



HAL
open science

**Impact du genre sur la survie des patients traités pour
cancer du sein invasif: une étude de cohorte
rétrospective menée au centre de lutte contre le cancer
Henri Becquerel**

Louise Kieken

► **To cite this version:**

Louise Kieken. Impact du genre sur la survie des patients traités pour cancer du sein invasif: une étude de cohorte rétrospective menée au centre de lutte contre le cancer Henri Becquerel. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03516609

HAL Id: dumas-03516609

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03516609v1>

Submitted on 7 Jan 2022

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.

UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE

ANNÉE 2021

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN
MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Louise KIEKEN

Née le 16 MAI 1991 à ARGENTEUIL

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 OCTOBRE 2021

**IMPACT DU GENRE SUR LA SURVIE DES PATIENTS TRAITÉS POUR UN
CANCER DU SEIN INVASIF : UNE ÉTUDE DE COHORTE
RETROSPECTIVE MENÉE AU CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER
HENRI BECQUEREL**

PRÉSIDENTE DU JURY : Professeure Véronique MERLE

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Thomas VERMEULIN

MEMBRES DU JURY : Professeur Jacques BENICHOU

Docteur Emmanuel DE GOURNAY

Professeur Frédéric DI FIORE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive

Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie

Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in improbations.

Table des Matières :

1. Introduction.....	12
1.1. Epidémiologie chez la femme.....	13
1.2. Epidémiologie chez l'homme.....	14
1.3. Différences cliniques.....	15
1.4. Différences histologiques.....	15
1.5. Différences moléculaires.....	16
1.6. Base de données : l'Enquête Permanente Cancer.....	16
1.7. Objectif principal.....	16
1.8. Objectifs secondaires.....	17
2. Méthodologie.....	17
2.1. Population.....	17
2.1.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	17
2.1.2. Critères d'inclusion.....	18
2.1.3. Critères de non-inclusion.....	18
2.1.4. Appariement hommes femmes.....	18
2.1.5. Échantillon de l'étude.....	19
2.2. Méthodologie Statistique.....	19
2.2.1. Pour l'objectif principal.....	19
2.2.2. Pour les objectifs secondaires.....	19
2.3. Data management.....	20
2.3.1. Imputation des données manquantes.....	20
2.3.2. Gestion des variables.....	21
2.3.2.1. Recodage des variables catégorielles.....	21
2.3.2.2. Création de la variable Caractère invasif de la tumeur.....	21
2.3.3. Récupération des dates de décès des patient(e)s.....	21
3. Résultats.....	22
3.1. Analyses descriptives.....	22
3.1.1. Tableau des moyennes des dates et des âges.....	22
3.1.2. Tableau des variables catégorielles selon le sexe.....	23
3.2. Objectif principal : différence de survie brute à 10 ans selon le sexe.....	31
3.2.1. Courbe de Kaplan-Meier de survie à 10 ans selon le sexe.....	31
3.3. Objectif secondaire : différence d'excès de mortalité à 10 ans.....	32
3.3.1. Survie Observée et Attendue.....	32
3.3.1.1. Survie Attendue.....	32

3.3.2.	Survie Observée	32
3.3.3.	Différence de survie entre hommes et femmes.....	32
3.4.	Objectif secondaire : stade TNM au diagnostique	33
4.	Discussion	34
4.1.	Impact du genre sur la survie brute à 10 ans.....	34
4.2.	Impact du genre sur l'excès de mortalité.....	35
4.3.	Impact du genre sur le stade au diagnostic	36
4.4.	Validité interne de l'étude	37
5.	Conclusion	38
6.	Références	39

1. Introduction

Actuellement le cancer du sein chez la femme est une pathologie fréquente et bien connue et étudiée dans les pays développés où des stratégies de dépistage de masse ont été mises en place au cours des deux dernières décennies. Elle est parfois assimilée à une maladie chronique car sa survie est prolongée par rapport à d'autres cancers, et il est de ce fait plus pertinent d'étudier la survie des patientes à 10 ou 15 ans de leur diagnostic et non avant. Le risque de récurrence n'est pas nul mais l'évolution est longue et la détection plus précoce en grande partie grâce à l'arrivée du dépistage de ce cancer dans de nombreux pays. En France il est recommandé par la Haute Autorité de santé (HAS) depuis 2004, permettant ainsi de diagnostiquer plus tôt les tumeurs invasives du sein chez les femmes dès l'âge de 50 ans jusque 74 ans. La méthode employée pour cela repose sur la technique de la mammographie en l'absence d'antécédents familiaux connus impliquant une détection plus adaptée.

Qu'en est-il du cancer du sein chez l'homme ?

Il s'agit d'une maladie rare et assez méconnue aussi bien des patients que d'une partie des professionnels de santé. Le cancer du sein masculin présente aussi bien des similitudes que des différences avec son homologue féminin. Pourtant les thérapeutiques employées chez les patients hommes se calquent sur celles prescrites chez les femmes par manque de données disponibles chez l'homme notamment. De plus, la littérature scientifique ne répond pas actuellement à toutes les questions posées par le cancer du sein masculin et ses spécificités car il est très rare. La prise en charge des patients souffre donc du manque de connaissances ; et des essais thérapeutiques seraient nécessaires pour l'améliorer et l'adapter.

Ce travail porte sur l'impact du genre sur la survie des patients et patientes atteint(e)s d'un cancer du sein invasif. Ainsi, la survie brute, c'est-à-dire la survie ne distinguant pas les décès par cancer des décès par d'autres maladies a été analysée. La survie attendue qui porte sur la survie des patients et des patientes pour une classe d'âge et une année donnée en population générale a été calculée et les excès de mortalité chez les hommes et les femmes également. Et enfin, nous avons analysé les facteurs pronostiques chez l'homme et plus particulièrement le stade au diagnostic qui apparaît comme étant majeur dans la survie du cancer du sein masculin selon la littérature.

Nous avons donc étudié la survie brute à 10 ans ainsi que la survie attendue à 10 ans et la différence d'excès de mortalité entre hommes et femmes au sein d'une cohorte de 141 hommes et 419 femmes à partir des données médicales de l'Enquête Permanente Cancer (EPC), registre tenu au sein du Département d'Information Médicale (DIM) du Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel depuis 1970.

L'objectif primaire de ce travail était de déterminer si la survie brute des patients de sexe masculin de notre cohorte était dégradée par rapport à celles des patientes de la cohorte comme il apparaît dans la littérature et d'expliquer cet écart notamment en analysant le stade au diagnostic. Différentes hypothèses plus ou moins opposées entre elles ont été avancées dans de précédentes études pour expliquer cet écart de survie ; et les facteurs explicatifs de la survie dégradée chez l'homme restent débattus dans la littérature. Il semblait donc légitime et intéressant d'exploiter les données en notre possession sur le sujet afin de l'étayer de nos résultats.

1.1. Epidémiologie chez la femme

En France notamment, ce cancer constitue le plus important en termes de cas incidents avec 58 459 cas estimés en 2018, devant le cancer colorectal (20 120 cas en 2018) et devant le cancer du poumon (15 132 cas en 2018). Le cancer du sein était la première cause de décès estimés par cancer chez les femmes françaises en 2018 avec 12 146 décès même si on a pu noter une diminution de cette mortalité entre 1990 et 2018 (-1,3 % par an) qui reste constante. Sur la période de 2005 à 2010 on retrouve une survie nette à 5 ans de 88 %. A 10 ans, la survie nette est de 78% tous âges confondus sur la période 1989-2010 et se maintient à 86-82 % entre 45 et 75 ans, elle est dégradée avant 45 ans et après 75 ans. On constate donc que l'excès de mortalité dû aux cancers du sein est faible (< 5 %) mais variable selon l'âge. L'amélioration de la survie au cours du temps peut être attribuée essentiellement à une plus grande précocité du diagnostic avec l'arrivée du dépistage en 2004 et à l'efficacité des traitements (1).

Les facteurs de risques sont connus, il s'agit de l'âge (à partir de 50 ans), des antécédents médicaux personnels ou familiaux de cancer du sein de l'ovaire ou de l'endomètre, l'existence de mutations BRCA1 ou BRCA2, certains traitements de la ménopause (traitement hormonal substitutif), des antécédents d'irradiation, les consommations d'alcool et/ou de tabac, le surpoids et le manque d'activité physique. Des facteurs

endogènes protecteurs tels qu'un âge jeune au premier enfant, des ménarches plus tardives ou une ménopause précoce sont également identifiés (1).

1.2. Epidémiologie chez l'homme

Cependant, le cancer du sein peut également toucher les hommes, mais beaucoup plus rarement car il représente en effet 0,6 % des néoplasies mammaires et plus globalement, 1% de tous les cancers masculins (2) (3) (4) (5). Des chiffres précis d'incidence et de mortalité en population générale sont difficiles à retrouver dans la littérature scientifique. Il existe essentiellement des études rétrospectives de cas avec de faibles effectifs et ne prenant donc pas toujours en compte les évolutions thérapeutiques. Des études présentant de plus larges cohortes ont pu être menées aux Etats Unis en s'appuyant sur le programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and Results programm), il s'agit d'un programme national collectant les données d'incidence des cancers à partir des registres des cancers américains (6). Par ailleurs, un résultat intéressant a été rapporté par Giordano and al en 2004, concernant une augmentation de l'incidence du cancer du sein masculin entre 1973 et 1998 aux Etats Unis passant de 0,86 pour 100 000 à 1,08 pour 100 000 mais malheureusement aucune cause n'a été identifiée (7).

Par ailleurs, certains facteurs de risque de cancer du sein chez l'homme ont été mis en évidence, certains sont plus discutés que d'autres et d'autres sont communs au cancer du sein chez la femme. Concernant les patients de sexe masculin, l'âge médian au diagnostic est de 64 ans, il est généralement supérieur à 60 ans donc retardé par rapport à la femme (premier pic d'incidence du cancer du sein à 45 ans). Ensuite sur le plan génétique, on retrouve plus souvent une mutation BRCA2 chez les hommes par rapport aux femmes ; le syndrome de Klinefelter est aussi considéré comme un facteur de risque chez les hommes. Et comme chez la femme, des antécédents familiaux de cancer du sein (chez des hommes ou bien des femmes) et des antécédents d'irradiation sont aussi des facteurs de risque. Des facteurs endocriniens et liés à un état d'hyper œstrogénie sont aussi reconnus : la prise d'œstrogènes exogènes dans le cadre de transformations vers le genre féminin par exemple. De même, une dysfonction hépatique de type cirrhotique est également suspectée car favorisant un déséquilibre entre androgènes et œstrogènes. La gynécomastie a été évoquée mais reste non consensuelle. Il en va de même pour les

anomalies testiculaires telles que la cryptorchidie ou un état de post-orchidectomie, l'obésité et la consommation d'alcool, qui sont encore débattus. Enfin, une exposition professionnelle de l'ordre de celles concernant un travail dans une aciérie ou des hauts fourneaux ou des vapeurs d'essence et gaz d'échappement, pourrait influencer la survenue d'un cancer du sein chez les hommes (8).

1.3. Différences cliniques

L'âge au diagnostic est plus tardif chez l'homme avec un pic d'incidence unique à un âge médian de 64 ans alors que chez la femme sont décrits 3 pics d'incidence dont le premier se situe à 45 ans.

La forme clinique typique généralement retrouvée dans le cancer du sein masculin est une masse indolore avec une atteinte du mamelon précoce, on parle de nodule rétro aréolaire (5). La palpation à l'examen clinique permet de le détecter. Des anomalies cutanées peuvent être associées comme chez la femme (rétraction mamelonnaire, peau d'orange...). Comme les professionnels de santé et les patients sont moins avertis et qu'il n'existe pas de dépistage chez l'homme du fait de la rareté de ce cancer, l'envahissement ganglionnaire apparaît plus fréquent au diagnostic que chez la femme (5) Le diagnostic est en général fait à des stades plus avancés, et la taille tumorale est souvent supérieure aux tumeurs retrouvées chez les femmes (8) .

1.4. Différences histologiques

Dans le cancer du sein masculin, la forme histologique prédominante reste la forme intra-canaulaire comme chez la femme à plus de 90%. En revanche, parmi les tumeurs masculines, les formes lobulaires sont plus rares alors qu'il s'agit de la deuxième forme la plus fréquente chez les patientes. Et à l'inverse, les formes papillaires sont plus fréquentes chez les hommes et arrivent en second après les formes intra canaux (7) . Quant aux carcinomes in situ, ils représentent globalement 10 % des tumeurs mammaires chez l'homme (8).

1.5. Différences moléculaires

Sur le plan moléculaire, la positivité aux récepteurs à l'œstrogène est présente dans 90% des cas de cancers du sein masculin, et avec 92 à 96% de positivité aux récepteurs à la progestérone notamment. Le statut hormonal positif (RH positif) est donc plus répandu chez l'homme que chez la femme. Concernant le statut HER2, il s'agit d'un marqueur relativement récent et moins étudié pour le moment par manque de données disponibles.

Sur le plan génétique, la mutation BRCA2 apparaît plus fréquente chez les hommes par rapport aux femmes (8).

1.6. Base de données : l'Enquête Permanente Cancer

L'Enquête Permanente Cancer ou EPC est un registre hospitalier que tenaient tous les Centre de Lutte Contre le Cancer français ou CLCC initialement ; dont le CLCC Henri Becquerel de Rouen ou CHB. Elle continue d'être implémentée actuellement au sein du Département d'Information Médicale du CLCC Henri Becquerel.

Y sont répertoriés entre autres des données cliniques portant sur tous les types de cancers pris en charge au centre Henri Becquerel dont les néoplasies mammaires. Les premières données furent recueillies dans les années 70 à partir des dossiers médicaux des patientes. L'EPC fut marquée par l'évolution des stratégies diagnostiques et thérapeutiques au cours du temps. Ces données correspondent à celles contenues dans les dossiers médicaux des patient(e)s suivi(e)s au Centre et pour le cancer du sein notamment : le statut vital des patients et patientes, le stade au diagnostic, le type histologique, le grade histopronostique, la latéralité, la présence ou non d'une poussée évolutive, la positivité aux récepteurs hormonaux et le statut HER2 ou encore le site du prélèvement visant à déterminer le statut hormonal. Nous avons recueilli toutes ces variables pour notre étude.

1.7. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence l'existence d'une différence de survie brute à 10 ans après le diagnostic de tumeur invasive du sein, entre des

hommes et des femmes, pris en charge au Centre Henri Becquerel (CHB) entre le 1er janvier 1970 et le 1er mars 2021.

1.8. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

1) De mettre en évidence l'existence d'une différence d'excès de mortalité à 10 ans après le diagnostic de tumeur invasive du sein, entre des hommes et des femmes, pris en charge au Centre Henri Becquerel (CHB) entre le 1er janvier 1970 et le 1er mars 2021.

2) Au moment du diagnostic de tumeur du sein invasive, de mettre en évidence l'existence d'une différence de stade TNM entre les hommes et les femmes.

2. Méthodologie

2.1. Population

2.1.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Selon l'étude : Baojiang L, Male breast cancer : A retrospective study comparing survival with female breast cancer. *Oncology Letters*. 1 oct 2012 ;4(4) : 642-6. (9)

Survie globale à 10 ans :

Hommes : 43.0%.

Femmes : 63.2%.

Nombre d'hommes	Nombre de femmes	Total
101	303	404

Tableau 1. Nombre de Sujets Nécessaires (Survie globale à 10 ans), avec un risque $\alpha=5\%$,

un risque $\beta=10\%$, les pourcentages de survie à 10 ans de l'étude de Baojiang ainsi qu'un appariement de 3 femmes pour 1 homme.

Pour montrer l'existence d'une différence de survie à 10 ans entre les hommes et les femmes de même nature que dans l'étude de Baojiang, avec un appariement de 3 femmes pour 1 homme, il est nécessaire d'inclure au minimum 101 hommes et 303

femmes soit un Nombre de Sujets Nécessaires (NSN) de 404 patient(e)s. Nous avons pris un risque alpha de 5% (risque de montrer l'existence d'une différence de survie à 10 ans entre les hommes et les femmes atteints d'une tumeur du sein invasive alors que cette différence n'existe pas), un risque beta de 10% (risque de montrer à tort l'absence de différence de survie à 10 ans entre les hommes et les femmes alors que cette différence existe), ainsi qu'une majoration de 20% pour anticiper la présence de données inexploitable ainsi que l'exclusion des patients pour refus de participation.

Avec les mêmes paramètres (risque alpha=5%, risque beta=10% et avec un appariement de 1 homme pour 3 femmes), le NSN est de 387 (97 hommes et 290 femmes)

2.1.2. Critères d'inclusion

Patients hommes et femmes, âgé(e)s de 18 ans et plus, pris(e)s en charge pour une tumeur invasive du sein au CHB entre le 01/01/1970 et le 01/03/2021. On se base sur le code 174 * de la CIM9 et le code C50* de la CIM10 qui déterminent la localisation de la lésion.

On se base également sur le code morphologique des tumeurs de la CIM pour l'oncologie ou CIM-O (3ème édition) pour inclure les patient(e)s dont ce code se termine par 3 (tumeurs malignes de nature primitive établie ou supposée) pour le caractère invasif de la lésion (10)

2.1.3. Critères de non-inclusion

- Refus de participation à l'étude.
- Carcinomes in situ.
- Tumeurs bénignes du sein.
- Autres types histologiques à caractère invasif et de localisation mammaire.

2.1.4. Appariement hommes femmes

Chaque homme sera apparié avec 3 femmes sur les critères suivants :

- Age au diagnostic.

- Dans le cas d'une prise en charge initiale en dehors du CHB : appariement sur l'âge et l'année de cette prise en charge.
- Appariement sur l'âge et l'année de première prise en charge au CHB
- Type de première prise en charge :
 - Antérieur au CHB et de même nature qu'au CHB.
 - Antérieur au CHB et de nature différente qu'au CHB.
 - Prise en charge initiale au CHB.

2.1.5. Échantillon de l'étude

141 hommes appariés avec 423 femmes atteints d'une tumeur maligne du sein ont été sélectionnés. Quatre patientes ont exprimé leur refus de participer à l'étude après l'appariement. In fine, 141 hommes et 419 femmes ont été inclus dans l'étude.

2.2. Méthodologie Statistique

2.2.1. Pour l'objectif principal

Le critère de jugement principal est le taux de survie brute à 10 ans.

Pour tester l'existence d'une différence de survie brute à 10 ans, entre les hommes et les femmes, on utilisera le test du logrank en tenant compte de l'appariement. On produira aussi les courbes de survies à 10 ans selon le sexe, en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

2.2.2. Pour les objectifs secondaires

1) Premier objectif secondaire : Mettre en évidence l'existence d'une différence d'excès de mortalité à 10 ans après le diagnostic de tumeur invasive du sein, entre les hommes et les femmes, pris en charge au Centre Henri Becquerel (CHB) entre le 1er janvier 1970 et le 1er mars 2021.

Le critère de jugement est l'excès de mortalité à 10 ans suivant le diagnostic de tumeur invasive du sein.

L'excès de mortalité à 10 ans sera calculé en retranchant, à la mortalité observée à 10 ans dans notre échantillon, la mortalité attendue à 10 ans de cet échantillon.

Pour un individu de notre échantillon, la mortalité attendue à 10 ans, correspond, en première approximation, à la mortalité à 10 ans qui s'appliquerait s'il n'avait pas eu de

tumeur invasive du sein. Cette mortalité attendue est calculée, à partir des données INSEE, en tenant compte de l'âge au diagnostic et de la date du diagnostic (11)

On calculera la différence d'excès de mortalité en soustrayant l'excès de mortalité des hommes à celui des femmes. Dans le cas d'un résultat ponctuel positif et d'une borne basse de l'intervalle de confiance à 95% positive, on conclura à un excès de mortalité supérieur chez les hommes que chez les femmes. Dans le cas d'un résultat ponctuel négatif et d'une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% négative, on conclura à un excès de mortalité supérieur chez les femmes que chez les hommes.

Pour obtenir l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'excès de mortalité à 10 ans entre les hommes et les femmes, on utilisera la méthode de rééchantillonnage par la technique du bootstrap, en tenant compte de l'appariement entre hommes et femmes.

2) Deuxième objectif secondaire : Au moment du diagnostic de tumeur du sein invasive, mettre en évidence l'existence d'une différence de stade TNM entre les hommes et les femmes.

Le critère de jugement du second objectif secondaire est le stade TNM rapporté chez les hommes et chez les femmes de l'étude, selon la version 8 de la classification AJCC des tumeurs du sein (12) . On précise que la version adaptée au cancer du sein féminin fait office de référence car inexistence d'une classification spécifiquement masculine.

Pour tester l'existence d'une différence de stade TNM, entre les hommes et les femmes, au moment du diagnostic, on utilisera soit :

Le test apparié de Mac-Neymar si les conditions de validité sont réunies.

Un modèle de régression logistique tenant compte de l'appariement, expliquant le stade TNM par le genre, si les conditions de validité sont réunies.

2.3. Data management

2.3.1. Imputation des données manquantes

La classification TNM a été recueillie sous deux modalités : « clinique » et « pathologique ». Nous avons fait le choix de fusionner ces deux classifications pour le

stade T et pour le stade N afin de pallier les données manquantes. Cela concerne 12 patients.

Nous avons décidé de faire cette approximation car la situation se rencontre pour peu de patients (seulement 12 patients). De plus, selon la classification AJCC (American Joint Commission Cancer), la variable « T » sert à la fois pour la modalité clinique et pour la modalité pathologique. Il semble donc justifié de les fusionner. Par ailleurs, le « N clinique » et le « N pathologique » sont proches également même si le « N pathologique » est, de fait, plus détaillé, et cela semble cohérent de fusionner ces deux modalités (12) .

2.3.2. Gestion des variables

2.3.2.1. Recodage des variables catégorielles

Certaines variables catégorielles de la base de données sont codées de manière numérique et nécessitent une conversion explicite sous forme de chaînes de caractères.

Il s'agit des variables suivantes :

- Prise en charge de la lésion antérieure au CHB. (L_DTRAITE)
- Côté de la lésion (BL_COTE)
- Stade M clinique (BL_M)
- Poussée évolutive (PEV),
- Grade histopronostique SBR (GRADING)

2.3.2.2. Création de la variable Caractère invasif de la tumeur

La variable « Caractère invasif de la tumeur » est déterminée à partir des codes morphologiques des tumeurs décrits dans la CIM pour l'oncologie ou CIM-O 3^{ème} édition. Les codes morphologiques dont le 5^{ème} chiffre est 3 correspondent à des tumeurs invasives (variable « Caractère invasif de la tumeur » = Oui).

2.3.3. Récupération des dates de décès des patient(e)s

Sur les 564 patients (initialement avant refus) de l'étude, 256 patients avaient une date de décès notifiée dans la base EPC. Nous avons donc vérifié les 308 patients sans date de décès à partir des données INSEE (site <https://deces.matchid.io/search?advanced=true>). Nous avons ainsi récupéré les dates de décès non présentes dans la base EPC pour 57 patient(e)s.

3. Résultats

3.1. Analyses descriptives

3.1.1. Tableau des moyennes des dates et des âges

Variables	Grp Hommes: Moyenne \pm eq (n=141)	Grp Hommes: Données manquantes	Grp Femmes: Moyenne \pm eq (n=419)	Grp Femmes: Données manquantes
Année de naissance	1933 \pm 16 ans	0 (0%)	1933 \pm 16 ans	0 (0%)
Année diagnostic initial	1999 \pm 12 ans	0 (0%)	1999 \pm 12 ans	0 (0%)
Age au diagnostic	65 \pm 12 ans	0 (0%)	65 \pm 12 ans	0 (0%)
Date dosage RE RP	2002-09-17 \pm 4118 jours	38 (27%)	2002-03-20 \pm 4114 jours	94 (22%)
Date dernière nouvelle au CHB	2012-08-16 \pm 4391 jours	49 (35%)	2012-10-05 \pm 2565 jours	119 (28%)
Date du décès	2004-06-25 \pm 3886 jours	34 (24%)	2005-06-21 \pm 3622 jours	172 (41%)
Age au décès	74 \pm 11 ans	46 (33%)	79 \pm 11 ans	208 (49%)
Age à la dernière visite	71 \pm 14 ans	49 (35%)	73 \pm 10 ans	119 (28%)

Tableau 2. Moyennes des moyennes des dates et des âges des hommes et des femmes

L'âge au diagnostic est l'âge soit lors d'une prise en charge antérieure au CHB, soit, en cas de prise en charge initiale au CHB, l'âge au moment de cette prise en charge. De même pour l'année de diagnostic.

L'appariement entre les hommes et les femmes tient compte entre autres de l'âge au diagnostic et de l'année de diagnostic. On note, sur le tableau 2, que pour les hommes et les femmes, ces deux variables ont une moyenne et un écart-type très proches. Cela montre la qualité de l'appariement effectué dans l'analyse.

3.1.2. Tableau des variables catégorielles selon le sexe

Variables	Catégorie(s)	Femme(s) N=419	Homme(s) N=141
Prise en charge (PEC) initiale de la tumeur au CHB (%)	Non et PEC différente du CHB	39 (9.3)	13 (9.2)
	Non et PEC similaire au CHB	98 (23.4)	33 (23.4)
	Oui	282 (67.3)	95 (67.4)
Côté de la lésion (%)	Droite	201 (48.0)	57 (40.4)
	Gauche	218 (52.0)	84 (59.6)
Code CIM localisation tumorale (%)	174*	181 (43.2)	60 (42.6)
	C50*	238 (56.8)	81 (57.4)
Stade T (%)	0	1 (0.2)	0 (0.0)
	1	22 (5.3)	11 (7.8)
	1A	10 (2.4)	1 (0.7)
	1B	42 (10.0)	4 (2.8)
	1C	95 (22.7)	31 (22.0)
	1MI	1 (0.2)	0 (0.0)
	2	157 (37.5)	53 (37.6)
	2A	1 (0.2)	0 (0.0)
	3	20 (4.8)	3 (2.1)
	4	1 (0.2)	0 (0.0)

Variables	Catégorie(s)	Femme(s) N=419	Homme(s) N=141
	4A	2 (0.5)	1 (0.7)
	4B	21 (5.0)	19 (13.5)
	4C	8 (1.9)	6 (4.3)
	4D	13 (3.1)	1 (0.7)
	X	1 (0.2)	1 (0.7)
	Données Manquantes	24 (5.7)	10 (7.1)
Stade N (%)	0	242 (57.8)	54 (38.3)
	0X	7 (1.7)	1 (0.7)
	1	39 (9.3)	17 (12.1)
	1A	32 (7.6)	21 (14.9)
	1B	12 (2.9)	7 (5.0)
	1B1	9 (2.1)	2 (1.4)
	1B2	3 (0.7)	1 (0.7)
	1B3	13 (3.1)	6 (4.3)
	1B4	3 (0.7)	1 (0.7)
	1MI	6 (1.4)	3 (2.1)
	1X	1 (0.2)	0 (0.0)
	2	12 (2.9)	3 (2.1)
	2A	6 (1.4)	5 (3.5)

Variables	Catégorie(s)	Femme(s) N=419	Homme(s) N=141
Stade M clinique avec la localisation de la métastase (%)	3	1 (0.2)	1 (0.7)
	3A	3 (0.7)	5 (3.5)
	3B	1 (0.2)	0 (0.0)
	X	5 (1.2)	4 (2.8)
	Données Manquantes	24 (5.7)	10 (7.1)
	Autre organe	0 (0.0)	1 (0.7)
	Ganglionnaire à distance	2 (0.5)	0 (0.0)
	Hépatique	5 (1.2)	0 (0.0)
	Multiplés	12 (2.9)	3 (2.1)
	Non précisé	0 (0.0)	1 (0.7)
	Osseuse	11 (2.6)	4 (2.8)
	Pas de métastase	353 (84.2)	119 (84.4)
	Pulmonaire	2 (0.5)	1 (0.7)
	Données Manquantes	34 (8.1)	12 (8.5)
	Poussée évolutive (%)	Aucune	364 (86.9)
Grade histo pronostique SBR (%)	Inflammation partielle du sein	2 (0.5)	1 (0.7)
	Mastite carcinomateuse	5 (1.2)	1 (0.7)
	Temps de doublement rapide	14 (3.3)	1 (0.7)
	Données Manquantes	34 (8.1)	10 (7.1)
	Bas grade (SBR 3 à 5)	71 (16.9)	17 (12.1)

Variables	Catégorie(s)	Femme(s) N=419	Homme(s) N=141
	Haut grade (SBR 8 à 9)	61 (14.6)	26 (18.4)
	Intermédiaire (SBR 6 à 7)	142 (33.9)	53 (37.6)
	Données Manquantes	145 (34.6)	45 (31.9)
HER2 (%)	0	56 (13.4)	17 (12.1)
	0+	1 (0.2)	0 (0.0)
	1	4 (1.0)	1 (0.7)
	1+	15 (3.6)	3 (2.1)
	2+0	10 (2.4)	4 (2.8)
	2+2	2 (0.5)	1 (0.7)
	2+2+	0 (0.0)	1 (0.7)
	3+	4 (1.0)	3 (2.1)
	Données Manquantes	327 (78.0)	111 (78.7)
Caractère invasif (Code CIM Oncologie morphologie des tumeurs) (%)	Oui	419 (100.0)	141 (100.0)
Origine prélèvement RE RP (%)	Ganglion	4 (1.0)	0 (0.0)
	Métastase	2 (0.5)	2 (1.4)
	Tumeur	318 (75.9)	100 (70.9)
	Données Manquantes	95 (22.7)	39 (27.7)
Récepteurs Hormonaux (%)	Non	56 (13.4)	7 (5.0)
	Oui	270 (64.4)	96 (68.1)
	Données Manquantes	93 (22.2)	38 (27.0)

Dans le tableau 3, on note que 67,3 % des femmes et 67,4% des hommes ont été pris en charge initialement au CHB pour leur cancer du sein invasif.

Parmi les hommes et les femmes avec prise en charge antérieure hors du CHB, 23,4 % des femmes et des hommes ont bénéficié d'une prise en charge similaire à celle au CHB. Parmi les hommes et les femmes avec prise en charge antérieure hors du CHB, 9,3 % des femmes et 9,2 % des hommes ont bénéficié d'une prise en charge différente de celle au CHB.

48 % des femmes et 40,4 % des hommes présentaient initialement une lésion cancéreuse au niveau du sein droit, tandis que 52 % des femmes et 59,6 % des hommes présentaient initialement une lésion cancéreuse au niveau du sein gauche.

Parmi les 419 femmes, 43,2 % présentaient une lésion tumorale mammaire codée 174* dans la CIM 9 et 56,8 % présentaient une lésion tumorale mammaire codée C50* dans la CIM 10.

Parmi les 141 hommes, 42,6 % présentaient une lésion tumorale mammaire codée 174* dans la CIM 9 et 57,4 % présentaient une lésion tumorale mammaire codée C50* dans la CIM 10.

Concernant la variable « Stade T », c'est la 8^{ème} édition de la classification AJCC qui a été utilisée ici. Elle est découpée en 15 catégories.

Pour cette variable, il existe une seule donnée manquante chez les femmes et également chez les hommes.

Concernant la variable « Stade N », c'est la 8^{ème} édition de la classification AJCC qui a été employée. Elle comprend 17 catégories.

Pour cette variable, il existe 37 données manquantes chez les femmes et 15 données manquantes chez les hommes.

Concernant la variable « Stade M clinique avec la localisation de la métastase » : la plupart des hommes et des femmes ne présentaient pas de métastases avec 84,2% d'absence de métastases chez les femmes et 84,4% d'absence de métastases chez les hommes. Autrement parmi les femmes, 0,5 % présentaient des métastases

ganglionnaires à distance ; 1,2 % présentaient des métastases hépatiques ; 2,9 % présentaient des métastases à localisation multiple ; 2,6 % présentaient des métastases osseuses et 0,5 % des métastases pulmonaires.

Parmi les hommes, 1 patient présentait des métastases dans un autre organe que ceux décrits ; 2,1% présentaient des métastases à localisation multiple ; 2,8 % présentaient des métastases osseuses et 0,7 % des métastases pulmonaires.

Il existe 34 données manquantes chez les femmes et 12 données manquantes chez les hommes.

Concernant la variable « Poussée évolutive » ou « PEV » : 86,9 % des femmes et 90,8% des hommes n'en ont présenté aucune.

3,3 % des femmes et 0,7% des hommes présentaient un « temps de doublement rapide », PEV de type 1, soit un doublement du volume tumoral en moins de 6 mois.

0,5 % des femmes et 0,7% des hommes présentaient une « inflammation partielle », PEV de type 2, soit une inflammation partielle du sein.

Et 1,2 % des femmes et 0,7 % des hommes présentaient une « mastite carcinomateuse », PEV de type 3, soit une inflammation totale du sein.

Pour cette variable, il existe 8,1% de données manquantes chez les femmes et 7,1% de données manquantes chez les hommes.

Concernant la variable « Grade histopronostique SBR » qui correspond au grade de Scarf Blood et Richardson :

16,9 % des femmes et 12,1 % des hommes présentaient un bas grade, soit un grade compris entre 3 et 5.

33,9 % des femmes et 37,6 % des hommes présentaient un grade intermédiaire, soit un grade compris entre 6 et 7.

14,6 % des femmes et 18,4 % des hommes présentaient un haut grade, soit un grade compris entre 7 et 9.

Pour cette variable, il existe 34,6% de données manquantes chez les femmes et 31,9% de données manquantes chez les hommes.

Les résultats concernant la variable HER2 ne peuvent être interprétés, car il existe trop de données manquantes, ce qui est lié à son apparition récente avec un dosage devenu

systematique depuis peu : 78 % de données manquent chez les femmes, et 78,7 % chez les hommes.

Concernant la variable « Origine du prélèvement RE RP », 75,9 % des femmes et 70,9 % des hommes présentaient un prélèvement biopsique en provenance de la tumeur même. Pour cette variable, il existe 22,7 % de données manquantes chez les femmes et 27,7 % données manquantes chez les hommes.

Concernant la variable « Récepteurs hormonaux » :

Ils sont disponibles pour 64,4 % des femmes et pour 68,1 % des hommes. Et ne le sont pas pour 13,4 % des femmes et 5 % des hommes. 1% des femmes ont bénéficié d'un prélèvement à partir d'un ganglion et 0,5% d'un prélèvement à partir d'une métastase. 1,4 % des hommes ont bénéficié d'un prélèvement à partir d'une métastase.

Il existe 22,2 % de données manquantes chez les femmes et 27% chez les hommes.

Les 419 femmes et les 141 hommes répondent tous au critère de tumeur invasive du sein selon la CIM-O 3ème édition.

La variable « Stade M clinique » sera par la suite transformée en variable binaire (présence de métastases : Oui/Non), la catégorie « Non précisé » sera considérée comme une donnée manquante.

Pour les variables « Stade T » et « Stade N » la classe X sera considéré comme une donnée manquante.

De manière à calculer le stade TNM, les stades T et N seront regroupés de la sorte :

Pour le stade T : de 0 à 4

Pour le stade N ; 0, 1, 1mi, 2, 3.

A partir des stades T, N et M, on calcule le stade TNM à partir de la classification TNM version 8. (Tableau 4)

Stade TNM	Stade T	Stade N	Stade M
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0 ou T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0 ou T1	N1	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
Stade IIB	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2 ou T3	N2	M0
Stade IIIA	T3	N1	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1 ou N2	M0
Stade IIIC	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 4. Méthode de calcul du stade TNM selon la version de la classification TNM version 8 AJCC.

On détermine également les stades TNM en 4 classes en regroupant les sous stades :

Le stade I regroupera le stade IA et le stade IB, le stade II regroupera le stade IIA et le stade IIB, le stade III regroupera le stade IIIA, le stade IIIB et le stade IIIC. Enfin le stade IV restera le stade IV.

3.2. Objectif principal : différence de survie brute à 10 ans selon le sexe

3.2.1. Courbe de Kaplan-Meier de survie à 10 ans selon le sexe

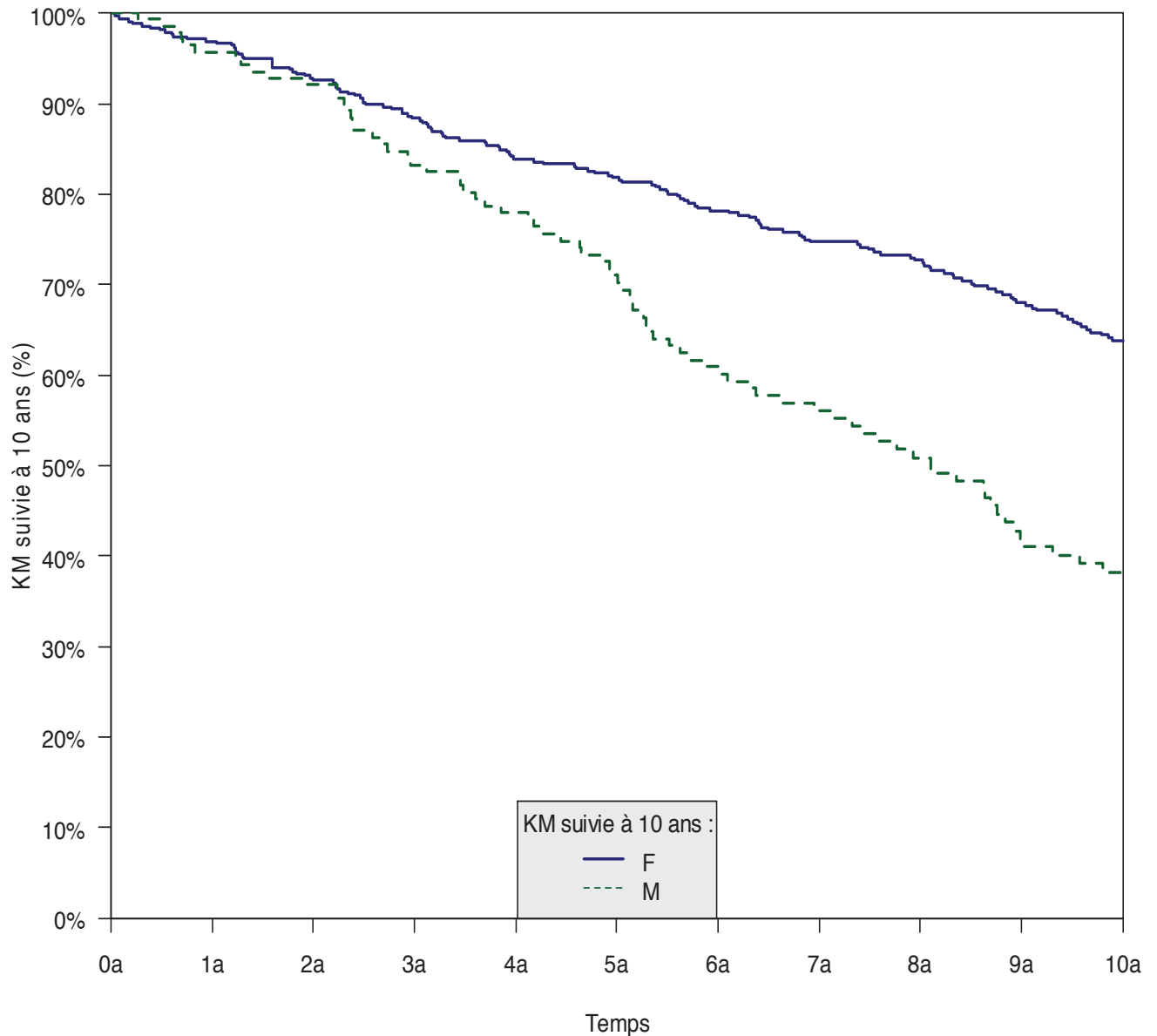


Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier Événements décès dans les 10 ans en fonction du genre

Le test du log-rank, tenant compte de l'appariement et comparant la survie brute à 10 ans entre les hommes et les femmes atteint(e)s de tumeur invasive du sein, donne pour résultat une p-value inférieure à 0.0001. Le test est significatif, on peut conclure à l'existence d'une différence de survie à 10 ans entre les hommes et les femmes atteints de tumeur invasive du sein, avec un risque alpha de 5% de conclure à tort à l'existence

de cette différence. Ces résultats correspondent aux survies observées à 10 ans dans notre échantillon (cf ci-dessous).

3.3. Objectif secondaire : différence d'excès de mortalité à 10 ans

3.3.1. Survie Observée et Attendue

Pour déterminer la survie attendue chez les femmes et chez les hommes, ont été utilisés les quotients de mortalité, soit la probabilité pour un individu à un âge donné de décéder l'année suivante. A partir des tables de coefficients de mortalité (INSEE), permettant de récupérer les probabilités de décès en population générale une année donnée à un âge donné, ont été déduites les probabilités de survie à 10 ans des patientes et des patients de notre étude. Cette probabilité de survie attendue à 10 ans nous permet d'obtenir la probabilité de décès attendue à 10 ans, soit la mortalité attendue à 10 ans.

3.3.1.1. Survie Attendue

La survie attendue à 10 ans pour les hommes de l'échantillon est de 69.04% [65.24% ; 72.62%] (Intervalle de confiance à 95%). La survie attendue à 10 ans pour les femmes de l'échantillon est de 80.07% [78.15% ; 81.95%] (IC à 95%). La survie attendue à 10 ans correspond à la survie dans le cas où le patient(e) n'aurait pas eu de tumeur de sein invasive.

3.3.2. Survie Observée

La survie observée à 10 ans pour les hommes de l'échantillon est de 38.24% [30.47% ; 48.01%] (IC à 95%). La survie observée à 10 ans pour les femmes de l'échantillon est de 63.52% [58.78% ; 68.63%] (IC à 95%).

3.3.3. Différence de survie entre hommes et femmes

La différence entre l'excès de mortalité chez les hommes et l'excès de mortalité chez les femmes, pour une durée de suivi de 10 ans est de 14.2% [5.9% ; 22.7%] (IC à 95%). Avec un risque de 5%, on peut conclure à l'existence d'une différence d'excès de mortalité entre les hommes et les femmes car l'intervalle de confiance à 95% ne contient pas 0.

3.4. Objectif secondaire : stade TNM au diagnostique

Variables	Catégorie(s)	Femme(s)	Homme(s)	p-value
n		419	141	
Stade TNM (%)	Stade IA	130 (31.0)	19 (13.5)	Réf
	Stade IB	5 (1.2)	2 (1.4)	0.459
	Stade IIA	113 (27.0)	44 (31.2)	<0.001
	Stade IIB	56 (13.4)	17 (12.1)	0.0501
	Stade IIIA	18 (4.3)	7 (5.0)	0.072
	Stade IIIB	23 (5.5)	18 (12.8)	<0.001
	Stade IIIC	4 (1.0)	6 (4.3)	0.002
	Stade IV	32 (7.6)	9 (6.4)	0.124
	Données Manquantes	38 (9.1)	19 (13.5)	
Stade TNM regroupé (%)	Stade I	135 (32.2)	21 (14.9)	Réf
	Stade II	169 (40.3)	61 (43.3)	<0.001
	Stade III	45 (10.7)	31 (22.0)	<0.001
	Stade IV	32 (7.6)	9 (6.4)	0.172
		Données Manquantes	38 (9.1)	19 (13.5)

Tableau 5. Contexte, Stade, marqueurs en fonction du sexe au moment du diagnostique

Pour obtenir les résultats ci-dessus, un modèle de régression logistique tenant compte de l'appariement et expliquant le stade TNM au diagnostic par le genre a été effectué.

L'interprétation de la comparaison du stade TNM entre les hommes et les femmes est délicate en raison des faibles effectifs dans chacun des stades TNM mais également du fait du nombre de catégories. Le regroupement en 4 classes du stade TNM (du stade I au stade IV) rend l'interprétation plus aisée. Pour le stade I, les femmes le présentent au diagnostic significativement plus que les hommes au moment de leur diagnostic. Pour le stade II, le pourcentage d'hommes (43.3%) est significativement supérieur à celui des femmes (40.3%). De même pour le stade III, le pourcentage d'hommes (22.0%) est significativement supérieur à celui des femmes (10.7%). Pour le stade IV, on ne peut conclure ni à l'existence ni à l'inexistence d'une différence entre les hommes et les femmes. L'interprétation des p-values est à prendre avec précaution car on n'a pas tenu compte de la multiplicité des tests.

4. Discussion

4.1. Impact du genre sur la survie brute à 10 ans

Ainsi, dans cette étude rétrospective, nous avons pu mettre en évidence une différence significative de survie brute à 10 ans entre les patients de sexe masculin et les patientes traité(e)s pour un cancer du sein invasif sur une période s'étendant de janvier 1970 à mars 2021. En effet, nous obtenons une survie brute dégradée chez les patients hommes. Cet écart est non négligeable car il est de 25,28 % à 10 ans avec chez les femmes une survie à 63,52% et chez les hommes, une survie à 38,24 %. On retrouve donc une différence proche de celle décrite dans l'étude de Baojiang and al (9) qui était de 20,2 % (survie brute à 10 ans chez les femmes de 63,2% et chez les hommes de 43 %), sur laquelle nous nous étions basés pour le calcul du nombre de sujets nécessaires à notre étude. Cela donne du poids à notre résultat principal. Ce résultat est concordant avec la littérature scientifique dans laquelle on retrouve des données de survie à 10 ans moins bonnes chez les hommes que chez les femmes (5) (9) (7). Par ailleurs, les études comparant la survie brute entre hommes et femmes traité(e)s pour un cancer du sein invasif ne sont pas très nombreuses. La principale étude française repose sur un travail similaire au notre qui a été mené par l'équipe de Marchal and al ; elle est ancienne et date de 2009 (5) . Dans cette étude la cohorte de patients de sexe masculin est moins importante que la notre (58 hommes), un appariement d'un par deux sur l'âge et l'année au diagnostic a aussi été réalisé entre les patients et les patientes. Un des résultats principaux portait sur la survie brute à 10 ans qui était dégradée chez les hommes à 33,9 % contre une survie brute à 52,1 % chez les femmes. Ces chiffres sont relativement proches des nôtres surtout pour les patients de sexe masculin. Avoir aussi été étudiée la survie spécifique des patient(e)s, soit la survie liée au cancer et non aux autres causes de décès, c'est-à-dire approximativement la survie si la seule cause de décès possible était le cancer. Cela avait permis de mettre en lumière une amélioration de cette survie spécifique chez les hommes par rapport à la survie brute avec des chiffres proches de ceux retrouvés chez les femmes de l'étude. Ainsi, Marchal and al mirent en évidence une survie spécifique à 10 ans de 55,1 % chez les hommes et de 61,2 % chez les femmes, suggérant un pronostic similaire chez les patients hommes à stade et âge égal par rapport aux patientes, et soulignant l'importance du stade au diagnostic en tant que facteur pronostique du cancer du sein masculin. Une des hypothèses

envisagées était que les comorbidités plus lourdes et le terrain plus fragile des patients de sexe masculin grevaient la survie brute chez les hommes.

4.2. Impact du genre sur l'excès de mortalité

Nous n'avons pas pu étudier la survie spécifique chez les patients et patientes de notre étude car nous ne disposons pas de leurs causes de décès mais seulement des dates de décès via la base INSEE (13).

En revanche, nous avons calculé et rapporté les survies attendues ainsi que la différence entre survie observée et attendue (excès de mortalité) dans notre échantillon chez les hommes et chez les femmes. Puis nous avons regardé l'écart existant entre cette différence chez les hommes et celle chez les femmes.

Cela nous conduit au second résultat de notre étude, à savoir qu'il existe une différence d'excès de mortalité de 14,2 % entre les femmes et les hommes et qu'il est supérieur chez les hommes. La survie attendue chez les hommes, soit celle en population générale pour un âge et une année donnée, est de 64,9 %, et chez les femmes de 80,7%. La survie observée dans notre échantillon est inférieure et de 38,2 % chez les hommes et de 63,52 % chez les femmes.

Avec ce calcul, il s'agissait de réaliser une approximation de la survie relative de nos patientes et patients, soit de leur probabilité d'être encore en vie à 10 ans de leur diagnostic de cancer du sein par rapport à la population générale pour une classe d'âge et une année donnée. On constate ici que la probabilité de survie chez les hommes de notre échantillon est significativement moins bonne qu'en population générale. Ce calcul de survie permet de s'intéresser à la surmortalité des patients et patientes de la cohorte. On peut interpréter ce résultat de telle sorte que l'excès de mortalité plus important chez les hommes s'explique en partie par des comorbidités plus importantes chez les hommes.

Se pose donc la question des raisons de ces écarts entre hommes et femmes de survie brute à 10 ans et de l'existence d'un excès de mortalité supérieur chez les hommes atteints d'un cancer du sein invasif.

4.3. Impact du genre sur le stade au diagnostic

Notre troisième résultat porte sur le stade TNM au diagnostic considéré comme un des facteurs pronostiques prépondérant chez les patients hommes présentant un cancer du sein invasif (7) (9) (5). Dans notre étude, nous avons utilisé le stade pronostique dit « anatomique » de l’AJCC 8ème édition mais avons dû rassembler les différents stades IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC et IV (tumeurs in situ exclues) en stade I, II, III et IV par manque d’effectifs pour effectuer notre analyse. En découle qu’au stade I les femmes apparaissent significativement deux fois plus nombreuses (32,2 %) que les hommes (14,9 %), pour le stade II, la répartition au sein de la cohorte est significativement proche entre hommes (43,3 %) et femmes (40,3 %) ; pour le stade III les hommes sont significativement deux fois plus nombreux à le présenter au diagnostic (22,2 %) que les femmes (10,7 %) et pour le stade IV il n’est pas possible de conclure puisque la p value n’est pas significative. Cela étant, on remarque que les femmes présentent un stade au diagnostic meilleur que les hommes de notre cohorte, et notamment concernant le stade I ; et que les hommes sont plus nombreux à présenter d’emblée un stade III donc un stade avancé par rapport aux femmes. Dans la littérature, le stade au diagnostic constitue un facteur pronostic majeur chez les patients de sexe masculin et il est plus péjoratif que chez les femmes. Ainsi, dans une étude menée par Giordano and al en 2004, avaient été analysé les survies brutes et relatives à 5 et à 10 ans entre hommes et femmes selon le stade au diagnostic dans une large cohorte. La survie brute à 5 ans était de 63 % chez les hommes, et la survie brute à 10 ans de 41 %. La survie à 5 ans chez les hommes était de 78 % pour un stade I, de 67 % pour le stade II, de 40 % pour le stade III et de 19 % pour le stade IV. La même analyse fut effectuée dans le groupe des femmes avec des survies brutes à 5 ans de 88 % pour le stade I, de 75 % pour le stade II, de 49 % pour le III et de 18 % pour le IV. Et plus intéressant encore, ces écarts disparurent en termes de survie relative par rapport à la population générale. La survie relative à 5 ans était bien meilleure chez les hommes et les femmes avec respectivement par stade des taux à 96 %, 84%, 52%, et 24%, 99%, 84%, 55%, et 18%.

Les auteurs expliquent cela par un âge plus avancé au diagnostic chez les hommes (âge médian au diagnostic de 64 ans) par rapport aux femmes ainsi que par une espérance de vie moindre chez les hommes en population générale. On peut faire l’analogie avec notre étude même si l’analyse a été faite à 10 ans et non à 5 ans, on remarque que la survie attendue est meilleure chez les hommes.

4.4. Validité interne de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites que nous allons détailler. Tout d'abord on prendra en compte l'existence d'un facteur temps puisque notre période de suivi est longue et s'étend du 1er janvier 1970 au 1er mars 2021. La durée importante de cette période constitue un de nos points forts puisque cela nous a permis de constituer une cohorte d'hommes de 141 patients atteints d'un cancer du sein en dépit d'une incidence très réduite en population générale.

Cependant, des évolutions thérapeutiques ont vu le jour durant cette période et notamment le dépistage de masse systematisé du cancer du sein chez la femme qui est apparu en 2004. Les pratiques et les prises en charge dans les deux sexes ont changé. C'est pour cette raison que nous avons réalisé un appariement sur l'âge et l'année au diagnostic des patients et patientes, afin de pallier à cela.

Des analyses en sous-groupes par périodes auraient pu être faites mais ce ne fut pas possible à cause du manque de puissance induit.

Par ailleurs, le statut hormonal des patients et des patientes ne fut pas particulièrement analysé car le nombre de données était insuffisant, puisque sa détermination chez les patientes débuta dans les années 1990. On constate néanmoins chez les hommes une positivité proche de celle observée chez les femmes de l'échantillon, ce qui va dans le sens d'une forte positivité aux récepteurs hormonaux dans les cancers du sein masculins comme il est décrit dans la plupart des études (14) (15) (7) . De même, le statut HER2 est trop récent et il n'est recherché en routine chez les patientes que depuis les années 2000. C'est aussi le cas dans la littérature du fait du caractère rétrospectif des études disponibles.

Concernant notre objectif secondaire à propos de la différence d'excès de mortalité entre les hommes et les femmes, l'on doit garder à l'esprit que la survie attendue basée sur la survie en population générale peut également comprendre des décès par cancer du sein et nous ne pouvons pas écarter ce biais.

5. Conclusion

Le travail effectué dans cette étude conduit à des résultats comparables à ceux retrouvés dans la littérature scientifique. En effet, la survie brute à 10 ans est dégradée chez les hommes atteints d'une tumeur invasive du sein par rapport aux femmes atteintes également d'un cancer du sein.

De plus, nous avons mis en évidence un excès de mortalité supérieure chez les patients hommes de notre étude par rapport aux patientes. Et nous avons mis en évidence le fait que les femmes présentent plus souvent un stade précoce au diagnostic comparé aux hommes.

On trouve dans la littérature différentes hypothèses pour expliquer l'écart de survie brute entre les hommes et les femmes atteint(e)s d'un cancer du sein invasif.

Ainsi selon certains auteurs, la survie brute serait impactée par les comorbidités plus nombreuses et un terrain plus défavorable chez les patients de sexe masculin. Également, l'âge avancé au diagnostic chez les hommes contribuerait à un pronostic plus péjoratif que chez les femmes et à la dégradation de la survie brute. La découverte du diagnostic à un stade avancé plus grave et le retard de prise en charge expliqueraient aussi la survie dégradée chez les hommes.

D'autre part, des facteurs dits « intrinsèques », reposant sur le statut hormonal et/ ou le statut HER2 et liés à l'agressivité même des tumeurs du sein masculines, sont responsables de la survie moins bonne chez les hommes selon certains auteurs. Et ils auraient donc un impact sur la survie dite spécifique, ainsi par des méthodes d'ajustement sur le statut RH et le statut HER2, ces auteurs ont mis en évidence des survies spécifiques proches chez les hommes et les femmes atteint(e)s d'une néoplasie mammaire invasive. S'affrontent ainsi deux camps dont l'un met en avant le stade au diagnostic comme facteur pronostic majeur du cancer du sein chez les hommes tandis que l'autre considère les caractéristiques biologiques et moléculaires des tumeurs du sein masculines comme responsables d'une moins bonne survie chez eux. Si le pronostic chez les hommes tient aux caractéristiques moléculaires de leurs tumeurs alors une adaptation des traitements prenant en compte cela serait souhaitable. En effet, le traitement chez les hommes a été décidé à partir des résultats obtenus chez les femmes ménopausées notamment puisque l'hormonothérapie adjuvante par Tamoxifène est privilégiée jusqu' alors. Cela apparaît injustifié pour certains auteurs qui remettent en cause son efficacité.

Et si l'hypothèse d'un pronostic dégradé chez les hommes est dépendante du stade à leur diagnostic. Alors un dépistage plus précoce semblerait nécessaire or on se heurte à une incidence réduite et plus largement à une politique de santé publique qui serait compliquée à mettre en place.

Mais par ailleurs, physiologiquement est décrit un état d'hyperoestrogénie particulier chez les hommes atteints d'un cancer du sein avec une prévalence plus importante du cancer de la prostate, qui lui fait l'objet d'un dépistage, ce qui pourrait amener à suggérer de dépister ces deux cancers de manière « couplée ».

Avec ces différents éléments l'objectif reste d'améliorer la prise en charge chez l'homme en prenant en compte ses spécificités.

De nouvelles études seront nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la survie dans le cancer du sein chez les hommes afin d'adapter les thérapeutiques et de faire progresser la survie des patients..

6. Références

1. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*. oct 2019;48(10):1076-84.
2. Oger A-S, Boukerrou M, Cutuli B, Campion L, Rousseau E, Bussièrès E, et al. Le cancer du sein chez l'homme : approche épidémiologique, diagnostique, et thérapeutique : étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. avr 2015;43(4):290-6.
3. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh A-R, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: A comparative analysis. *Cancer*. 15 avr 2007;109(8):1471-7.
4. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph K-A, Ditkoff B-A, et al. Men With Breast Cancer Have Better Disease-Specific Survival Than Women. *Arch Surg*. 1 oct 2004;139(10):1079.
5. Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men With Breast Cancer Have Same Disease-Specific and Event-Free Survival as Women. *Ann Surg Oncol*. 1 avr 2009;16(4):972-8.
6. SEER Incidence Data [Internet]. SEER. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/data/>
7. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer*. 1 juill 2004;101(1):51-7.
8. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *The Lancet*. 18 févr 2006;367(9510):595-604.
9. Baojiang L, Tingting L, Gang L, Li Z. Male breast cancer: A retrospective study comparing survival with female breast cancer. *Oncology Letters*. oct 2012;4(4):642-6.
10. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, et al. Classification internationale des maladies pour l'oncologie / Rédacteurs, April Fritz ... [et al]. International classification of diseases for oncology [Internet]. 3rd ed. 2008 [cité 8 oct 2021]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43859>
11. Évolution de la population – Bilan démographique 2020 | Insee [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007690?sommaire=5007726>
12. AJCC - Updated Breast Chapter for 8th Edition [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Breast-Cancer-Staging.aspx>
13. matchID - Moteur de recherche des personnes décédées [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://deces.matchid.io/search?advanced=true>
14. Borgen PI, Senie RT, McKinnon WMP, Rosen PP. Carcinoma of the male breast: Analysis of prognosis compared with matched female patients. :4.

15. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. 2016;6.

Résumé :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective comportant 141 patients de sexe masculin et 419 patientes suivi(e)s au CLCC Henri Becquerel pour un cancer du sein invasif entre mars 1970 et janvier 2021.

Nous avons étudié la survie brute à 10 ans entre les hommes et les femmes à partir de leur diagnostic de cancer du sein. L'intérêt de ce travail réside dans la rareté du cancer du sein chez les hommes ; en effet il concerne moins de 1% de tous les cancers du sein, et notre longue période d'étude a permis de constituer une cohorte masculine importante. Nous avons également analysé le stade au diagnostic d'une part chez les hommes de l'étude et d'autre part chez les femmes de l'étude et il apparaît plus péjoratif chez les hommes. Ce résultat est concordant avec certaines études déjà menées. La finalité de ce travail est d'expliquer les différences de survie dans le cancer du sein en fonction du genre avec un résultat moins bon chez les hommes.

Mots clés :

CANCER – SEIN – FEMININ – MASCULIN – SURVIE – RETROSPECTIF -
PRONOSTIC