SSR si le délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante était supérieur à 46 jours

(HR = 2,98 ; IC95 : 1,09-8,2). De même, un délai supérieur à 49 jours (7 semaines) semblait délétère pour la survie globale (HR = 4,14 ; IC95 1,29-13,33). Cela ne concernait que 2,3 et 1,7% des patientes traitées dans ce cadre-là dans notre étude. Il existe donc une nécessité pour les tumeurs triple négative qui sont très chimiosensibles et généralement très agressives de diminuer ce délai, tout en tenant compte du fait que dans ce laps de temps il faut intercaler un bilan d'extension et une pose de chambre implantable, qui peuvent être donc des facteurs limitants à l'optimisation de ce délai.

Dans la littérature, le délai entre le diagnostic et la chimiothérapie n'a été étudié que dans le cadre de cancers du sein métastatiques : un délai de plus de 12 semaines entre le diagnostic et la première ligne de chimiothérapie pour des cancers du sein métastatique entraînait alors une perte de survie globale avec un Hazard Ratio à 2,39 (IC95 : 1,19-4,77) [53], mais sans tenir compte des différents sous-types tumoraux.

Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Pour les patientes ayant une tumeur triple-négative, un délai entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie de plus de 38 jours (5 semaines) diminuait la SSR (HR = 1,86 ; IC95 : 1,1-3,15). De même, un délai supérieur à 43 jours semblait délétère sur la SG entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie (HR = 2,25 ; IC95 : 1,05-4,83). Ces informations concernaient 21,8 et 9,2% des patients prises en charge à l'Institut Curie.

Il n'existait pas d'impact de ce délai sur les SSR et SG dans le cadre de la prise en charge des tumeurs lumineales et HER2-positives.

Très peu d'études ont étudié cette stratégie thérapeutique de chimiothérapie première et aucune ne l'a analysée par sous-types. Elle concerne généralement des patientes de moins bon pronostic avec des tumeurs plus agressives. Possiblement, l'impact des délais peut être encore plus important justement dans ce type de tumeurs. Omarini *et al.* a observé une perte de chance en cas de délai entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie de plus de 21 jours en terme de survie globale et survie sans récurrence en multivariée et qu'une pCR ait été obtenue

ou non [35]. La survie globale diminuait selon Sanford *et al.* [36] quand le délai était supérieur à deux mois en comparaison avec les patientes opérées dans les deux premiers mois.

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie en stratégie néoadjuvante

Il n'existait aucun impact du délai entre chirurgie et radiothérapie en stratégie néoadjuvante sur les SSR et SG dans le cadre de la prise en charge des tumeurs luminales, triple-négatives et HER2-positives.

Il existe beaucoup d'articles dans la littérature sur le sujet, mais assez hétérogène : il faut différencier les études où les patientes n'ont pas reçu de chimiothérapie et parmi celles qui en ont reçu, celles qui en ont reçu en néoadjuvant ou en adjuvant.

Pour les patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie, les résultats sont disparates. Certaines études font état d'un délai péjoratif à partir de 6 semaines, et d'autres, de délai entre 9 et 20 semaines. Enfin, d'autres études ne trouvent pas de différence.

Punglia *et al.* faisait état d'un délai délétère à partir de 6 semaines représentant un sur-risque de 19% pour la récurrence locale avec une augmentation de 0,5% de récurrence locale par jour sur une évaluation rétrospective de 18 000 dossiers de patientes [39]. Mikeljevic *et al.* observait plutôt un délai de plus de 9 semaines comme étant significatif entre chirurgie partielle et radiothérapie qui semblait augmenter le risque de décès [54]. Huang *et al.* a évalué 10 études prospectives dans une large méta-analyse et a démontré qu'un délai compris entre 9 et 16 semaines entre chirurgie et radiothérapie externe augmentait de 62% le risque de récurrence locale en comparaison avec un délai inférieur à 8 semaines chez les patientes n'ayant pas reçu de traitement systémique [55]. Une autre étude à propos de 13 907 patientes ayant des tumeurs de stade 1-2 n'ayant pas reçu de traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant a observé qu'un délai de plus de 12 semaines entraînait une perte de chance en survies sans récurrence et globale avec des Hazard Ratio à 3,84 (IC95 : 3,01-4,91) et 1,92 (IC94 : 1,64-2,24) respectivement [42]. Mais ce délai ne concernait alors que 3% des patientes prises en charge. Hebert-Croteau *et al.* trouvait le même délai pour des tumeurs N- (sans envahissement ganglionnaire) qui étaient associées à un sur-risque de récurrence locale de 70% mais sans

péjorativité sur la survie globale à 7 ans en l'absence de traitement par chimiothérapie [56]. Trois autres études ne font pas état d'un effet délétère, si le délai entre la chirurgie et la radiothérapie est inférieur à 16 ou 20 semaines sans chimiothérapie [44] [57] [58]. Seules deux études n'évaluant que 482 et 653 patientes prises en charge avant 1990 pour des cancers du sein de stade 1 ou 2, non traitées par chimiothérapie, n'ont pas trouvé qu'un délai entre la chirurgie et la radiothérapie était associé à un plus haut taux de récurrence locale [59] [60]. Les études de plus grandes qualités semblent donc indiquer que délai influence les données de survie quand les patientes n'ont pas été traitées par chimiothérapie (qu'il soit de 6 à 12 semaines).

Le nombre d'études évaluant l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie est beaucoup moins important quand il s'agit de patientes ayant été traitées par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante et leurs résultats sont plus discordants. L'impact en terme de récurrence locale a été étudié en 1994 par Slotman qui observait alors qu'un délai de plus de 50 à 56 jours augmentait le risque de récurrence que les patientes soient traitées ou non par chimiothérapie après la radiothérapie [61]. Silva *et al.* avait observé qu'une radiothérapie débutée dans les 8 semaines après une chirurgie était associée à de meilleures données de survie dans les cancers du sein traités initialement par chimiothérapie néoadjuvante et ce dans différents sous-groupes : (stade 3, statut hormonal positif, statut HER2, en absence de pCR) [62]. Tout comme dans notre étude, Desai *et al.* n'observait pas d'effet délétère de ce délai entre chirurgie et irradiation de la glande mammaire après chimiothérapie néoadjuvante [41]. En 2003 Huang *et al.* n'observait pas de gain de survie selon ce délai dans les études où les patientes bénéficiaient de chimiothérapie [55]. Abdel-Rahman ne retrouvait pas d'impact du délai entre chirurgie et radiothérapie sur la survie globale chez les patientes ayant reçu de la chimiothérapie adjuvante [63].

Ce délai entre la chirurgie et la radiothérapie semble donc moins crucial si les patientes ont reçu de la chimiothérapie dans leur parcours de soin.

Délai entre le diagnostic et la radiothérapie (toute stratégie)

Il n'existait pas d'impact du délai entre le diagnostic et la radiothérapie pour les tumeurs lumineuses que ce soit en cas de stratégie de chirurgie première ou de chimiothérapie néoadjuvante ainsi que pour les tumeurs HER2-positives en stratégie adjuvante ou néoadjuvante.

Il existait un impact important de ce délai pour les tumeurs triple-négatives en cas de chirurgie première. S'il était supérieur à 248 jours, la survie sans récurrence était diminuée (HR = 1,63 ; IC 95 : 1,03-2,58). Cette statistique concernait 19,7% des patientes. A partir de 291 jours de délai (2% des patientes), la survie globale diminuait elle aussi (HR : 3,81 ; IC95 : 1,19-12,23). Il n'existait cependant pas d'impact de ce délai sur les tumeurs triple-négatives en cas de chimiothérapie première probablement du fait que le délai entre le diagnostic et la radiothérapie est négligeable en comparaison au délai entre le diagnostic et la chimiothérapie néoadjuvante qui avait un impact significatif sur les survies.

Délai entre le diagnostic et la chirurgie première

L'augmentation hebdomadaire du délai entre le diagnostic et la chirurgie première pour les tumeurs HER2-positives était associée à une meilleure SSR en analyse multivariée (HR = 0,9 ; IC95 : 0,8 -1,01 ; $p = 0,045$). Nous n'avons cependant pas mis en évidence de seuil péjoratif pour les tumeurs triple-négatives et HER2-positives. Pour les tumeurs lumineuses, nous avons trouvé qu'un délai supérieur à 67 jours (9,5 semaines) entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale semblait diminuer la survie sans récurrence (HR = 1,57, IC 95 1,03-2,41 $p = 0,034$). En ce qui concerne la survie globale, à partir de 59 jours (8,5 semaines) de délai entre le diagnostic et la chirurgie initiale, la survie globale était significativement moins bonne (HR = 1,77 ; IC95 1,05-2,98 ; $p = 0,03$). Ces délais concernaient 9 et 16% des patients.

Plus étonnamment, un délai entre le diagnostic et la chirurgie première inférieur à 18 jours était aussi associé à une diminution de la survie sans récurrence (HR = 0,7 ; IC95 : 0,52-0,95 ; $p = 0,02$) mais ne concernait que 5,3% de nos patientes.

Rappelons que le délai entre le diagnostic et la chirurgie des tumeurs lumineales a augmenté d'environ 9 jours entre 2005 et 2012 passant de 38 jours à 48 jours, ce qui peut laisser supposer une perte de chance pouvant s'installer progressivement pour les patientes.

L'analyse de la littérature sur le sujet indique que le délai de prise en charge entre le diagnostic et la chirurgie a une grande importance sur la survie, avec des délais généralement l'influençant à partir de 6 à 12 semaines mais sans qu'il n'ait été vu de péjorativité à prendre en charge des patientes trop précocement.

Une méta-analyse de 1999 publiée dans le *Lancet* par Richards *et al.* observait sur 54 000 patientes et 32 études que des symptômes jusqu'au premier traitement, il y avait 12% de survie globale à 5 ans de moins en cas de délai de plus de 3 mois et 7% de perte de survie globale en cas de délai supérieur, compris entre 3 et 6 mois. [64]

Bleicher *et al.* en 2016 a évalué les délais de prise en charge entre la date du diagnostic et de chirurgie et leurs impacts sur la survie avec l'aide de deux grosses bases de données américaines de 94 544 (SEER-Medicare Database, patientes prises en charge entre 1992 et 2009 de plus de 65 ans) et 115 790 patientes (National Cancer Database de patientes de 18 à 90 ans) classées en sous-groupes selon les délais définis de manière empirique (<30 jours, 31-60, 61-90, 91-120 et 121-180 jours). Il en résulte des résultats importants et significatifs. Plus de 26% de risque de décès liés au cancer du sein par 60 jours de délai supplémentaire (+84% pour les cancers de stade 1 mais pas de sur-risque pour les cancers de stade 2 et 3), diminution de 9 à 10% de la survie globale (perte de 13-16% pour les stades 1, perte de 6-9% pour les stades 2, pas de différence pour les stades 3) par mois de délai supplémentaire. Cependant la différence absolue de la survie à 5 ans reste faible (4,6% et 3,1% en comparaison entre les groupes de délais < 30 jours et 91-120 jours dans les deux bases SEER-Medicare et NCDB respectivement) [65]. Ce bénéfice était donc faible mais comparable par exemple à ce qu'on pouvait obtenir avec la récente extension de durée du Tamoxifène de 5 à 10 ans dans certaines indications sans en avoir les effets secondaires, les complications et le coût [66]. Bleicher *et al.* proposait alors comme recommandation de réaliser la chirurgie dans les 90 jours suivant le diagnostic de cancer du sein. Dans notre étude seules 1,7% des patientes ont un délai supérieur à 90 jours.

Shin *et al.* observait une perte de chance en cas de délai supérieur à 12 semaines entre le diagnostic et la chirurgie avec un Hazard Ratio à 1,91 (IC95 : 1.06–3.49) en comparaison avec des tumeurs prises en charge dans les 4 premières semaines [67].

Un délai de plus de 6 semaines (en comparaison à une prise en charge inférieure à 2 semaines) entre le diagnostic de cancer du sein (tout stade) et la prise en charge chirurgicale entraînait une perte de survie globale à 5 ans chez des femmes de moins de 40 ans n'ayant pas reçu de chimiothérapie et prises en charge entre 1997 et 2006 (80% vs. 90%, $p = 0,005$) [46].

Ces résultats peuvent être mis en relation avec l'étude de Nettleton *et al.* qui en 1996 a observé une augmentation du risque d'envahissement ganglionnaire de 0,028 à 0,057% par jour de délai supplémentaire entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale [68] tandis que Wagner *et al.* n'observait pas de lien entre délai de prise en charge initiale et taille tumorale en étudiant le cas 818 patientes [45].

Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante

Le modèle actuel est de commencer les traitements adjuvants par de la chimiothérapie plutôt que par la radiothérapie, car même si cela augmente le taux de récurrence locale, cela permet de diminuer les taux de métastase à distance chez les patientes à haut risque de récurrence avec des tumeurs les plus agressives [69].

Habituellement, les études font part d'un délai optimal entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante de 4 semaines, délai qui a été confirmé dans une méta-analyse de 2016 de Raphael *et al.* qui a décrit une augmentation du risque de décès de 4 à 8% supplémentaire en cas de délai supérieur à 4 semaines [70] tandis que dans d'autres études, des pertes en survie globale et sans récurrence ne sont cependant pas forcément associées à des délais plus longs.

Dans notre étude, ce délai variait énormément selon les caractéristiques de la patiente et de la tumeur. Le statut T et N, le grade tumoral et l'âge de la patiente contribuaient tous à modifier ce délai.

Ce délai est associé dans notre étude à plusieurs résultats divergents :

- Tendence à une amélioration de la SG pour les tumeurs luminales par semaine supplémentaire (HR = 0,84 ; IC95 : 0,69-1,02 ; $p = 0,055$)

- Détérioration des SSR et SG par semaine supplémentaire pour les tumeurs triple-négatives (HR = 1,09 ; IC95 : 1,01-1,19 ; $p = 0,053$ et HR = 1,13 ; IC95 : 1,02-1,25 ; $p = 0,042$ respectivement)
- Détérioration de la SG pour les tumeurs HER2 positive (HR = 1,06 ; IC95 : 1,01-1 ; $p = 0,047$).

Mais nous n'avons pas pu mettre en évidence de seuil. Rappelons que l'ESMO propose de réaliser la chimiothérapie adjuvante dans les 2 à 6 semaines après la chirurgie. 71% de nos patientes sont prises en charge dans ce temps imparti.

D'autres études ont évalué ce délai selon le sous-type histologique des tumeurs.

Dans le cadre des tumeurs hormonodépendantes, deux études ne retrouvent pas d'association significative entre le délai chirurgie-chimiothérapie et la survie sans récurrence ou globale (HR = 1,25 ; 95%CI : 0,98-1,59 entre le groupe > 91 jours versus < 30 jours) [16] [63] tandis qu'une autre retrouve un impact péjoratif d'un délai de plus de 8 semaines en cas de tumeur luminale B avec un Hazard Ratio à 1,93 (IC95 : 1,10-3,14) [71], différence qui n'était pas observée en cas de tumeur luminale A. Une autre étude avec plus de 270 000 patientes ayant des tumeurs hormonodépendantes, démontrait que pour chaque mois de plus de délai, le pronostic diminuait de 11,1% [72].

Dans le cadre des tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, les études décrivaient un délai variant entre 21 et 90 jours. Une étude menée par Abdel-Rahman après étude de 3 400 patientes a observé qu'un délai de plus de 6 semaines avait un impact significatif délétère sur la survie globale ($p = 0,0006$) [63]. Yu et al. retrouvait qu'un délai de plus de 8 semaines entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante entraînait 2,55 fois plus de risque de récurrence [71]. Chavez-Mc Gregor et al. a noté un impact sur la survie sans récurrence et la survie globale (avec un sur-risque estimé à 50%, en cas de délai > 91 jours en comparaison avec un délai < 30 jours) [16].

D'autres études décrivaient un effet du délai mais dans des sous groupes particuliers : Colleoni *et al.* a réalisé une comparaison d'un délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante en deux groupes : l'un inférieur à 20 jours et l'autre dans une période allant de 21 à 86 jours chez des patientes non ménopausées ayant une atteinte ganglionnaire et n'exprimant pas les

récepteurs aux hormones (HR, 0,60; 95% CI, 0,39 to 0,92; P 5,019) [20]. Une autre étude a observé qu'un délai de plus de 61 jours entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante pour la prise en charge de cancer du sein de stade 2 et 3 était associé à de moins bonnes survies (HR = 1,54; 95% CI, 1,09 to 2,18) en comparaison avec un délai inférieur à 30 jours [17].

Pomponio *et al.* ne trouvait pas d'impact sur la survie du délai chirurgie-chimiothérapie adjuvante dans un essai étudiant 724 patientes et après avoir recherché des seuils à 56 ou 90 jours et en les comparant à des délais < 31 jours [34].

Pour les tumeurs HER2-positives, une étude ne montrait pas d'impact des délais, tandis que deux autres observaient une altération de la survie globale selon les délais de prise en charge. Yu *et al.* observait qu'un délai de plus de 8 semaines entraîne un sur-risque de récurrence de 141% à 5 ans [71]. Gagliato a trouvé qu'un délai de plus de 61 jours entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante pour la prise en charge de cancer du sein de stade 2 et 3 était associé à de moins bonnes survies (HR = 3.09; 95% CI, 1.49 to 6.39) en comparaison avec un délai inférieur à 30 jours [17]. Seul Chavez-Mc Gregor ne voyait aucune modification de la survie (HR, 1.28; 95%CI, 0.93-1.75, > 91 jours versus < 30 jours) [16].

Certaines études ne différençaient pas les patientes selon leurs sous-type histologiques :

Un délai de 7 jours supplémentaire avant initiation de la chimiothérapie adjuvante augmentait le risque de décès de 1% (HR, 1,01 ; 95% CI, 1,01-1,01) [16]. Yu et al a évalué plus de 34 000 patientes dans 7 études et observé que la survie globale diminuait de 15% pour chaque nouveau délai de 4 semaines entre chirurgie et chimiothérapie (HR, 1,15 ; 95% CI, 1,03-1,28) [73] tandis qu'une autre étude décrivait plutôt un délai péjoratif après 10 semaines avec une perte en survie globale [74]. Deux études observaient une perte de chance estimées entre 46 et 53% en cas de délai de plus de 90 jours entre chirurgie et chimiothérapie comparé à un groupe pris en charge dans le premier mois [75] [76]. Une autre étude trouvait plutôt un seuil à 12 semaines : avec des pertes de chance en SSR et SG dans l'évaluation des survies de 2 600 patientes prises en charge pour des cancers du sein de stade I-II entre 1989 et 1998 [22].

D'autres études ne trouvaient pas de différence de survie selon le délai entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante.

Jara Sanchez *et al.* en 2007 n'a pas trouvé de seuil associé aux SSR et SG à 5 ans sur une population de 2 782 patientes traitées entre 1990 et 1997 pour des cancers du sein de stade I à III entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante [21] tout comme Shannon *et al.* qui ne faisait pas état de différence si délai inférieur ou supérieur à 21 jours en SSR et SG à 5 ans [24] ou Cold *et al.* en 2005 qui ne trouvait pas de bénéfice de survie à débiter une chimiothérapie adjuvante dans les trois mois post-opératoires après exploitation des résultats de suivi de 7500 patientes, entre 1977 et 1999 au Danemark [19].

Limites

Les avantages de notre étude était la possibilité d'analyser une large cohorte, issue d'un centre de lutte contre le cancer référent dans la prise en charge du cancer du sein en France et en Europe et qui nous a permis de réaliser des analyses par sous-type tumoraux tout en gardant une certaine puissance. Nos pratiques étaient homogènes, et notre suivi long.

Nous n'avons cependant pas pu étudier les causes socio-économiques qui peuvent influencer les délais de prise en charge et qui ont été retrouvées dans la littérature, principalement anglo-saxonne ou nord-américaine (absence d'assurance privée aux Etats-Unis, ethnies d'origine : principalement afro-américaine et sud-américaine, faibles revenus) qui sont les facteurs de risque d'augmentation des délais de prise en charge les plus fréquemment rencontrés [16][31] [32][34][46][77].

Le mode de découverte (dépistage généralisée ou tumeur palpée) modifie aussi les délais de prise en charge. Une tumeur auto-palpée étant généralement prise en charge moins rapidement entre la découverte et la chirurgie [78].

Nous n'avons pas non plus étudié l'impact d'une prise en charge oncoplastique, comme celle de la reconstruction mammaire immédiate qui a elle aussi prouvé son influence négative sur les délais de prise en charge [32][34]. Clough *et al.* en 2017 avait observé après étude de 350 chirurgies oncoplastiques, que 8,9 % des patientes avaient observé une complication post-

opératoire, ce qui entraînait un délai de prise en charge post-opératoire dans 4,6% des cas [79]. Ce résultat était nuancé par Klit *et al.* en 2017, qui ne trouvait pas de modification des délais de prise en charge quelle que soit la technique opératoire : oncoplastie, mastectomie totale ou mastectomie partielle simple après l'évaluation de 1798 patientes [80]. Aux USA, une autre étude décrivant le recours à une reconstruction mammaire immédiate faisait état d'une augmentation du délai de prise en charge jusqu'à la chirurgie de 12,2 jours [32].

Le lieu de prise en charge joue aussi sur les délais. En France les délais varient selon la région et selon aussi le modèle de structure. Les délais sont plus longs dans les centres de lutte contre le cancer et les CHU que dans les établissements privés dans une étude française évaluant les délais de prise en charge de 8 régions [28].

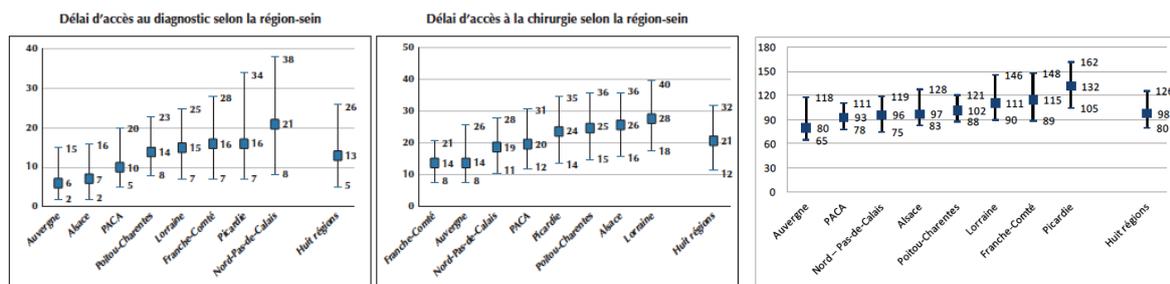


Figure 49 : Délai d'accès au diagnostic et à la chirurgie selon la région (en jours) et mammographie-radiothérapie (Source initiale provenant de la Fédération Nationale des Observatoires régionaux de santé) [28]

L'étude des délais est complexe et nos résultats paradoxaux. Ils peuvent être étudiés selon leur degré d'interaction avec la survie ou par l'évaluation d'un seuil de péjorativité à partir duquel on passe dans un groupe à risque. La deuxième option a été celle la plus utilisée dans la littérature en raison de sa plus grande compréhension et sa plus grande adaptabilité à produire des recommandations claires. Il est vrai que pouvoir définir un seuil est plutôt confortable pour le praticien qui peut alors informer les patientes, et adapter sa prise en charge. Cependant, il n'est pas toujours possible de mettre en évidence de cassure nette entre le avant-après (« avant c'est protecteur, après c'est péjoratif »). On pourra noter que dans notre étude, tous les délais avaient une relation linéaire avec le temps.

Certains délais majorent les risques de récurrence et de décès tandis qu'ils augmentent (chirurgie-chimiothérapie pour les tumeurs HER2-positives et triple-négatives) et d'autres, inversement, augmentant le risque de récurrence ou de décès s'ils sont trop courts (chirurgie-chimiothérapie pour les tumeurs luminales, diagnostic-chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs HER2-positives, diagnostic-chirurgie pour les tumeurs HER2 positives) comme dans certaines autres études : une étude de 1994 identifiait que pour les patientes ayant des cancers du sein les plus agressifs, le médecin raccourcissait sciemment les délais de prise en charge et de recours à la chirurgie. Les délais les plus courts étaient donc souvent associés à de moins bonnes données de survie. L'article proposait donc de réduire au maximum les délais de prise en charge afin de contrebalancer les effets liés à l'agressivité de la tumeur [81]. D'autres études retrouvaient des pronostics altérés malgré des prises en charge plus rapides [82].

Le « bon délai » n'est donc pas forcément le plus rapide mais est un équilibre entre la nécessité de ne pas faire trop vite (faire un bon bilan préthérapeutique, attendre que les patientes soient remises de leur prise en charge précédente avant de commencer un nouveau traitement) et de ne pas faire trop lentement (laisser la tumeur évoluer et avoir un pronostic plus péjoratif).

De manière implicite, le soignant aura tendance à réduire les délais des patientes présentant des tumeurs agressives (triple négative par définition, patientes jeunes ou porteuses de phénotypes avec des critères d'agressivité)

Les seuils ont permis de statuer sur des recommandations internationales mais ne relèvent que d'études disparates. Plus que l'étude d'un seuil, il est nécessaire de comprendre l'évolution d'un risque qui semble le plus souvent linéaire. Notre étude a permis d'observer des seuils peuvent permettre d'alerter sur l'existence d'une perte de chance pour certaines patientes prises en charge trop tardivement.

CONCLUSION

Les délais de prise en charge dans le cancer du sein doivent être appréhendés à la lumière de multiples paramètres : stratégie (adjuvante ou néoadjuvante), type de délais, sous-type histologique, présentation clinique... Il semble donc difficile de dicter des recommandations générales de prise en charge. Les délais semblent plus courts et plus stables en cas de stratégie néoadjuvante. Il semble falloir hâter les prises en charges en cas de tumeur triple négative (délais diagnostic/chimiothérapie néoadjuvante, chimiothérapie néoadjuvante/chirurgie et chirurgie chimiothérapie adjuvante) mais ne pas précipiter dans la prise en charge des tumeurs HER2-positives (diagnostic/chimiothérapie néoadjuvante ou diagnostic/chirurgie). Le délai de recours à la chirurgie semble devoir être raccourcis pour les tumeurs lumineales.

Dans tous les cas, l'optimisation du parcours de soin passe par un bon équilibre entre agressivité tumorale et bilan pré-thérapeutique. Les délais donnés dans la littérature et dans notre étude devraient être des bases de travail, utiles pour se repérer et adapter le parcours de soin de chaque patiente.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] N. G. Coburn, M. A. Chung, J. Fulton, and B. Cady, "Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population," *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.*, vol. 11, no. 4, pp. 222–230, Aug. 2004.
- [2] S. W. Fletcher, W. Black, R. Harris, B. K. Rimer, and S. Shapiro, "Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 85, no. 20, pp. 1644–1656, Oct. 1993.
- [3] S. Shapiro, "Screening: assessment of current studies," *Cancer*, vol. 74, no. 1 Suppl, pp. 231–238, Jul. 1994.
- [4] C. Vrinten *et al.*, "What do people fear about cancer? A systematic review and meta-synthesis of cancer fears in the general population," *Psychooncology*, vol. 26, no. 8, pp. 1070–1079, 2017.
- [5] A. W. Pearlman, "Breast cancer--influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation: a study based on mastectomy scar recurrences," *Cancer*, vol. 38, no. 4, pp. 1826–1833, Oct. 1976.
- [6] L. Norton, "Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer," *Semin. Oncol.*, vol. 24, no. 4 Suppl 10, pp. S10-13-S10-10, Aug. 1997.
- [7] A. K. Laird, "DYNAMICS OF TUMOUR GROWTH: COMPARISON OF GROWTH RATES AND EXTRAPOLATION OF GROWTH CURVE TO ONE CELL," *Br. J. Cancer*, vol. 19, pp. 278–291, Jun. 1965.
- [8] B. Fisher, N. Gunduz, J. Coyle, C. Rudock, and E. Saffer, "Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice," *Cancer Res.*, vol. 49, no. 8, pp. 1996–2001, Apr. 1989.
- [9] J. Folkman, "Endothelial cells and angiogenic growth factors in cancer growth and metastasis. Introduction," *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 9, no. 3, pp. 171–174, Nov. 1990.
- [10] N. Gunduz, B. Fisher, and E. A. Saffer, "Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor," *Cancer Res.*, vol. 39, no. 10, pp. 3861–3865, Oct. 1979.
- [11] J. Engel *et al.*, "The process of metastatisation for breast cancer," *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 39, no. 12, pp. 1794–1806, Aug. 2003.
- [12] R. J. Bleicher, "Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 10, pp. 2829–2838, Oct. 2018.
- [13] "National Cancer Institute. Breast Cancer Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2005-2014 By Race/Ethnicity. 2017; Accessed 29 March 2018."
- [14] J. Jin, "JAMA patient page. Breast cancer screening: benefits and harms," *JAMA*, vol. 312, no. 23, p. 2585, Dec. 2014.
- [15] J. S. Mitnick, M. F. Vazquez, K. P. Plesser, and D. F. Roses, "Breast cancer malpractice litigation in New York State," *Radiology*, vol. 189, no. 3, pp. 673–676, Dec. 1993.
- [16] M. Chavez-MacGregor, C. A. Clarke, D. Y. Lichtensztajn, and S. H. Giordano, "Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer," *JAMA Oncol.*, vol. 2, no. 3, pp. 322–329, Mar. 2016.
- [17] D. de M. Gagliato *et al.*, "Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 8, pp. 735–744, Mar. 2014.
- [18] M. B. Barton, M. Frommer, and J. Shafiq, "Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle-income countries," *Lancet Oncol.*, vol. 7, no. 7, pp. 584–595, Jul. 2006.
- [19] S. Cold, M. Düring, M. Ewertz, A. Knoop, and S. Møller, "Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast

- Cancer Cooperative Group (DBCG),” *Br. J. Cancer*, vol. 93, no. 6, pp. 627–632, Sep. 2005.
- [20] M. Colleoni *et al.*, “Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 18, no. 3, pp. 584–590, Feb. 2000.
- [21] C. Jara Sánchez *et al.*, “Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM),” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 101, no. 2, pp. 215–223, Jan. 2007.
- [22] C. Lohrisch *et al.*, “Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 30, pp. 4888–4894, Oct. 2006.
- [23] J. M. McLaughlin, R. T. Anderson, A. K. Ferketich, E. E. Seiber, R. Balkrishnan, and E. D. Paskett, “Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 36, pp. 4493–4500, Dec. 2012.
- [24] C. Shannon, S. Ashley, and I. E. Smith, “Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival?,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 20, pp. 3792–3797, Oct. 2003.
- [25] J. R. Bellon *et al.*, “Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 9, pp. 1934–1940, Mar. 2005.
- [26] C. E. Desch *et al.*, “American Society of Clinical Oncology/National Comprehensive Cancer Network Quality Measures,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 21, pp. 3631–3637, Jul. 2008.
- [27] E. Senkus *et al.*, “Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26 Suppl 5, pp. v8-30, Sep. 2015.
- [28] G. Pourcel, B. Ledesert, P.-J. Bousquet, C. Ferrari, J. Viguiet, and A. Buzyn, “[Waiting times for cancer care in four most frequent cancers in several French regions in 2011 and 2012],” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 100, no. 12, pp. 1237–1250, Dec. 2013.
- [29] M. F. Press *et al.*, “HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 15, no. 8, pp. 2894–2904, Aug. 1997.
- [30] A. C. Wolff *et al.*, “American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 1, pp. 118–145, Jan. 2007.
- [31] R Core Team (2018). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- [32] R. J. Bleicher *et al.*, “Preoperative delays in the US Medicare population with breast cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 36, pp. 4485–4492, Dec. 2012.
- [33] “Prise en charge du cancer du sein.”
- [34] M. K. Pomponio *et al.*, “Does time to adjuvant chemotherapy (TTC) affect outcomes in patients with triple-negative breast cancer?,” *Breast Cancer Res. Treat.*, May 2019.
- [35] C. Omarini *et al.*, “Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients,” *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 43, no. 4, pp. 613–618, Apr. 2017.
- [36] R. A. Sanford *et al.*, “Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy

- to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 5, pp. 1515–1521, May 2016.
- [37] A. Revaux *et al.*, “[Delays in treatment of breast cancer: experience of an expert center of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)],” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 42, no. 9, pp. 585–590, Sep. 2014.
- [38] “Prise en charge du cancer du sein en Aquitaine.”
- [39] R. S. Punglia, A. M. Saito, B. A. Neville, C. C. Earle, and J. C. Weeks, “Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis,” *BMJ*, vol. 340, p. c845, Mar. 2010.
- [40] O. Vujovic, E. Yu, A. Cherian, A. R. Dar, L. Stitt, and F. Perera, “Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 64, no. 3, pp. 760–764, Mar. 2006.
- [41] S. Desai *et al.*, “Impact of surgery-radiation interval on locoregional outcome in patients receiving neo-adjuvant therapy and mastectomy,” *Breast J.*, vol. 19, no. 4, pp. 427–430, Aug. 2013.
- [42] D. L. Hershman, X. Wang, R. McBride, J. S. Jacobson, V. R. Grann, and A. I. Neugut, “Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, no. 5, pp. 1353–1360, Aug. 2006.
- [43] L. A. Riba, R. A. Gruner, A. Fleishman, and T. A. James, “Surgical Risk Factors for the Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 7, pp. 1904–1911, Jul. 2018.
- [44] P. Karlsson *et al.*, “Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 80, no. 2, pp. 398–402, Jun. 2011.
- [45] J. L. Wagner *et al.*, “Delays in primary surgical treatment are not associated with significant tumor size progression in breast cancer patients,” *Ann. Surg.*, vol. 254, no. 1, pp. 119–124, Jul. 2011.
- [46] E. C. Smith, A. Ziogas, and H. Anton-Culver, “Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity,” *JAMA Surg.*, vol. 148, no. 6, pp. 516–523, Jun. 2013.
- [47] T. M. Churilla *et al.*, “Patterns of multidisciplinary care in the management of non-metastatic invasive breast cancer in the United States Medicare patient,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 160, no. 1, pp. 153–162, 2016.
- [48] N. Saint-Jacques, T. Younis, R. Dewar, and D. Rayson, “Wait times for breast cancer care,” *Br. J. Cancer*, vol. 96, no. 1, pp. 162–168, Jan. 2007.
- [49] R. H. Jack, E. A. Davies, D. Robinson, R. Sainsbury, and H. Møller, “Radiotherapy waiting times for women with breast cancer: a population-based cohort study,” *BMC Cancer*, vol. 7, p. 71, May 2007.
- [50] Y. H. Yun *et al.*, “The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 23, no. 10, pp. 2731–2737, Oct. 2012.
- [51] A. Brazda *et al.*, “Delays in time to treatment and survival impact in breast cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17 Suppl 3, pp. 291–296, Oct. 2010.
- [52] M. Mujar, M. Dahlui, C. H. Yip, and N. A. Taib, “Delays in time to primary treatment after a diagnosis of breast cancer: does it impact survival?,” *Prev. Med.*, vol. 56, no. 3–4, pp. 222–224, Mar. 2013.
- [53] S. Y. Jung, S. M. Sereika, F. Linkov, A. Brufsky, J. L. Weissfeld, and M. Rosenzweig, “The effect of delays in treatment for breast cancer metastasis on survival,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 130, no. 3, pp. 953–964, Dec. 2011.

- [54] J. S. Mikeljevic *et al.*, “Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery,” *Br. J. Cancer*, vol. 90, no. 7, pp. 1343–1348, Apr. 2004.
- [55] J. Huang, L. Barbera, M. Brouwers, G. Browman, and W. J. Mackillop, “Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 3, pp. 555–563, Feb. 2003.
- [56] N. Hébert-Croteau, C. R. Freeman, J. Latreille, M. Rivard, and J. Brisson, “A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 88, no. 2, pp. 187–196, Nov. 2004.
- [57] P. J. Froud *et al.*, “Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 46, no. 2, pp. 363–372, Jan. 2000.
- [58] I. A. Olivotto *et al.*, “Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 1, pp. 16–23, Jan. 2009.
- [59] V. Benk *et al.*, “Effect of delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer,” *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.*, vol. 16, no. 1, pp. 6–11, Feb. 2004.
- [60] A. J. Nixon *et al.*, “The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 30, no. 1, pp. 17–21, Aug. 1994.
- [61] B. J. Slotman, O. W. Meyer, K. H. Njo, and A. B. Karim, “Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer,” *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 30, no. 3, pp. 206–212, Mar. 1994.
- [62] S. B. Silva *et al.*, “Clinical impact of adjuvant radiation therapy delay after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer,” *Breast Edinb. Scotl.*, vol. 38, pp. 39–44, Apr. 2018.
- [63] O. Abdel-Rahman, “Impact of timeliness of adjuvant chemotherapy and radiotherapy on the outcomes of breast cancer; a pooled analysis of three clinical trials,” *Breast Edinb. Scotl.*, vol. 38, pp. 175–180, Apr. 2018.
- [64] M. A. Richards, A. M. Westcombe, S. B. Love, P. Littlejohns, and A. J. Ramirez, “Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 353, no. 9159, pp. 1119–1126, Apr. 1999.
- [65] R. J. Bleicher *et al.*, “Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States,” *JAMA Oncol.*, vol. 2, no. 3, pp. 330–339, Mar. 2016.
- [66] C. Davies *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,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 381, no. 9869, pp. 805–816, Mar. 2013.
- [67] D. W. Shin *et al.*, “Delay to curative surgery greater than 12 weeks is associated with increased mortality in patients with colorectal and breast cancer but not lung or thyroid cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 20, no. 8, pp. 2468–2476, Aug. 2013.
- [68] J. Nettleton, J. Long, D. Kuban, R. Wu, J. Shaeffer, and A. El-Mahdi, “Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 87, no. 3, pp. 414–418, Mar. 1996.
- [69] A. Recht *et al.*, “The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 21, pp. 1356–1361, May 1996.
- [70] M. J. Raphael, J. J. Biagi, W. Kong, M. Mates, C. M. Booth, and W. J. Mackillop, “The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast

- cancer: a systematic review and meta-analysis,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 160, no. 1, pp. 17–28, 2016.
- [71] K.-D. Yu, L. Fan, L.-X. Qiu, H. Ling, Y.-Z. Jiang, and Z.-M. Shao, “Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 28, pp. 46549–46556, Jul. 2017.
- [72] “Mateo AM, Mazor AM, Obeid E, et al. Time to surgery and the impact of delay in triple negative breast cancers and other phenotypes. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl; abstr e12606).”
- [73] K.-D. Yu, S. Huang, J.-X. Zhang, G.-Y. Liu, and Z.-M. Shao, “Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis,” *BMC Cancer*, vol. 13, p. 240, May 2013.
- [74] A. Downing, C. Twelves, D. Forman, G. Lawrence, and M. S. Gilthorpe, “Time to begin adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer patients: a retrospective observational study using latent class analysis,” *Breast J.*, vol. 20, no. 1, pp. 29–36, Feb. 2014.
- [75] Z. Z. Nurgalieva, L. Franzini, R. O. Morgan, S. W. Vernon, C. C. Liu, and X. L. Du, “Impact of timing of adjuvant chemotherapy initiation and completion after surgery on racial disparities in survival among women with breast cancer,” *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, vol. 30, no. 1, p. 419, Mar. 2013.
- [76] D. L. Hershman, X. Wang, R. McBride, J. S. Jacobson, V. R. Grann, and A. I. Neugut, “Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 99, no. 3, pp. 313–321, Oct. 2006.
- [77] R. Press, O. Carrasquillo, R. R. Sciacca, and E.-G. V. Giardina, “Racial/ethnic disparities in time to follow-up after an abnormal mammogram,” *J. Womens Health 2002*, vol. 17, no. 6, pp. 923–930, Aug. 2008.
- [78] O. Vujovic *et al.*, “Effect of interval to definitive breast surgery on clinical presentation and survival in early-stage invasive breast cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 75, no. 3, pp. 771–774, Nov. 2009.
- [79] K. B. Clough *et al.*, “Long-term Results After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer: A 10-year Follow-up,” *Ann. Surg.*, vol. 268, no. 1, pp. 165–171, Jul. 2018.
- [80] A. Klit, T. F. Tvedskov, N. Kroman, J. J. Elberg, B. Ejlersen, and T. F. Henriksen, “Oncoplastic breast surgery does not delay the onset of adjuvant chemotherapy: a population-based study,” *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 56, no. 5, pp. 719–723, May 2017.
- [81] P. Afzelius, K. Zedeler, H. Sommer, H. T. Mouridsen, and M. Blichert-Toft, “Patient’s and doctor’s delay in primary breast cancer. Prognostic implications,” *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 33, no. 4, pp. 345–351, 1994.
- [82] R. Sainsbury, C. Johnston, and B. Haward, “Effect on survival of delays in referral of patients with breast-cancer symptoms: a retrospective analysis,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 353, no. 9159, pp. 1132–1135, Apr. 1999.

ANNEXES

Délai diagnostic-chimiothérapie adjuvante

âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	89,31 (23,4) *	86,57 (23,1)	88,83 (25)
<40 ans	80,71 (20,4)	77,48 (21,6)	75,87 (20,4)
p	<0,0001	0,002	<0,0001

Tableau A1 : délai entre diagnostic et chimiothérapie adjuvante en fonction des âges des patientes
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	91,85 (24,5) *	89,89 (22,5)	99 (22)
2	88,94 (24)	91,26 (25,6)	91,37 (26,7)
3	87,08 (21,8)	84,76 (22,6)	84,89 (23,6)
p	0,0033	0,019	<0,0001

Tableau A2 : délai entre diagnostic et chimiothérapie adjuvante en fonction du grade tumoral
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	90,59 (23,7) *	86,91 (23,9)	90,18 (24,8)
T2	85,54 (22)	83,84 (21,3)	82,02 (23,4)
T3	83,01 (22,2)	81,86 (20,9)	76,72 (21,3)
p	<0,0001	0,16	<0,0001

Tableau A3 : délai entre diagnostic et chimiothérapie adjuvante en fonction du stade tumoral
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	89,55 (23,6) *	86,38 (23,4)	88,77 (25,3)
N1	82,74 (20,5)	82,1 (20,8)	79,77 (21,5)
N2-N3	80,75 (14,6)	84,5 (14,6)	103,8 (24,1)
p	<0,0001	0,22	0,00017

Tableau A4 : délai entre diagnostic et chimiothérapie adjuvante en fonction du statut ganglionnaire
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	81,78 (22,5) *	81,17 (23,7)	83,82 (24,7)
2006	85,3 (23,8)	84,33 (24,5)	81,5 (23,2)
2007	86,51 (22,1)	90,28 (25,9)	82,86 (22,5)
2008	85,19 (22,8)	83,18 (20,6)	87,74 (23,9)
2009	87,6 (22,8)	86,45 (22,1)	85,54 (23,7)
2010	90,52 (22,6)	90,78 (23,4)	90 (26,6)
2011	93,4 (24)	81,48 (18,7)	91,55 (26,6)
2012	95,85 (22,8)	88,27 (22,9)	93,89 (25,1)
p	<0,0001	0,0082	0,00076

Tableau A5 : délai entre diagnostic et chimiothérapie adjuvante en fonction de l'année de prise en charge
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Délai diagnostic-chirurgie en situation néoadjuvante

Âge	Luminal	Triple négatif	HER2 positif
>40 ans	193,3 (25,1) *	189,7 (23,4)	193,4 (25,1)
<40 ans	198,7 (25,9)	191,3 (18,1)	195,3 (19,5)
p	0,13	0,59	0,6

Tableau A6 : délai entre diagnostic et chirurgie en stratégie adjuvante en fonction de l'âge des patientes
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Grade	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
1	189,8 (19,6) *	179 (23,1)	148 (NA)
2	194,1 (26,3)	184,8 (19,8)	194 (25,9)
3	194,7 (24,5)	191 (22,6)	194,4 (22,5)
p	0,73	0,21	0,15

Tableau A7 : délai entre diagnostic et chirurgie en stratégie adjuvante en fonction du grade tumoral
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Stade T	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
T1	204,2 (21,6) *	199,5 (20,1)	193,7 (23,5)
T2	194,1 (25,9)	189,4 (21,2)	193 (24)
T3	192,9 (24,1)	188,2 (25,1)	196,1 (23,5)
p	0,29	0,063	0,68

Tableau A8 : délai entre diagnostic et chirurgie en stratégie adjuvante en fonction du stade tumoral
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Stade N	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
N0	190,5 (25,1) *	188,5 (24,3)	197,7 (23,8)
N1	197 (25,5)	191,4 (20,9)	191,7 (23,5)
N2-N3	192 (20,7)	189,9 (18)	185,1 (23,2)
p	0,045	0,56	0,075

Tableau A9 : délai entre diagnostic et chirurgie en stratégie adjuvante en fonction du statut ganglionnaire
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

Année	Luminal	Triple négatif	HER2-positif
2005	193,4 (22,3) *	188,3 (27,6)	184,1 (24)
2006	190,2 (27,8)	186,6 (27)	196,8 (26,4)
2007	195,2 (24,8)	188,1 (20,1)	198,3 (21,1)
2008	194,5 (23,8)	185 (22,5)	189,8 (20,6)
2009	197,5 (23,4)	194,4 (20,9)	199,3 (24,9)
2010	195,6 (30)	194,2 (19,2)	198,6 (18,8)
2011	181,9 (20,2)	193 (17,8)	178,9 (26,1)
2012	NaN (NA)	194,8 (15)	NaN (NA)
p	0,58	0,33	0,0032

Tableau A10 : délai entre diagnostic et chirurgie en stratégie adjuvante en fonction de l'année de prise en charge
résultats exprimés : moyenne (+/- déviation standard)

RESUME

INTRODUCTION

La prise en compte des délais de prise en charge en cancérologie est un critère de qualité. Nous ne connaissons pas leur impact sur la survie des patientes dans le cancer du sein et il existe peu de recommandations dans le cadre de tumeur opérable et nécessitant de la chimiothérapie et aucun selon le sous-type histologique. Ce travail visait à étudier les facteurs agissant sur les délais de prise en charge, et l'impact de ces délais sur la survie globale et sans récurrence.

MATERIEL ET METHODE

Cette étude unicentrique a évalué les délais et les survies de 5 829 patientes prises en charge à l'Institut Curie entre 2005 et 2012 pour des tumeurs du sein infiltrantes T1-3NxM0 traitées par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Nous avons évalué les délais selon la stratégie thérapeutique initiale (adjuvante ou néoadjuvante), les caractéristiques cliniques et histologiques qui pouvaient les modifier, avec une analyse multivariée. L'impact sur la survie a été évalué par des modèles de Cox. Enfin, des seuils à ne pas dépasser ont été recherchés. L'étude a été effectuée de façon différente dans chaque sous type histologie : luminal, triple-négatif et HER2-positif.

RESULTATS

Les délais étaient différents en fonction des paramètres cliniques des patientes : les patientes de moins de 40 ans et ayant des tumeurs aux caractéristiques agressives avaient des délais raccourcis (Tumeurs triple-négatives, grade élevé, stade T, stade N). Les délais ont évolué entre 2005 et 2012 et ont principalement augmenté sauf le délai entre la chirurgie et la radiothérapie qui lui a été raccourci sans impact sur la survie.

Il semblait falloir hâter les prises en charge en cas de tumeur triple négative (délai diagnostic/chimiothérapie néoadjuvante, chimiothérapie néoadjuvante/chirurgie et chirurgie chimiothérapie adjuvante) mais ne pas précipiter la prise en charge des tumeurs HER2-positives (diagnostic/chimiothérapie néoadjuvante ou diagnostic/chirurgie). Le délai de recours à la chirurgie influait sur la survie et devait être réduit pour les tumeurs lumineuses.

CONCLUSION

Il est nécessaire de réaliser des recommandations par sous-type histologique car l'impact des délais sur la survie diffère. Des délais courts ne sont pas forcément associés à de meilleures survies.