HAL
open science

Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein

Julie Brevet Brevet Gentil

To cite this version:

Julie Brevet Brevet Gentil. Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2012. Français. NNT : 2012DIJOMU04 . tel-00959607

HAL Id: tel-00959607

https://theses.hal.science/tel-00959607

Submitted on 14 Mar 2014

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.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

FACULTE DE MEDECINE

Ecole Doctorale Environnements – Santé – STIC n°490

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Bourgogne

Discipline : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement par

Julie Brevet épouse Gentil

Le 18 décembre 2012

Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein

Jury :

Monsieur le Professeur Franck Chauvin — Rapporteurs
Monsieur le Professeur Guy Launoy

Monsieur le Professeur Philippe Amiel
Monsieur le Professeur Maurice Giroud — Examinateurs
Madame le Professeur Mariette Mercier

Directeur de thèse : Dr Patrick Arveux

Remerciements

Mes remerciements vont au Professeur Guy Launoy de l'unité « Cancers & Préventions » à l'Université de Basse-Normandie, et au Professeur Franck Chauvin de l'Institut de cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse et d'en être les rapporteurs auprès de l'Université.

Je remercie le Professeur Mariette Mercier, de l'Université de Franche-Comté, le Professeur Philippe Amiel de l'Institut Gustave Roussy et le Professeur Maurice Giroud de l'Université de Bourgogne, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci au Docteur Patrick Arveux, pour m'avoir accueillie et offert un poste au Département d'Information Médicale et au Registre des Cancers du Sein de Côte d'Or, pour m'avoir encadrée et conseillée depuis ce jour, pour sa confiance au quotidien, qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes collègues et amis, avec lesquels je suis heureuse de travailler et qui m'enrichissent plus chaque jour professionnellement et humainement : toute l'équipe du Département d'Information Médicale du Centre Georges-François Leclerc et du Registre des cancers du Sein de Côte d'Or.

A tous mes collègues et collaborateurs d'autres équipes et d'autres établissements. Des remerciements particuliers à Olivier Dejardin, qui m'a initiée aux modèles multiniveaux et m'a aidée très patiemment à les mettre en application dans mes travaux. Je lui souhaite de poursuivre

son bon rétablissement et de vivre beaucoup de bonheur en famille, en espérant bientôt retravailler ensemble.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de ce travail et que je ne saurais oublier.

A ma famille, à mes amis, à tous ceux qui sont chers à mon cœur.

Résumé et mots-clés

Le cancer du sein est actuellement dans les pays occidentaux le premier cancer chez la femme, en termes d'incidence et de mortalité (taux standardisés de 101,5 et 17.7 pour 100 000 personnes années en 2005 respectivement). De très nombreux facteurs de risque et facteurs pronostiques sont déjà connus et étudiés, plusieurs axes de recherche sont développés sur toutes les étapes de la maladie, mais l'influence des facteurs socio-économiques et géographiques, aux niveaux individuel et environnemental n'avait pas encore été étudiée en France sur le cancer du sein.

L'objectif général de ce travail était d'explorer cette influence par différents moyens afin d'en tirer des connaissances et une application pratique dans la prévention du cancer du sein, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire.

Dans notre première étude nous avons montré que les femmes d'un niveau socio-éducatif faible étaient moins à même d'avoir bénéficié d'au moins une mammographie dans les 6 ans ou d'au moins un suivi gynécologique dans les 3 ans précédant leur diagnostic de cancer du sein. Egalement elles ont un stade de diagnostic plus avancé que les femmes de niveau socio-éducatif plus élevé. Ces variables sont ensuite retrouvées comme facteurs pronostiques péjoratifs de la survie.

Dans notre seconde étude nous avons montré que l'accès à un chirurgien spécialisé dans les interventions du cancer du sein, gage d'une meilleure survie, était influencé par le niveau socio-économique du lieu de résidence de la patiente, ainsi que par son éloignement géographique par rapport aux centres de traitement de référence du cancer, où travaillent les chirurgiens spécialisés.

Dans notre troisième étude nous avons montré qu'à l'inverse de nombre de cancers, l'incidence du cancer du sein était plus élevée dans les zones socio-économiquement plus

favorisées, et ce quelle que soit la classe d'âge de la patiente, phénomène pour lequel nous n'avons pas vraiment d'explication, surtout pour les femmes les plus jeunes.

Enfin dans notre quatrième étude actuellement en cours, nous avons pour objectif d'étudier au niveau individuel, conjointement avec le nouvel indice de défavorisation européen adapté à la France, en quoi le degré de richesse économique et sociale et la proximité des services médicaux des patientes atteintes de cancer du sein joue sur le stade de la tumeur, l'accès et les modalités de traitement, et la survie.

Mots-clés : cancer du sein ; épidémiologie ; incidence ; traitement ; survie ; facteurs de risque ; facteurs pronostiques ; niveau socio-économique ; éloignement géographique ; modèles multiniveaux ; régression logistiques ; analyses de survie ; Kaplan Meier ; Cox.

Abstract and keywords

In developed countries, breast cancer is currently the leading cancer in women in terms of incidence and mortality (standardized rate of 101.5 and 17.7 per 100,000 person-years in 2005, respectively). Many risk factors and prognostic factors have been studied and are well known. Research is under way with regard to every step in the development of breast cancer, but the impact of socio-economic and geographic factors, at the individual and environmental level with regard to the disease have never been studied in France.

The general aim of this work was to explore the impact of these factors in different ways to build on our knowledge and to develop practical applications in the primary, secondary or tertiary prevention of breast cancer.

In our first study, we showed that women with a low socio-educational level were less likely to have benefited from at least one mammography within the 6 years or at least one gynaecological consultation within the 3 years before the diagnosis of breast cancer. These women also had a more advanced tumour at diagnosis than did women with a higher socio-educational level. These variables also came to light as predictors of a poor prognosis in terms of survival.

In our second study, we showed that access to a surgeon specialised in breast cancer surgery, which is associated with better survival, was influenced by the socio-economic level of the patient's place of residence, as well as the distance between the patient's home and reference centres for cancer treatment, where the specialised surgeons work.

In our third study, we showed that in contrast to many cancers, the incidence of breast cancer was highest in the most socio-economically privileged areas, and this whatever the age of the patient. We have no explanation for this phenomenon, particularly with regard to the youngest age group of women.

Finally, the aim of our fourth study, which is currently on-going, is to study at the individual level, using the new European deprivation index adapted to France, to what extent economic wealth and social standing, as well as the proximity of medical services for patients with breast cancer have an impact on tumour stage, access to treatment, treatment techniques and survival.

Key words : breast cancer; epidemiology; incidence; treatment; survival; risk factors; prognostic factors; socio-economic level; geographic isolation; multilevel models; logistic regression; survival analyses; Kaplan Meier; Cox.

Travaux et publications issus du travail de thèse

En premier auteur :

"Gentil-Brevet J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M, Bonnetain F, Arveux P. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study." Br J Cancer. 2008 Jan 15;98(1):217-24.

Gentil J, Dabakuyo TS, Ouedraogo S, Poillot ML, Dejardin O, Arveux P. For patients with breast cancer, geographic and social disparities are independent determinants of access to specialized surgeons. A eleven-year population-based multilevel analysis. BMC Cancer. 2012 Aug 13;12(1):351.

En cours de soumission :

Gentil J, Dabakuyo TS, Ouedraogo S, Dialla O, Poillot ML, Darut-Jouve A, Arveux P. Incidence of breast cancer is higher in most socioeconomically affluent areas. A 1998-2009 French population-based study.

En participation collaborative:

Hamidou Z, Causeret S, Dabakuyo TS, Gentil J, Arnould L, Roignot P, T. Altwegg T, Poillot ML, Bonnetain F, Arveux P. "Population-based study of ovarian cancer in Côte d'Or : prognostic factors and trends in relative survival rates over the last 20 years". BMC Cancer 2010 Nov 10 ; 10:622

Ouédraogo S, Dabakuyo TS, Gentil J, Poillot ML, Dancourt V, Arveux P. Population-based study of breast cancer screening in Côte d'Or (France): clinical implications and factors affecting screening round adequacy. Eur J Cancer Prev. 2011 Nov;20(6):462-74. Erratum in: Eur J Cancer Prev. 2012 Jan;21(1):109.

Ouédraogo S, Dabakuyo TS, Gentil J, Poillot ML, Dancourt V, Arveux P. Attending breast cancer screening alone does not explain the detection of tumours at an early stage. Eur J Cancer Prev. 2012 Jun 29.

Communications orales et affichées

Influence of socio-economic and surveillance characteristics on survival in patients with primary invasive breast cancer. A French population-based study. Gentil J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M, Bonnetain F, Arveux P. Congrès du GRELL (Group of Latin Language Registries), Avril-May 2008 Parma, Italie.

Socioeconomic environment of patients with breast cancer is an independent determinant of access to reference care centre. A multilevel analysis on population-based data. Julie Gentil, Sandrine Dabakuyo, Zeinab Hamidou, Marie-Laure Poillot, Patrick Arveux. Breast ASCO sept 2010, Washington DC, USA.

Population-based study of breast cancer screening in Côte d'Or (France): clinical implications and factors affecting screening round adequacy S. Ouedraogo, T. S. Dabakuyo, J. Gentil, M.-L. Poillot, V. Dancourt, P. Arveux. GRELL (Groupe des Registres de Langue Latine) congress, 2-5 juin 2011, Caen, France.

Incidence of breast cancer is higher in most socioeconomically affluent areas. A 1998-2009 French population-based study. J Gentil, T S. Dabakuyo, S Ouedraogo, O Dialla, ML Poillot, A Darut-Jouve, P Arveux. Colloque InVs Inca Inserm, 6 et 7 décembre 2012, Paris, France.

Sommaire

Remerciements **2**
Résumé et mots-clés **4**
Abstract and keywords **6**
Travaux et publications issus du travail de thèse **8**
Sommaire **10**
Liste des tableaux **13**
Liste des Figures **15**
Abréviations **17**
INTRODUCTION GENERALE **18**
1. Epidémiologie du cancer du sein **19**
2. Facteurs de risques du cancer du sein **21**
2.1. Facteurs de risques non comportementaux ou environnementaux 21
2.2. Principaux facteurs de risques comportementaux ou environnementaux 24
2.3. Les facteurs de risques socio-économiques et géographiques 26
3. Objectifs **30**
PREMIERE PARTIE : MATERIEL ET METHODES, GENERALITES **32**
I.1. Données individuelles : les registres de cancer **33**
I.1.1 La surveillance et la collecte des données de cancers en France 33
I.1.2 Les registres des tumeurs du réseau Francim 34
I.1.3. Le registre spécialisé des cancers du sein et cancers gynécologiques de Côte d'Or 37
I.2. Données agrégées à l'IRIS (Ilot Regroupé pour l'Information Statistique) **37**
I.3. Variables socio-économiques, géographiques et indices de défavorisation **41**
I.4. Statistiques, généralités **45**
I.4.1. Mesure de la survie globale 45
I.4.2. Généralités sur les modèles multiniveaux 46
DEUXIEME PARTIE : INFLUENCE DES CARACTERISTIQUES SOCIO-ECONOMIQUES ET DES PRATIQUES DE SURVEILLANCE SUR LA SURVIE DES CANCERS DU SEIN **48**
II.1.Introduction **49**
II.2. Matériel et Méthodes **50**
II.2.1. Patientes et variables étudiées 50
II.2.1.1. Cohorte initiale de 1997 50
II.2.1.2. Suivi en 2006 52

II.2.2. Analyse statistique 53
II.3.Résultats 54
II.3.1. Description de la population d'étude 54
II.3.1.1. Les patientes 54
II.3.1.1.a. Lieu de résidence et caractéristiques socio-économiques et géographiques .. 54
II.3.1.1.b. Caractéristiques socio-économiques 55
II.3.1.1.c. Antécédents et pratiques de surveillance 56
II.3.1.1.d. Pratiques de surveillance et circonstances de diagnostic selon les caractéristiques socio-économiques 58
II.3.1.2.La tumeur 62
II.3.1.2.a. Caractéristiques physiopathologiques de la tumeur 62
II.3.1.2.b. Distribution du stade de découverte de la tumeur selon les caractéristiques socio-économiques et les pratiques de surveillance des patientes 63
II.3.1.2.c. Bilan diagnostique / bilan d'extension de la tumeur 65
II.3.1.3. Le suivi en 2006 66
II.3.1.3.a. Population globale 66
II.3.1.3.b. Récidive locale du cancer du sein 66
II.3.1.3.c. Métastases à distance 67
II.3.2. Survie globale des cancers du sein 68
II.3.2.1. Facteurs pronostiques de la survie globale 68
II.3.2.2. Influence du dépistage mammographique sur la survie globale 74
II.3.3. Facteurs pronostiques de la survenue d'une récidive locale ou de métastases à distance 77
II.3.4. Délai d'apparition d'une récidive locale ou de métastases à distance 80
II.3.5. Survie après récidive ou métastases 83
II.4.Discussion 89
II.4.1. Description de la population d'étude 89
II.4.2. Survie globale des cancers du sein 91
II.4.3. Survenue d'une récidive locale ou de métastases à distance 94
II.4.4. Survie après récidive locale ou métastases à distance 96
Conclusion 97
TROISIEME PARTIE : INFLUENCE DU NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE DU LIEU DE RESIDENCE SUR LE FAIT DE SE FAIRE OPERER OU NON PAR UN DES CHIRURGIENS SPECIALISES DANS LE CANCER DU SEIN. ETUDE SUR LA POPULATION DE COTE D'OR A PARTIR DE DONNEES AGREGEES. .. 102
III.1. Introduction 103

III.2.Matériel et Méthodes **104**
III.2.1. Patientes 104
III.2.2. Définition des chirurgiens de référence 104
III.2.3. Données individuelles 105
III.2.4. Données agrégées 105
III.2.5. Analyse statistique 106
III.3.Résultats **107**
III.3.1. Population 107
III.3.2. Suivi et survie globale selon que la patiente a été opérée ou non par un chirurgien spécialisé 109
III.3.3. Facteurs prédictifs d'être opérée par un chirurgien spécialisé dans le cancer du sein 110
III.4. Discussion **113**
QUATRIEME PARTIE: ETUDE DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN SELON LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE DU LIEU DE RESIDENCE. **117**
IV.1.Introduction **118**
IV.2. Patientes et méthodes **119**
IV.2.1. Patientes 119
IV.2.2. Données agrégées 119
IV.2.3. Population de référence 120
IV.2.4. Analyses statistiques 120
IV.3.Résultats **121**
IV.4. Discussion **127**
CONCLUSION GENERALE – PERSPECTIVES **131**
ANNEXES **136**
ANNEXE 1 : Fiche de recueil du Registre des Cancers du Sein de Côte d'Or 137
ANNEXE 2 : Article BJC 2008 153
ANNEXE 3 : Questionnaire initial de 1997 161
ANNEXE 4 : Questionnaire de suivi de 2006 168
ANNEXE 5 : Article 2012 BMC Cancer 170
ANNEXE 6 : Questionnaire « Inégalités sociales et cancer » 178
ANNEXE 7 : Fiche-Sein Données médicales 185
Références **188**

Liste des tableaux

Deuxième partie : Influence des caractéristiques socio-économiques et des pratiques de surveillance sur la survie des cancers du sein. Etude à partir des données des registres de 5 départements français

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les caractéristiques socio-économiques et géographiques de leur commune de résidence, par département.

Tableau 2 : caractéristiques socio-économiques des patientes

Tableau 3 : antécédents et pratiques de surveillance des patientes

Tableau 4 : pratiques de surveillance en fonction de la classe d'âge

Tableau 5 : Réalisation de mammographies préventives selon les caractéristiques socio-économiques

Tableau 6 : Surveillance gynécologique selon les caractéristiques socio-économiques

Tableau 7 : Circonstances de réalisation de la mammographie diagnostique selon les caractéristiques socio-économiques

Tableau 8 : stade au diagnostic et caractéristiques histologiques de la tumeur (N=1040)

Tableau 9 : comparaison du stade de découverte en fonction des caractéristiques socio-économiques et des pratiques de surveillance des patientes

Tableau 10 : examens du bilan diagnostique et du bilan d'extension de la tumeur (N=1040)

Tableau 11 : type et lieu de traitement des récidives du cancer du sein (N=83)

Tableau 12 : Site, type et lieu de traitement des métastases à distance (N=154)

Tableau 13 (1) et (2): facteurs pronostiques de la survie globale, analyse univariée par test du Log Rank et méthode de Kaplan-Meier, et multivariée par régression de Cox

Tableau 14 : survie à 5 ans et analyse univariée de survie globale, par classe d'âge et par stade de découverte, en fonction des circonstances de prescription de la mammographie diagnostique

Tableau 15 (1) et (2) : facteurs pronostiques de la survenue d'une récidive ou de métastases, par régression logistique uni et multivariée, chez les patientes sans métastase au diagnostic

Tableau 16 (1) et (2) : facteurs pronostiques de la survie sans événement (récidive ou métastases) chez les patientes sans métastase au diagnostic, analyse uni et multivariée

Tableau 17 (1) et (2) : facteurs pronostiques de la survie après récidive ou métastases chez les patientes sans métastase au diagnostic, analyse uni et multivariée

Troisième partie : Influence du niveau socio-économique du lieu de résidence sur le fait de se faire opérer ou non par un des chirurgiens spécialisés dans le cancer du sein. Etude sur la population de Côte d'Or à partir de données agrégées.

Tableau 1: Caractéristiques des patients selon la classe du chirurgien (spécialisé ou non)

Table 2: Analyses de survie univariées et multivariée selon la classe du chirurgien, spécialisé dans le cancer du sein ou non (N=3928)

Table 3: Eloignement géographique et caractéristiques socio-économiques des patientes : régressions logistiques uni et multivariée des facteurs prédictifs d'être opérée ou non p ar un des chirurgiens spécialisés dans le cancer du sein.

Quatrième partie: Etude de l'incidence du cancer du sein selon le niveau socio-économique du lieu de résidence.

Tableau 1 : Taux d'incidence et IRR avec intervalle de confiance (IC 95%), selon six variables socio-économiques de l'IRIS de résidence, ajusté sur l'âge et l'année de diagnostic.

Tableau 2 : Proportion de cancers du sein invasif ou in situ selon six variables socio-économiques de l'IRIS de résidence. La première classe est la plus favorisée, la troisième la plus défavorisée.

Tableau 3: Taux d'incidence et IRR, selon six variables socio-économiques, par classe d'âge. La première classe est la plus favorisée, la troisième la plus défavorisée.

Liste des Figures

Introduction générale

Figure 1 : Carte présentant la situation des registres qualifiés du cancer en France métropolitaine au 31 janvier 2011 (source : InVS)

Première partie : Matériel et Méthodes, généralités

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France de 1980 à 2005 (Source : InVS)

Figure 2 : Carte représentant le découpage en IRIS d'habitat de la ville de Dijon (Source : Insee)

Figure 3 : Carte représentant le temps d'accès en voiture à la ville la plus fréquentée (Source : Insee)

Deuxième partie : Influence des caractéristiques socio-économiques et des pratiques de surveillance sur la survie des cancers du sein. Etude à partir des données des registres de 5 départements français.

Figure 1 : courbes de survie, en analyse univariée, selon la réalisation ou non d'au moins une mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic de cancer du sein

Figure 2 : courbes de survie, en analyse univariée, selon la pratique ou non d'au moins une consultation pour surveillance gynécologique dans les 3 ans précédant le diagnostic de cancer du sein

Figure 3 : courbes de survie, en analyse univariée, selon que la patiente a bénéficié de sa mammographie diagnostique sur point d'appel clinique ou dans le cadre d'un dépistage

Figure 4 : courbes de survie, en analyse univariée, selon le stade de découverte du cancer

Figure 5 : courbes de survie, en analyse univariée, selon la survenue ou non d'une récidive ou de métastases.

Figure 6: courbes de survie, en analyse univariée, selon le site de récidive

Figure 7 : courbes de survie, en analyse univariée, selon le type de traitement des récidives ou métastases

Figure 8 : courbes de survie, en analyse univariée, selon le lieu de traitement des récidives et métastases

Troisième partie : Influence du niveau socio-économique du lieu de résidence sur le fait de se faire opérer ou non par un des chirurgiens spécialisés dans le cancer du sein. Etude sur la population de Côte d'Or à partir de données agrégées.

Figure 1: Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) selon la classe du chirurgien, spécialisé dans le cancer du sein (classe=1) ou non (classe=2) ($p<0.001$).

Quatrième partie: Etude de l'incidence du cancer du sein selon le niveau socio-économique du lieu de résidence.

Figure 1: Taux d'incidence du cancer du sein invasif selon six variables socio-économiques de l'IRIS. La classe en noir est la plus favorisée, en gris clair la plus défavorisée.

Figure 2: Taux d'incidence du cancer du sein invasif selon six variables socio-économiques de l'IRIS, par classe d'âge. La classe en noir est la plus favorisée, en gris clair la plus défavorisée.

Abréviations

Afssaps : Agence de sécurité sanitaire des produits de santé

BEP : Brevet d'études professionnelles

BEPC : Brevet d'études du Premier

CAP : Certificat d'Aptitude Professionnelle

CEP : Certificat d'Études Primaires

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CMU : Couverture maladie universelle

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

HER 2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IRIS : Ilôt regroupé pour l'Information Statistique

IRR : Incidence Rate Ratio

MSA : Mutualité sociale agricole

OR : Odds Ratio

RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

RR : Risque Relatif

SBR : Scarff Bloom Richardson

SEER : Surveillance Epidemiology and End Results

TNM : Tumor Nodes Metastasis

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Epidémiologie du cancer du sein

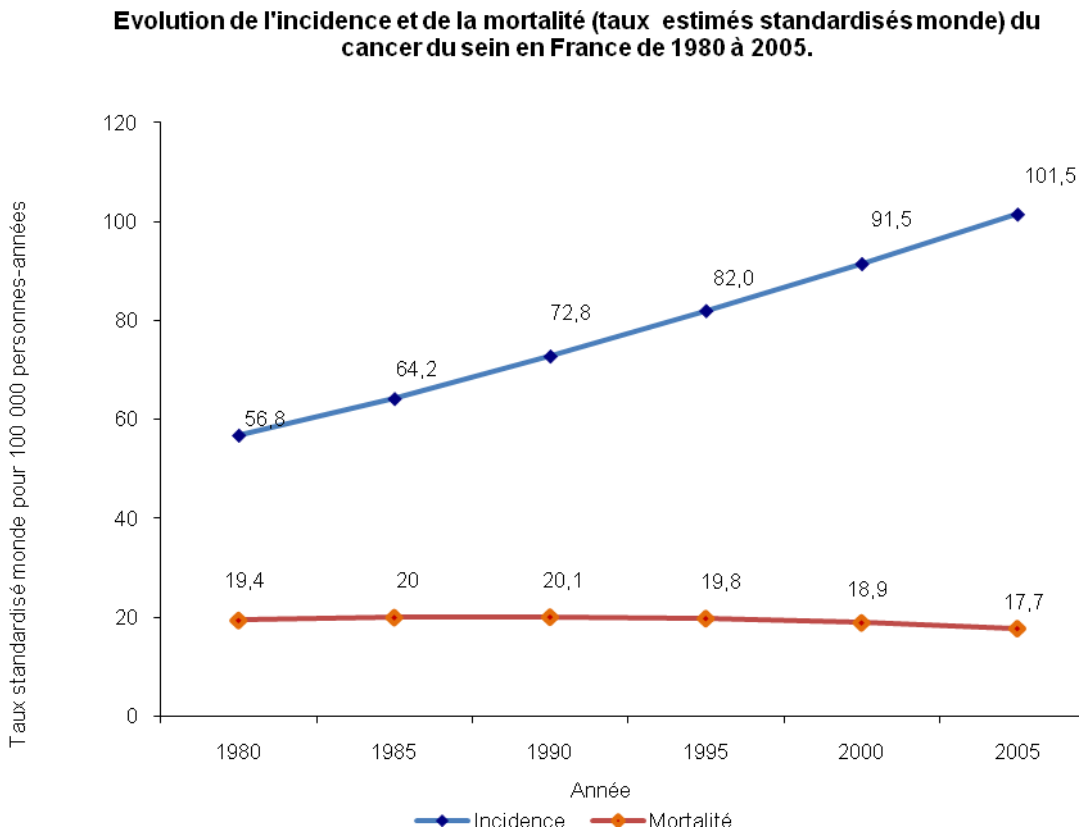
Le cancer du sein est le plus fréquent de tous les cancers de la femme dans le monde, en particulier dans les pays occidentaux [Ferlay et al., 2007;Parkin et al., 2005]. En France, avec 53 000 nouveaux cas estimés en 2011[Hospices Civils de Lyon, 2011], le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes loin devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il représente 33 % des nouveaux cas de cancers chez la femme. Le nombre de cas a quasiment doublé en 20 ans, entre 1985 (25 100 nouveaux cas) et 2005 (49 814 nouveaux cas) où son taux brut d'incidence annuel était de 159,2 pour 100 000 femmes et où il représentait 36,7 % de l'ensemble des cancers féminins. Son taux d'incidence standardisé est passé de 56,8 pour 100 000 personnes années en 1980 à 101,5 pour 100 000 personnes années en 2005 (Figure 1). L'âge médian au diagnostic est de 61 ans [Tretarre et al., 2004]. Rare avant 30 ans, son incidence augmente ensuite, connaît un pic entre 60 et 69 ans et diminue après 80 ans [INVS FRANCIM INC Hôpitaux de Lyon and CépiDC, 2008].

Il représente également la première cause de décès par cancer chez la femme, avec près de 11 500 décès estimés en 2011[Hospices Civils de Lyon, 2011], ce qui représente 18,3% des décès féminins par cancers. Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France, en particulier de mortalité prématurée : en 2005 il représentait plus de 4100 décès avant 65 ans et en 2011 9 % des décès par cancer du sein concernaient les femmes de moins de 50 ans et plus de 50 % des femmes entre 50 et 74 ans.

Alors que l'incidence était en forte augmentation, la mortalité par cancer du sein est demeurée globalement stable entre 1980 et 2005, avec environ 11 200 décès en 2005 (9 450 en 1985), le taux de mortalité standardisé étant de 17,7 pour 100 000 personnes années, et elle décroît même légèrement avec un taux d'évolution annuel de -0,4 % sur l'ensemble de la période 1980-2005 [INVS FRANCIM INC Hôpitaux de Lyon and CépiDC, 2008] (Figure 1). Ceci traduit une amélioration de la survie due à la fois aux progrès thérapeutiques et, dans un contexte

de développement du dépistage individuel et organisé, à un diagnostic plus précoce.

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France de 1980 à 2005 (Source : InVS)



Le dépistage organisé du cancer du sein couvre toute la France depuis mars 2004 (Plan Cancer). En 2011, plus de 2 400 000 femmes ont eu recours au dépistage organisé du cancer du sein, soit 52,7 % de la population cible (Source : Inca). Ce taux suit la même tendance à la stabilité observée depuis 2008 (52,5 % en 2008 ; 52,3 % en 2009 ; 52,0 % en 2010), mais est encore loin des référentiels européens qui fixent un objectif de 70 % pour que ce programme soit pleinement efficace. Par ailleurs, la participation au dépistage organisé reste inégale selon les régions et les départements. Ainsi, sur la période 2010-2011 certaines régions ont des taux de participation supérieurs à 60 % (Pays de la Loire, Limousin, Bretagne, Centre) tandis que d'autres présentent des taux inférieurs à 45 % (Guyane, Corse, Île-de-France). Sur la même période, on note qu'aucun département n'atteint le seuil de référence de 70 % préconisé au

niveau européen, mais qui ne tient pas compte de la contribution du dépistage individuel qui reste important en France : si on le prend en compte, le taux de couverture peut alors atteindre 50 à 77 % selon le département [Ancelle-Park R et al., 2003;Seguret et al., 1995].

Il existe une grande variabilité géographique de l'incidence des cancers du sein dans le monde, avec un rapport de 5 à 1 environ entre les pays industrialisés, à forte incidence (Europe de l'ouest, Amérique du Nord) et ceux en développement, à faible incidence (Asie, Afrique)[Remontet L and Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), 2003]. L'étude EUROCARE, réalisée à partir des données des registres européens, a en outre mis en évidence des disparités géographiques importantes dans la survie des cancers du sein, principalement liées à des différences dans le stade de diagnostic du cancer [Parkin, 2001]. La France se situe dans le groupe de pays où la survie est la plus élevée [Allemand et al., 2008 ; Sant et al., 2001 ; Sant et al., 2004].

2. Facteurs de risques du cancer du sein

Il est bon de rappeler avant tout que la notion de facteurs de risques induit une notion d'association et non de causalité. Les associations significatives donnent donc des pistes pour planifier des interventions de prévention mais pas pour expliquer les variations observées.

Si de nombreux facteurs de risque génétiques, hormonaux et/ou environnementaux ont été identifiés, l'étiologie du cancer du sein reste largement inconnue. Source : « Le cancer du sein : Etat des lieux en 2012 » Inca Septembre 2012

2.1. Facteurs de risques non comportementaux ou environnementaux

Formes familiales :

Les formes familiales avec une prédisposition génétique concernent 5 à 10 % des cancers du sein. Le risque relatif d'être atteint d'un cancer du sein est égal à 2 lorsque la mère ou la sœur est atteinte d'un cancer du sein [Remontet L and Réseau français des registres de cancer

(FRANCIM), 2003]. Des gènes de prédisposition ont été identifiés : la mutation du gène suppresseur de tumeur Breast Cancer Antigen (BRCA) 1 dans le syndrome sein-ovaire [Miki et al., 1994], et celle du BRCA2 dans les associations de cancers chez la femme et chez l'homme [Wooster et al., 1995], et le gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li et Fraumeni à transmission autosomique dominante [Malkin, 1994].

Anomalies histologiques du sein :

Découvertes à la suite de biopsies, certaines lésions bénignes non proliférantes du sein n'augmentent pas le risque de cancer du sein, par contre d'autres qualifiées de proliférantes (les hyperplasies) peuvent être associées à une augmentation plus ou moins forte de ce risque [Colditz et al., 1993 ; Remontet L and Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), 2003].

L'exposition aux œstrogènes :

Ils ont un rôle promoteur dans le cancer du sein, c'est-à-dire qu'ils favorisent le développement de tumeurs préexistantes.

- Une durée prolongée d'exposition aux hormones endogènes déterminée par une puberté précoce (< 12 ans) et une ménopause tardive (> 54 ans) augmente sensiblement le risque de cancer du sein. Ainsi, pour chaque période de deux années de retard à la puberté, le risque de cancer du sein diminuerait de 10 % tandis qu'il augmenterait de 3 % par année de retard à la ménopause que celle-ci soit naturelle ou artificielle [Hsieh et al., 1994].
- L'utilisation d'hormones de synthèse contribue à augmenter le risque de cancer du sein.

En ce qui concerne les contraceptifs oraux oestroprogestatifs, le risque est faible mais significatif dans le cas d'une prise prolongée (4 ans) avant la première grossesse avec un risque relatif de 1,52 [Kahlenborn et al., 2006]. Les cas de cancer du sein de la femme jeune étant rares, le nombre de cancers du sein attribués à la prise de contraceptifs oraux est faible et évalué par le CIRC à 1% des cancers du sein [CIRC, 2007]. De plus, cet effet disparait totalement 10 ans au

maximum après la fin de l'utilisation. D'autre part, ce risque serait contrebalancé par une protection pour les cancers de l'ovaire et de l'endomètre [Hannaford et al., 2007]. La prise de contraceptifs n'est à discuter que pour les femmes à haut risque de cancer du sein.

Quant aux traitements hormonaux de la ménopause (THM), le risque relatif est selon les études considérées, entre 1,2 et 2. Il serait responsable de 3 à 12 % des cancers du sein [Afssaps, 2005]. En France, l'Afssaps (Agence Française de sécurité sanitaire et des produits de santé) recommande aux médecins de réduire les indications de THM et la durée des traitements et de réévaluer au moins annuellement l'utilité du traitement [Afssaps, 2008].

- Les événements de la vie reproductive.

Une première grossesse avant 30 ans diminue le risque de cancer du sein de 25 % [Ewertz et al., 2012]. Le fait d'avoir eu plusieurs enfants et de les avoir allaités participe aussi mais plus modestement à la protection du cancer du sein [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002].

Une irradiation thoracique :

Qu'elle soit accidentelle ou médicale (radiologie interventionnelle, multiples scanners ou radiographies, radiothérapie), elle peut augmenter le risque de cancer du sein. Ce risque est lié à la dose cumulée d'irradiation et à l'âge de la femme [Travis et al., 2005]. A fortes doses, elle rend les femmes exposées à une irradiation mammaire (en cas de radiothérapie pour maladie de Hodgkin par exemple) avant 30 ans (en particulier avant 20 ans) à très haut risque de cancer du sein.

Avoir eu un premier cancer du sein :

Les femmes traitées pour un premier cancer du sein ont un risque cinq à six fois plus important que les autres de développer un cancer dans l'autre sein [Kinne, 1994].

Le poids de naissance :

Le poids de naissance moyen augmente dans les pays industrialisés, or un poids de

naissance élevé (> 4kg) est associé à un risque 1,24 fois plus élevé de cancer du sein.

La taille à l'âge adulte :

Elle est corrélée positivement à un risque plus important de cancers du sein [WCRF/AICR, 2007]

La densité mammaire :

Elle est un indicateur de risque émergent qui permet d'affecter une échelle de risque à des pourcentages de densité mammaire. Le risque semble important à partir de 50 % de densité (risque relatif entre 2.92 et 4.64) [McCormack and Dos, I, 2006].

2.2. Principaux facteurs de risques comportementaux ou environnementaux

Certains éléments de notre mode de vie peuvent moduler le risque de cancer du sein.

Le surpoids et l'obésité :

Ils représentent chez la femme ménopausée un facteur de risque. Ainsi, le risque relatif de cancer du sein augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral, passant de 1 pour un IMC (Indice de Masse corporel) inférieur à 25 à 1,21 en cas de surpoids et à 1,29 en cas d'obésité [Reeves et al., 2007].

La consommation de boissons alcoolisées :

Le risque de cancer du sein augmente avec la quantité totale d'alcool consommée. Une augmentation de risque de cancer du sein de 12 % est observée pour 10 g d'éthanol consommé par jour (correspondant à environ un verre) dans une étude portant sur plus d'un million de femmes [Allen et al., 2009].

Le manque d'activité physique :

L'activité physique a une action préventive sur les cancers du sein. La diminution du risque pour les femmes les plus actives par rapport aux moins actives est estimée à environ 20 % [Friedenreich et al., 2010]. Les études de cohortes récemment publiées sont en faveur d'un effet protecteur de l'activité physique chez les femmes en postménopause, quel que soit le type d'activité physique considéré. Il a été estimé que 21 % des cas de cancers du sein en France sont attribuables à une activité physique insuffisante.

Autres facteurs de risque probables mais non prouvés :

Pour certains facteurs, la synthèse des différentes études scientifiques ne permet pas aujourd'hui de conclure à l'existence d'un lien avec le développement de cancer du sein. Cependant certains résultats scientifiques suggèrent leur implication dans le développement des cancers mammaires.

- Les polluants environnementaux :

Bien que les facteurs de risque environnementaux du cancer du sein aient été peu explorés dans le cadre d'études épidémiologiques, de nombreux polluants pourraient contribuer au développement de tumeurs mammaires. L'ensemble des données a été compilée dans une expertise collective de l'INSERM publiée en octobre 2008 [Inserm, 2008].

- Le travail posté :

En octobre 2007, le Centre International de recherche sur le cancer (CIRC/IARC) a conclu que le « travail posté entraînant une dérégulation circadienne est probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A) ». Le travail posté et en horaires atypiques apparait en particulier associé à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes, indépendamment des autres facteurs de risques connus. Le RR est proche de 1,5 et croît avec la durée d'exposition, sans qu'il soit possible d'établir un seuil critique. Les résultats récents de l'étude Cécile [Menegaux et al.,

2012], confirment que le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes ayant un travail de nuit.

- Le tabac :

Le tabagisme est associé à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Il est également suggéré une association entre le tabagisme passif et l'augmentation de risque de cancers du sein. Les études expérimentales ont montré que de nombreuses substances chimiques présentes dans la fumée du tabac (hydrocarbures polycycliques, les amines aromatiques, et les N-nitrosamines, etc.) peuvent induire des tumeurs des glandes mammaires.

Les résultats de la cohorte américaine Women's Health Initiative Observational Study effectuée à partir d'un échantillon de 79 990 femme âgées entre 50 et 79 ans, montrent que comparé aux femmes qui n'ont jamais fumé, le risque de développer un cancer du sein chez les anciennes fumeuses augmentent de 9 % (IC 95 %= [1.02-1.17]) et de 16 % chez les fumeuses actuelles (IC 95 %= [1.00- 1.34]) [Luo et al., 2011].

Les résultats de la cohorte montrent aussi que les femmes exposées au tabagisme passif ont un risque augmenté de cancer du sein (RR = 1.32 [1.04-1.67]). Néanmoins, ces résultats n'ont été obtenus que pour la catégorie d'exposition au tabagisme passive la plus intensive (supérieure ou égale à 10 ans d'exposition pendant l'enfance + exposition pendant au moins 20 ans au domicile + exposition pendant au moins 10 ans au travail) et qu'il n'a pas été détecté une relation dose-réponse, l'association entre augmentation de risque du cancer du sein et tabagisme passif ne devrait qu'être suggérée.

2.3. Les facteurs de risques socio-économiques et géographiques

L'influence sur le diagnostic, la prise en charge et l'évolution des maladies des facteurs socio-économiques, comme le niveau de revenu, le niveau d'éducation et de scolarisation, la profession, le type de logement, la vie relationnelle, mais également le lieu d'habitation, urbain

ou rural, et son éloignement des grands centres de dépistage et de traitement, est une notion qui commence à être bien connue. Les caractéristiques sociales et l'influence du niveau de richesse/pauvreté, et du niveau d'éducation sont étudiées depuis plusieurs années.

En 1983, Jarman a défini à Londres des zones défavorisées, ayant un moins bon accès aux soins [Jarman, 1983], et en 1985, Townsend trouve une forte corrélation entre indicateurs de santé et indicateurs de défavorisation [Townsend P., 1987;Townsend et al., 1985]. En 1989, Carstairs détermine que des différences de mortalité entre populations s'explique en partie par des différence de niveau socio-économique, et propose de rentrer cette notion dans toute étude épidémiologique étudiant les inégalités de santé [Carstairs and Morris, 1989b ; Carstairs and Morris, 1989a], de même qu'une autre étude de 1991 montrant que la survie, après ajustement sur tous les autres facteurs pronostiques connus, est moins bonne chez les patients ayant un niveau d'éducation et un revenu plus faibles [Cella et al., 1991]. C'est à cette période que se développent les premiers indices de défavorisation par Jarman, Carstairs et Townsend, qui resteront longtemps la référence de toute étude sur le rôle des facteurs socio-économiques dans les inégalités de santé [Carstairs and Morris, 1989b ; Jarman et al., 1991 ; Townsend P., 1987], ainsi que leur comparaison et leur pertinence selon la population étudiée [Ben-Shlomo et al., 1992;Morris and Carstairs, 1991].

Dans les années qui ont suivi, le thème des inégalités socio-économiques et de l'éloignement géographique a été de plus en plus développé. L'influence des facteurs socio-économiques a été étudiée sur la morbidité et la mortalité en général, dans de nombreuses pathologies et facteurs de risques, et notamment dans les cancers [Albano et al., 2007 ; Bentley et al., 2008 ; Braaten et al., 2009 ; Menvielle et al., 2007 ; Menvielle et al., 2005 ; Shack et al., 2007]. De vastes études européennes ont montré que la mortalité prématurée était à l'aube du XXIème siècle plus importante dans les catégories sociales défavorisées et que la France était le pays dans lequel ce gradient social était le plus marqué et qu'il s'aggravait [Kunst et al., 1998 ; Kunst and Mackenbach, 1994b ; Kunst and Mackenbach, 1994a]. Plusieurs études nord-

américaines et européennes se sont intéressées à montrer que, au-delà du risque de survenue, l'environnement social d'un individu pouvait déterminer significativement les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un cancer et à terme son pronostic. Dans toutes ces études et quel que soit le pays, le pronostic le plus sombre est toujours l'apanage d'un environnement défavorisé.

En France, les premières étude portaient surtout sur les caractéristiques géographiques : plusieurs travaux sur les cancers colo-rectaux dans le Calvados ont trouvé une différence d'incidence selon la définition de la zone urbaine ou rurale de résidence des patients [Pottier et al., 1989]. Il a également été démontré, déjà en 1992, que les patients vivant en zone rurale étaient moins souvent traités dans un centre spécialisé, voyaient leur tumeur découverte à un stade plus avancé et que leur pronostic vital était moins bon [Launoy et al., 1992].

Cependant, si ces facteurs ont été étudiés en France pour d'autres types de cancers (digestifs, pulmonaires) et essentiellement sur la survie [Blais et al., 2006 ; Dejardin et al., 2008 ; Dejardin et al., 2006 ; Dejardin et al., 2005 ; Desoubeaux et al., 1997 ; Eggleston et al., 2006 ; Herbert et al., 2002 ; Madelaine et al., 2002], ils l'ont beaucoup moins été dans le cancer du sein, contrairement à d'autres pays [Cross et al., 2002 ; Dalton et al., 2006 ; Dalton et al., 2007 ; Downing et al., 2007 ; Krieger et al., 2006 ; Lagerlund et al., 2005 ; Mitchell et al., 2006].

Les études sur la disparité socio-économique dans le cancer du sein ont commencé par des études américaines comparant le pronostic du cancer du sein selon la race ou l'ethnie. Et si cette variable était parfois un facteur de risque indépendant, il l'était en fait le plus souvent par le biais du niveau socio-économique, plus faible chez les noirs américains que chez les blancs ou les hispaniques [Albain et al., 2009 ; Berz et al., 2009 ; Chu et al., 2009 ; Haas et al., 2008 ; Yang et al., 2009]. Puis d'autres pays, les plus touchés par le cancer du sein comme les pays du nord de l'Europe, se sont penchés sur cette problématique. Ils ont mis en évidence une différence de statut socio-économique à la fois pour l'incidence (le cancer est plus fréquent chez les femmes de milieux plus favorisés), le stade de découverte et la survie (moins bons chez les

patientes de niveau socio-économique plus faible) [Carlsen et al., 2008 ; Clegg et al., 2009 ; Dalton et al., 2007 ; Eaker et al., 2009 ; Lagerlund et al., 2005].

En France, peu d'études des facteurs socio-économiques ont été conduites spécifiquement sur le cancer du sein, et avec des résultats controversés [Arveux P, 2000 ; Gentil-Brevet et al., 2008 ; Strand et al., 2007].

En théorie dans nos sociétés, la santé et l'accès aux soins ne devraient absolument plus être lié à la pauvreté ou à un état de défavorisation qu'il soit matériel, social ou géographique. Aujourd'hui, pour mettre en place des politiques de prévention, la recherche se doit de documenter les inégalités en matière de santé et de facteurs de risques, afin de transformer des mesures générales en mesures spécifiques à chaque maladie.

Le Plan Cancer 2009-2013 souligne l'urgente nécessité de réduire ces inégalités :

- Mesure 2 : « Comprendre par la recherche les inégalités face au cancer pour les réduire », car « Il n'en demeure pas moins que l'on observe des inégalités de morbidité et de mortalité d'ordre géographique, professionnel, socio-économique et culturel. Celles-ci sont liées entre autres à une moins bonne efficacité des campagnes de prévention, à une plus faible participation au dépistage organisé et à un retard au diagnostic et à l'accès aux soins »,
- Mesure 14 : «Lutter contre les inégalités d'accès et de recours aux dépistages. Augmenter de 15 % la participation de l'ensemble de la population aux dépistages organisés ».

Et le futur plan Cancer 2013-2018, troisième du nom, a placé les inégalités au cœur de ses axes de financement.

Les inégalités sociales peuvent être des facteurs de risque à différentes étapes de la chronologie du cancer du sein : la première étape est la participation au dépistage de masse organisé, ou l'accès à un dépistage individuel. Puis le diagnostic se fait par la biopsie qui confirmera le diagnostic de cancer du sein, dont le stade au moment du diagnostic est un facteur pronostique très fort. Une fois le diagnostic établi, les inégalités sociales vont ensuite se manifester dans l'accès aux soins, et dans les différentes phases de traitement : type, lieu,

modalités…Enfin on retrouve l'influence du niveau d'éducation des patientes, du niveau socio-économique de leur ménage ou de leur environnement dans les différences d'évolution du cancer du sein (récidives, métastases) et dans les différences de survie.

3. Objectifs

Nous avons posé plusieurs hypothèses :

Les patientes ayant un moins bon niveau socio-économique ou qui habitent loin des structures de dépistage et de soin constitueraient des sous-groupes « à risque » : moindre participation au dépistage individuel ou organisé, maladie diagnostiquée à un stade plus avancé, moindre accès aux traitements et aux centres de référence, et évolution de la maladie et survie moins bonnes.

En plus des variables individuelles, le fait de vivre dans un environnement moins favorisé socio-économiquement serait aussi un facteur de risque : les disparités observées seraient aussi imputables aux caractéristiques de l'environnement (effet de contexte), qui se surajoutent à l'effet du niveau socio-économique individuel.

L'objectif général de ces travaux est de montrer que les facteurs socio-économiques sont un facteur de risque indépendant à tous les niveaux de la maladie : de la non-participation au dépistage, d'une différence dans l'incidence, d'un stade plus avancé de la tumeur au diagnostic, d'un moins bon accès aux soins et d'une moins bonne prise en charge avec des conséquences sur la survie avec ou sans récidive.

Un objectif secondaire est de décrire de la façon la plus exhaustive et précise possible, en plus des données classiques sur la patiente et la tumeur (âge, stade, date de diagnostic) les variables pouvant être des facteurs socio-économiques pronostiques, qu'ils soient individuels (professions, études…) ou géographiques (zone rurale ou urbaine, communes riches ou pauvres, niveau socio-économique de l'environnement…),

Dans notre première étude, l'objectif de notre travail a été d'étudier l'influence des facteurs socio-économiques et des pratiques de surveillance des patientes sur la survie globale du cancer du sein à partir de données issues de cinq registres de tumeurs, en plus des facteurs pronostiques déjà connus et habituellement étudiés. Dans le même cadre, l'objectif secondaire était de déterminer si ces facteurs pouvaient influencer la survenue de récidives ou de métastases à distance, leur délai d'apparition et la survie des patientes après cet événement.

Dans une seconde étude, nous avons voulu déterminer comment l'environnement social, éducationnel et économique des patientes de Côte d'Or, le fait de vivre dans une ville ou à la campagne et la distance par rapport au centre de traitement de référence le plus proche, indépendamment aussi de l'âge et du stade au diagnostic, influençait le fait de se faire opérer ou non par un des chirurgiens spécialisés dans le cancer du sein, qui travaillent tous dans un des deux centres de référence du département.

L'objectif de notre troisième étude était d'estimer et de comparer, sur la base de population que constitue l'ensemble des femmes d'un département français, le département de la Côte d'Or, et l'ensemble des cas de cancers du sein recensés dans ce département, l'incidence du cancer du sein selon le niveau socio-économique des patientes et de leur zone géographique de résidence.

Une quatrième étude, dont les analyses sont aujourd'hui en cours et qui n'est donc pas présentée dans ce document, porte entre autres sur l'influence des caractéristiques socio-économiques et éducationnelles sur l'accès aux soins, avec des données individuelles obtenues par le biais d'un questionnaire envoyé à toutes les patientes atteintes de cancer du sein entre 2005 et 2008 dans les départements du Calvados et de la Côte d'Or.

PREMIERE PARTIE : MATERIEL ET METHODES, GENERALITES

I.1. Données individuelles : les registres de cancer

I.1.1 La surveillance et la collecte des données de cancers en France

Le dispositif de surveillance épidémiologique des cancers repose sur un partenariat entre le réseau français des registres du cancer (Francim), le service de Biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa), et s'appuie sur les données des registres et de mortalité. Il s'appuie également sur une collaboration étroite avec le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (CépiDc-Inserm). Ce programme multi-partenarial vise en particulier à :

- développer des actions pour faciliter l'enregistrement des cancers dans les registres (accès aux sources de données) ainsi que le recueil systématique de nouvelles variables,
- produire et mettre à disposition régulièrement les indicateurs épidémiologiques essentiels (incidence, mortalité, survie, prévalence),
- développer des projets thématiques, notamment en lien avec les départements santé environnement (DSE) et santé travail (DST) de l'InVS,
- optimiser et améliorer la qualité de l'enregistrement des cancers par le biais d'une formation spécifique (formation TSEECC) et d'un forum de discussion animé par le réseau Francim.

(Source : InVS)

Le statut vital du patient est recueilli par les registres en routine selon deux procédures principales, l'enquête auprès des mairies de naissance et l'interrogation du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). Le RNIPP est tenu par l'Insee depuis 1946 et est l'image des registres d'état civil. Il est mis à jour très régulièrement grâce aux bulletins

statistiques de l'état civil établis et adressés à l'Insee par les communes à la suite des naissances, décès, reconnaissances et mentions portées en marge des actes de naissance pour les personnes nées en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer (DOM). Dans ce répertoire ne figurent que des informations sur l'état-civil : le nom de famille et parfois le nom d'usage (ou nom marital), les prénoms, le sexe, la date et le lieu de naissance, la date et le lieu de décès pour les personnes décédées, le numéro de l'acte de naissance (et de décès), ainsi que le numéro d'inscription au répertoire (NIR). Il ne permet pas de connaître la cause du décès (Source : Insee).

I.1.2 Les registres des tumeurs du réseau Francim

Les premiers registres français ont été créés à partir des années 1975 sur des initiatives individuelles dans un double objectif de surveillance et de recherche. En 1986, la création du Comité national des registres (CNR) a permis d'inscrire les registres dans une politique nationale de santé publique et de recherche.

Les registres des cancers assurent l'enregistrement exhaustif de nouveaux cas de cancers dans une zone géographique délimitée (en général le département) et couvrent actuellement environ 20 % de la population. Ils sont regroupés au sein du réseau Francim. Leurs données sont centralisées au sein d'une base de données commune gérée par le service de biostatistique des HCL. Ce réseau a pour objectif d'harmoniser les pratiques d'enregistrement, de coordonner et de faciliter les travaux réalisés par les registres de cancer existants.

En 2011, la France métropolitaine disposait d'un réseau de 25 registres, qualifiés par le CNR (Figure 1):

- 12 registres généraux métropolitains couvrant 14 départements répartis sur l'ensemble du territoire et couvrent actuellement environ 20 % de la population (Bas-Rhin, Calvados, Doubs et territoire de Belfort , Gironde, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Somme, Tarn, Vendée) ainsi que le registre de Lille et de sa région de proximité, et deux registres

généraux outre marins : Martinique (qualifié en 2009) et Guyane (qualifié en 2011). Le registre de Guadeloupe a été créé en 2008 et est en cours de qualification.

- huit registres spécialisés (digestif en Côte-d'Or et Saône et Loire, dans le Calvados et le Finistère - hématologique en Côte-d'Or, en Gironde et en Basse-Normandie - sein et cancers gynécologiques en Côte d'Or - système nerveux central en Gironde),

- deux registres nationaux de l'enfant couvrant l'ensemble des cancers survenant entre 0 et 14 ans inclus : Registre national des hémopathies de l'enfant (RNHE) qui dispose de données nationales depuis 1990 et Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE),

- le registre multicentrique à vocation nationale des mésothéliomes pleuraux – Mésonat, couvrant 22 départements depuis 2006. Ce registre s'inscrit dans le cadre plus large du programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), coordonné par le département santé travail de l'InVS.

Figure 1 : Carte présentant la situation des registres qualifiés du cancer en France métropolitaine au 31 janvier 2011 (source : InVS)

Note : ne figurent pas sur la carte le registre multicentrique à vocation nationale des mésothéliomes pleuraux - Mesonat et les 2 registres nationaux de l'enfant (Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant) ainsi que les registres généraux outre-marins qualifiés (Guyane et Martinique).

Chacun des registres de ce réseau est évalué périodiquement par le CNR dans le cadre de la procédure de qualification qui porte sur leur qualité, leur intérêt pour la santé publique et la recherche et leur opportunité par rapport à la politique nationale développée dans ce domaine.

Actuellement le financement des registres de cancer est assuré par l'InVS et l'Inca pour leur activité de surveillance. Le financement de l'Inca a débuté en 2008, en relais du financement de l'Inserm. L'InVS, l'Inca et d'autres organismes tels que la Ligue contre le cancer financent également des études coordonnées par Francim, éventuellement dans le cadre d'appels d'offre.

I.1.3. Le registre spécialisé des cancers du sein et cancers gynécologiques de Côte d'Or

Le registre des cancers du sein et cancers gynécologiques de Côté d'Or, seul registre spécialisé dans cette pathologie en France, a été mis en place en 1982. L'activité du registre consiste à recenser de façon exhaustive, par la multiplicité de ses sources, tous les cas de cancers du sein et autres cancers gynécologiques diagnostiqués chez les femmes domiciliées dans le département. L'existence d'un tel registre permet de renseigner notamment le nombre de nouveaux cas annuels de cancers, leurs caractéristiques et leur évolution au cours du temps. Le registre constitue également une base de données exhaustive à partir de laquelle plusieurs études épidémiologiques sont menées. A l'inverse des essais cliniques où les patients sont très sélectionnés, les études populationnelles sur base de registre reposent sur des groupes hétérogènes et exhaustifs de patients et peuvent être utilisées pour déterminer les facteurs pronostiques des cancers et l'effet des différents traitements sur la survie sans biais de sélection. De plus, la multiplicité des sources permet un suivi pratiquement complet avec un faible taux de perdus de vue. De ce fait les résultats obtenus peuvent être extrapolés à l'ensemble de la population couverte par le registre.

La fiche de recueil du Registre des Cancers du Sein et Cancers gynécologiques de Côte d'Or est présentée en Annexe 1.

I.2. Données agrégées à l'IRIS (Ilot Regroupé pour l'Information Statistique)

Les informations sur le niveau socio-économique des patientes ne sont pas collectées en routine dans les registres des cancers. Chaque information de ce type doit être recherchée au niveau individuel dans le dossier médical de chaque patient, où de surcroît il ne figure pas toujours, hormis parfois la profession. Pour pallier à ce manque d'information, les études sur ce

sujet ont recours à des données agrégées. Ces données agrégées existent à plusieurs niveaux géographiques, et peuvent être trouvées sur le site de l'Insee, grâce aux données collectées lors des recensements nationaux.

En 2005, un article de Laura Woods sur la survie des cancers du sein a montré que la mise en évidence des différences socio-économiques dans la survie du cancer du sein était surtout influencée par le choix du niveau géographique (plus le niveau est fin, plus les zones sont homogènes, mieux on montre les inégalités sociales), et ce quel que soit l'indice de défavorisation utilisé [Woods et al., 2005]. Dans les données de recensement de l'Insee, au moment de la réalisation de nos études, la plus petite unité géographique pour laquelle les données socio-économiques agrégées étaient disponible était l'IRIS.

Afin de préparer la diffusion du recensement de la population de 1999, l'INSEE avait développé un découpage du territoire en mailles de taille homogène appelées IRIS2000. Un sigle qui signifiait « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique » et qui faisait référence à la taille visée de 2000 habitants par maille élémentaire. Depuis, l'IRIS (appellation qui se substitue désormais à IRIS2000) constitue la brique de base en matière de diffusion de données infra-communales. Il doit respecter des critères géographiques et démographiques et avoir des contours identifiables sans ambigüité et stables dans le temps (Source : Insee).

Les communes d'au moins 10 000 habitants et une forte proportion des communes de 5 000 à 10 000 habitants sont découpées en IRIS (exemple pour Dijon : Figure 2). Ce découpage constitue une partition de leur territoire. La France compte environ 16 100 IRIS dont 650 dans les DOM. Par extension, afin de couvrir l'ensemble du territoire, on assimile à un IRIS chacune des communes non découpées en IRIS.

On distingue trois types d'IRIS :

- Les IRIS d'habitat : leur population se situe en général entre 1 800 et 5 000 habitants. Ils sont homogènes quant au type d'habitat et leurs limites s'appuient sur les grandes coupures du tissu urbain (voies principales, voies ferrées, cours d'eau...),

- Les IRIS d'activité : ils regroupent plus de 1 000 salariés et comptent au moins deux fois plus d'emplois salariés que de population résidente,

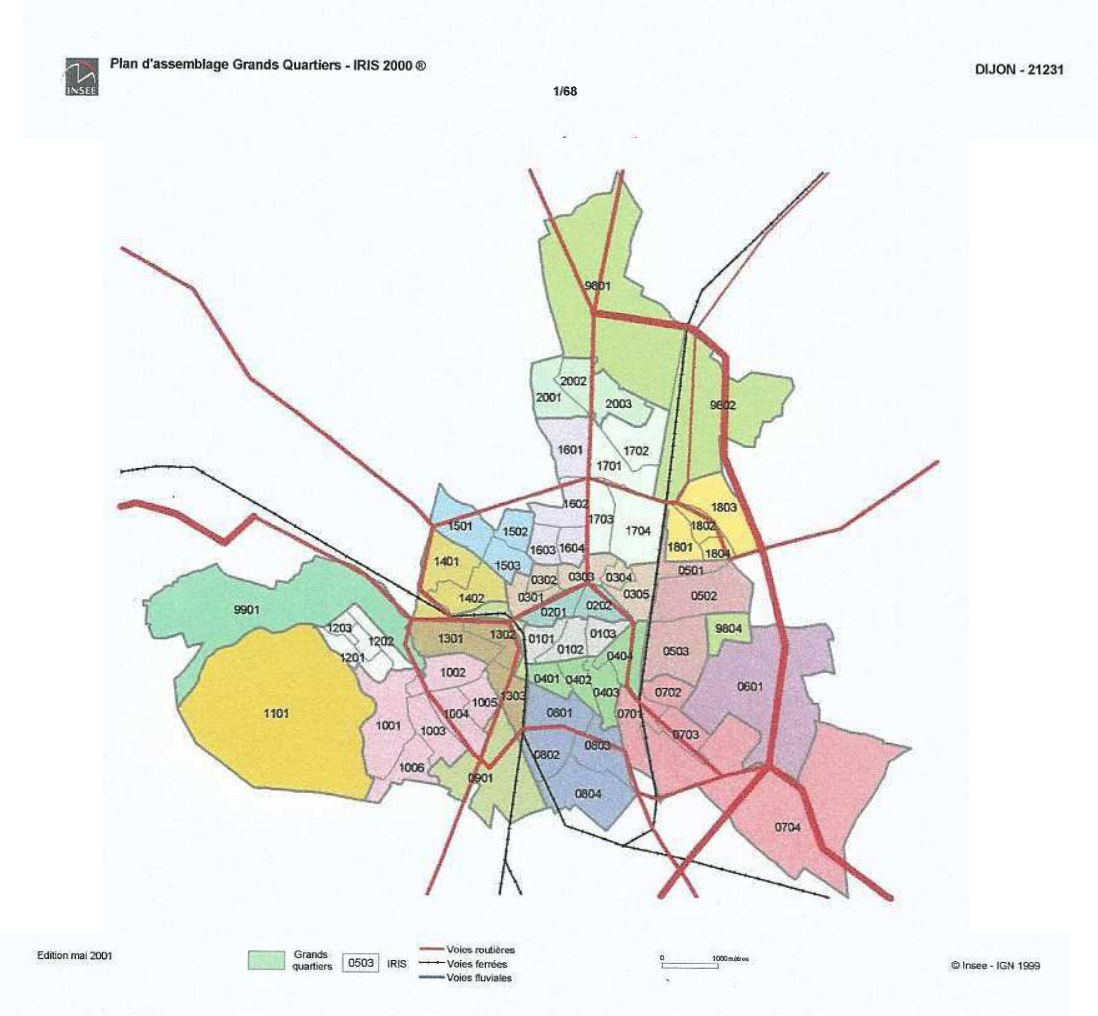
- Les IRIS divers : il s'agit de grandes zones spécifiques peu habitées et ayant une superficie importante (parcs de loisirs, zones portuaires, forêts...).

Au 1er janvier 2008, 92 % des IRIS étaient des IRIS d'habitat et 5 % des IRIS d'activité. Depuis leur création, les caractéristiques démographiques de certains IRIS ont pu évoluer sans que leur type n'ait été modifié. Pour nos études, seuls les IRIS d'habitat ont été pris en compte.

Ce découpage a été élaboré en partenariat avec les interlocuteurs locaux, notamment les communes, selon des règles précises définies en concertation avec la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Il est construit à partir de critères géographiques et statistiques et, autant que possible, chaque IRIS doit être homogène du point de vue de l'habitat. En 2008, une retouche très partielle du découpage est intervenue pour prendre en compte les évolutions importantes de la voierie et de la démographie. Cette retouche a été limitée à une centaine d'IRIS afin de préserver la continuité des séries de diffusion.

Les IRIS offrent l'outil le plus élaboré à ce jour en France pour décrire la structure interne de près de 1 900 communes d'au moins 5 000 habitants (Source : Insee).

Figure 2 : Carte représentant le découpage en IRIS d'habitat de la ville de Dijon (Source : Insee)



Afin de pouvoir attribuer un IRIS à chaque patient (« géocodage »), une base de correspondance entre l'adresse et le numéro de l'IRIS est nécessaire. Mais toutes les communes ne sont pas divisées en IRIS, et la plupart des IRIS se superposent aux communes. Cette correspondance adresses-zonages se répartit comme suit :

- Pour les communes de moins de 5000 habitants, la taille de l'IRIS correspond à la taille de la commune,
- Pour les communes entre 5000 et 10 000 habitants n'appartenant pas à la communauté de communes de la capitale régionale : la commune se décompose en plusieurs IRIS homogènes en terme de populations,

- Pour les communes entre 5000 et 10 000 habitants appartenant à la communauté de communes de la capitale régionale : la commune se décompose en plusieurs IRIS homogènes en termes de populations,
- Pour les communes de plus de 10 000 habitants, la commune se décompose en plusieurs IRIS homogènes en terme de populations.

Selon les études réalisées pour cette thèse, le géocodage a été réalisé par l'équipe Cancers & Préventions U1086 INSERM de Caen, avec une MACRO commande SAS 8.2 (SAS Insitute inc, NC) contenant l'utilisation de la procédure PROC SQL, ou par l'équipe de l'Unité de Biostatistiques du Centre Georges-François Leclerc à Dijon et le géocodage a été effectué avec le logiciel Links.

I.3. Variables socio-économiques, géographiques et indices de défavorisation

Le choix de la ou des variables utilisées pour caractériser le niveau socio-économique des patients, appelées aussi marqueurs de pauvreté, est également très important dans nos études, même si le choix de l'indice en lui-même est beaucoup moins discriminant que le choix du niveau géographique [Woods et al., 2005]. L'INSEE met à notre disposition une très grande quantité de variables sur la population, le taux de chômage, le revenu moyen, la composition des ménages, l'éducation, le logement… qu'on peut utiliser de façon brute, ou de façon composite en élaborant un indice de défavorisation.

Il n'existait pas jusqu'à récemment d'indice de défavorisation au niveau de l'IRIS élaboré à partir de la population française, ce qui obligeait les chercheurs à utiliser les variables brutes ou les indices anglo-saxons de Carstairs et Morris [Carstairs, 1995] et Townsend [Townsend P., 1987]. Mais ceux-ci ont révélé des limites, notamment car les critères anglo-saxons ne sont pas toujours adaptés au territoire français, et également en raison d'un changement des critères de

richesse ou de pauvreté depuis leur élaboration, comme le fait de ne pas posséder de voiture, ou d'être locataire, pour prendre l'exemple de l'indice de Townsend que nous avons utilisé dans l'étude sur l'accès aux chirurgiens spécialisés dans le cancer du sein.

Depuis 2004, l'indice de référence en Grande-Bretagne est l'« Index of Multiple Deprivation » (IMD). Utilisé à une échelle géographique fine (Super Output Area SOA, 1500 habitants en moyenne), cet indice est fondé sur 38 variables relatives à sept domaines (revenus, emploi, santé, éducation, accès aux services, crime, environnement de vie). Les résultats sont présentés sous la forme d'un classement général des SOA's et de classements spécifiques dans chacun des sept domaines pris en compte. L'IMD est aussi décliné pour certaines catégories de la population (enfants, personnes âgées…). Compte tenu des difficultés d'accès à certaines données (crime) ainsi que des éventuelles réticences vis-à-vis de ce type d'outil, il est peu probable de voir un tel indice utilisé en France.

Pour notre étude, l'indice de Townsend a été calculé pour chaque IRIS comme suit (Source : Public Health Network, NHS Bristol):

Etape 1: Les variables suivantes sont extraites des données du recensement :

V1 = pourcentage de résidents actifs âgés de 16 à 59/64 ans, qui sont au chômage

V2 = pourcentage de foyers privés qui ne possèdent pas de voiture

V3 = pourcentage de logements privés habités en location

V4 = pourcentage de logements privés avec plus d'une personne par pièce

Etape 2 : Les distributions des variables extraites sont « normalisées » en utilisant les transformations suivantes :

N1 = LN (V1+1)

N2 = LN (V2+1)

N3 = SQRT (V3)

N4 = LN (V4+1)

Etape 3 : Les variables sont standardisées en soustrayant la moyenne et en divisant par l'écart-type :

S1 = (N1 - mean of N1)/ S.D. of N1

S2 = (N2 - mean of N2)/ S.D. of N2

S3 = (N3 - mean of N3)/ S.D. of N3

S4 = (N4 - mean of N4)/ S.D. of N4

Etape 4 : Le Score de Townsend est calculé en additionnant les variables standardisées : Townsend = S1 + S2 + S3 + S4.

On obtient donc un score par IRIS, et sa moyenne sur l'ensemble des IRIS est nulle par construction. Nous l'avons ensuite découpé en quintiles d'IRIS. L'adresse postale nous a permis d'affecter chaque patiente dans son IRIS de résidence et donc de correspondre à un des quintiles de l'indice de Townsend.

Les variables ont été obtenues grâce à la collaboration du Centre Maurice Halbwachs (CMH, http://www.cmh.ens.fr) et sur le site de l'Insee (http://www.insee.fr/fr/). Ces variables sont issues des derniers recensements de la population française de 1999 et 2006.

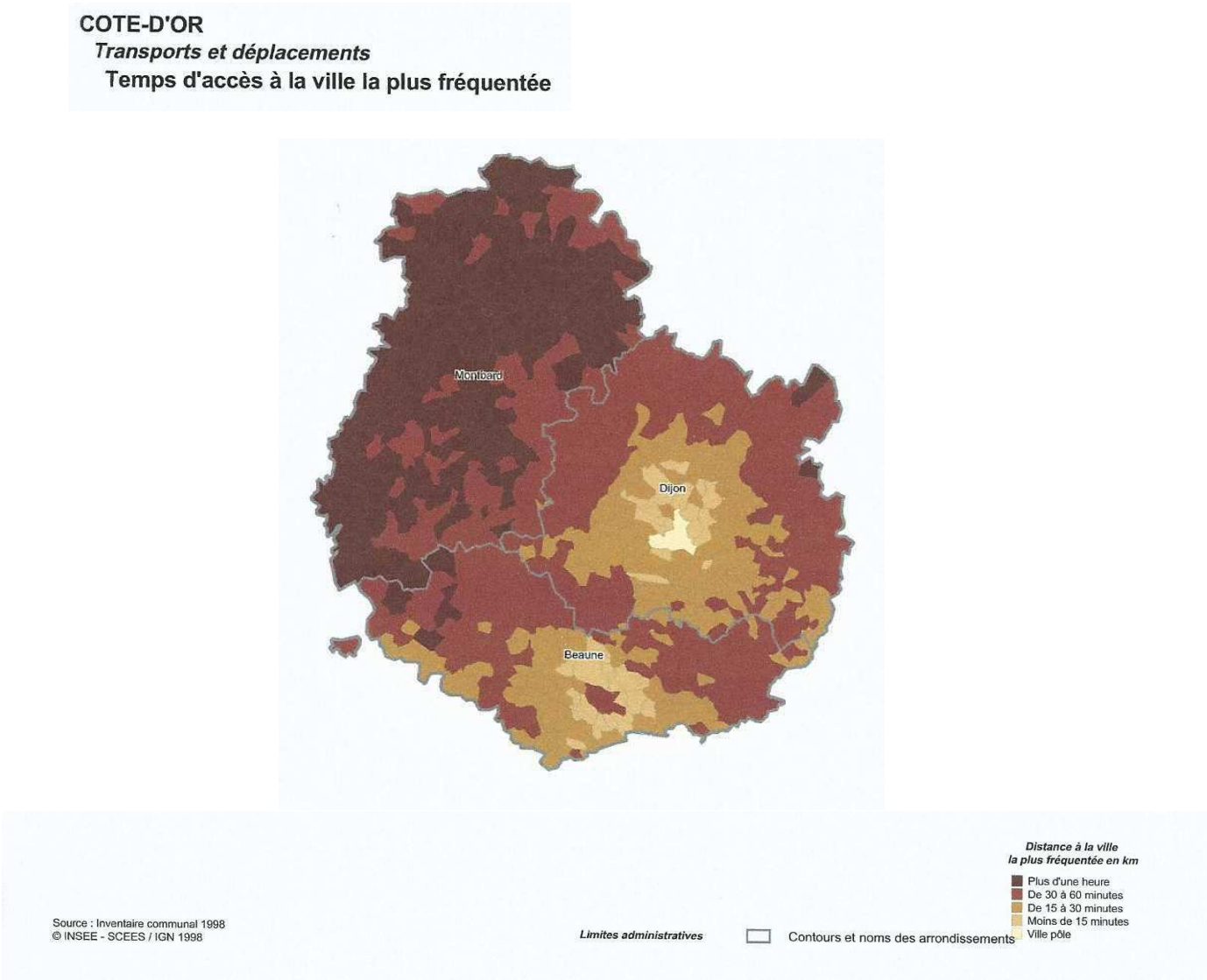
Un nouvel indice, applicable aux pays européens et adapté à la France, a été élaboré récemment, l'EDI français (European transnational ecological Deprivation Index) [Pornet et al., 2012] mais nous n'avons pu l'utiliser que pour notre dernière étude sur les facteurs socio-économiques individuels par questionnaire, dans les départements de Côte d'Or et du Calvados.

Les critères géographiques sont essentiellement la nature rurale ou urbaine de la zone de résidence et la distance séparant le domicile des patientes du centre de traitement du cancer de référence le plus proche, par la route.

Le critère rural/urbain a été attribué d'après les définitions données par l'INSEE : Un IRIS rural est un IRIS avec moins de 10 000 habitants et non situé dans une aire urbaine.

Les distances ont été calculées par l'équipe Cancers & Preventions INSERM U1086 de la Faculté de médecine de Caen, grâce au logiciel MapInfo 6.5 (Mapinfo corporation) et son extension Chronomap 1.1 (Magellan ingénierie) et à la base de données routières vectorielles IGN Route500, qui décrit 500 000 km de routes françaises à la date du 11 mars 2003. Ce que nous avons défini comme la distance est en fait le trajet le plus rapide en voiture entre le domicile et le centre de traitement le plus proche (exemple pour la Côte d'Or : Figure 3). Nous avons ensuite regroupé cette variable en plusieurs catégories d'éloignement géographique.

Figure 3 : Carte représentant le temps d'accès en voiture à la ville la plus fréquentée (Source : Insee)



I.4. Statistiques, généralités

I.4.1. Mesure de la survie globale

La survie est un des critères de jugement principaux utilisés dans les études épidémiologiques (survies globale et relative) en cancérologie. La survie globale est définie comme étant le délai entre la date de diagnostic et la date de décès (toutes causes) ou la date de dernières nouvelles. La survie globale tient compte de toutes les causes de mortalité et pas seulement la mortalité liée à la pathologie étudiée.

L'estimation des taux de survie globale se fait par la méthode de Kaplan Meier. L'estimateur de Kaplan Meier est défini par :

$$S(t)=\prod_{ti\leq t} ni-mi/ni$$

où *ni* représente le nombre d'individus à risque juste avant *ti* et *mi* le nombre d'évènements observés à l'instant *ti*.

L'estimateur de sa variance est donné par la formule de Greenwood :

$$Var(S(t)=(S(t))\ 2\sum_{ti\leq t} mi/ni\ (ni-mi)$$

La comparaison des taux de survie est effectuée à l'aide du test du LogRank.

Le modèle à risque proportionnel de Cox [Cox D R, 1972] permet d'estimer et de tester les forces d'associations entre les variables d'intérêt et les évènements pronostiques. Le modèle de Cox s'écrit :

$$\lambda\ (t, X)= \lambda\ 0(t)\ \exp\ (\beta X)$$

où λ 0 représente une fonction de risque de base, β est le vecteur des coefficients des covariables et X est la matrice des covariables.

Le risque relatif (RR) est calculé à partir de l'estimation des coefficients :

$$RR= \lambda\ (t)= \lambda\ 0(t)=\exp\ \beta$$

La vérification de l'hypothèse de proportionnalité doit être faite pour toutes les variables rentrées dans le modèle de Cox.

I.4.2. Généralités sur les modèles multiniveaux

Dans deux de nos études nous avons utilisé conjointement des variables individuelles et des variables agrégées à l'IRIS, par manque de données individuelles.

La plupart du temps ces analyses étaient faites à un seul niveau, mais ignorer ainsi la structure hiérarchique des données induit un biais dans l'estimation des estimateurs [Chaix and Chauvin, 2002] :

- A partir des données agrégées pour expliquer des comportements individuels : quand on mène l'analyse sur les groupes, en prenant les valeurs moyennes des individus de chaque groupe, l'erreur serait d'interpréter les différences entre les groupes comme des différences entre les individus. C'est ce qu'on appelle l'erreur écologique.
- A partir des données individuelles : traiter les observations au niveau élémentaire ne permet pas d'étendre les conclusions au niveau du contexte. Travailler sur des données individuelles sans prendre en compte l'effet de l'environnement sur l'individu (corrélation entre individus d'une même grappe, classe ou région…) conduit à l'erreur atomiste.

Par ailleurs une hypothèse nécessaire à l'utilisation des modèles de régression est celle de l'indépendance des observations. Dans le cas de données individuelles et agrégées, donc avec une structure hiérarchique, cette hypothèse est violée. L'utilisation de modèles multiniveaux est alors nécessaire dans ces analyses de régression.

Les méthodes d'analyse multiniveaux ont été développées, en particulier, par H. Goldstein (Londres) et J.J. Hox (Amsterdam) dans les sciences de l'éducation et appliquées plus généralement par la suite, notamment en démographie et dans le domaine sanitaire [H Goldstein, 1995 ; Hox J, 1995]. Elles sont en particulier utilisées pour rechercher des corrélations entre d'une part des indicateurs individuels et d'autre part des variables socio-économiques prises en compte simultanément à un ou plusieurs niveaux : individu, région, etc. Elles permettent ainsi d'étudier de quelle manière l'environnement socio-économique des individus influe sur les

associations statistiques observées au niveau individuel, de démontrer ainsi l'existence d'un « effet classe » ou « effet contextuel » en prenant en compte la structure hiérarchique des données, après ajustement sur les caractéristiques individuelles.

Les modèles multiniveaux permettent de connaître la part de variance due à chaque niveau, ainsi que les interactions entre les niveaux. Ils permettent de déterminer l'effet de contexte, en tenant compte de l'effet de composition (corrélation intra-classe entre les individus, alors la variance contextuelle varie avec la prise en compte de variables individuelles).

Si l'effet propre du niveau agrégé n'est pas significatif (pas de corrélation entre individus d'un même niveau agrégé), le modèle devient un modèle contextuel classique, à savoir sans hiérarchisation. Autrement, si cet effet est significatif, les estimations du modèle contextuel classique sont biaisées, puisque l'hypothèse indispensable aux méthodes classiques d'analyse à un niveau, celle de l'indépendance des observations, n'est plus valide.

DEUXIEME PARTIE : INFLUENCE DES CARACTERISTIQUES SOCIO-ECONOMIQUES ET DES PRATIQUES DE SURVEILLANCE SUR LA SURVIE DES CANCERS DU SEIN

ETUDE A PARTIR DES DONNEES DES REGISTRES DE 5 DEPARTEMENTS FRANÇAIS

II.1.Introduction

Nous avons vu que le cancer du sein était le plus fréquent de tous les cancers de la femme dans le monde, en particulier dans les pays occidentaux [Ferlay et al., 2007 ; Parkin et al., 2005] et qu'il était également la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France, en particulier de mortalité prématurée (plus de 4100 décès avant 65 ans en 2005). Alors que l'incidence est en forte augmentation, la mortalité par cancer du sein sur l'ensemble des vingt dernières années demeure globalement stable, avec environ 11 200 décès en 2005 (9 450 en 1985) [INVS FRANCIM INC Hôpitaux de Lyon and CépiDC, 2008]. Ceci traduit une amélioration de la survie due à la fois aux progrès thérapeutiques et, dans un contexte de développement du dépistage individuel et organisé, à un diagnostic plus précoce.

Enfin nous avons vu que le taux de dépistage organisé du cancer du sein, malgré une progression régulière est encore loin des référentiels européens qui fixent un objectif de 70 % pour que ce programme soit pleinement efficace.

Si le stade de la tumeur au diagnostic et ses caractéristiques physiopathologiques sont des facteurs pronostiques bien reconnus de la survie, les facteurs socio-économiques et les pratiques de surveillance ont été étudiés avec des résultats contradictoires [Gill et al., 2004 ; Joensuu et al., 2004 ; Klemi et al., 2003].

En France, les données collectées par les registres des cancers permettent de connaître les taux d'incidence et de survie, et de mener de nombreuses études évaluant l'efficacité des stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques [Chia et al., 2001].

L'objectif de ce travail était d'étudier l'influence des facteurs socio-économiques et des pratiques de surveillance des patientes sur la survie globale du cancer du sein à partir de données issues des registres de tumeurs, en plus des facteurs pronostiques déjà connus et habituellement étudiés.

L'objectif secondaire était de déterminer si ces facteurs pouvaient influencer la survenue de récidives ou de métastases à distance, leur délai d'apparition et la survie des patientes après cet événement.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (Annexe 2): Gentil-Brevet J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M, et al. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. Br J Cancer 2008 Jan 15;98(1):217-24

II.2. Matériel et Méthodes

II.2.1. Patientes et variables étudiées

II.2.1.1. Cohorte initiale de 1997

Afin d'étudier les facteurs influençant le stade de découverte du cancer du sein en 1997, une cohorte de patientes atteintes de cancer du sein invasif a été constituée à partir des données de 5 registres des cancers français : Côte d'Or, Doubs, Isère, Bas-Rhin et Tarn. Le questionnaire initial de 1997 est présenté en annexe 3.

En Côte d'Or, les patientes correspondaient à l'exhaustivité des cas recueillis pendant 10 mois de l'année 1997. Dans le Doubs et le Tarn, il s'agissait de la totalité des cas diagnostiqués pendant toute l'année. En Isère et dans le Bas-Rhin, l'effectif étudié correspondait à un échantillon représentatif des cas diagnostiqués chez les habitantes de ces départements, en 1997 et 1995 respectivement.

Les données collectées dans le dossier médical ont été complétées par une enquête auprès du médecin généraliste et du médecin spécialiste. Des informations précises ont été obtenues sur :

- les patientes (âge, mode de vie, enfants, données socio-professionnelles),

- les antécédents de surveillance mammographique et gynécologique, respectivement dans les 6 ans et dans les 3 ans précédant le diagnostic,
- la filière de diagnostic,
- le cancer (histologie, stade de diagnostic),
- les trajectoires individuelles des patientes dans le système de soins pendant au minimum 6 mois après le diagnostic.

L'analyse des données individuelles concernant le niveau socio-économique des patientes a été complétée par l'apport de données concernant la commune de résidence des patientes fournies par l'INSEE, sur le revenu net moyen par foyer fiscal et le nombre de foyers non imposables dans la commune de résidence. A partir de celles-ci deux variables ont été créées : la variable "proportion de foyers non imposables commune/département", qui est le rapport entre le nombre de foyers imposables dans la commune de résidence de la patiente, et le nombre moyen par commune de foyers imposables dans le département ; de même la variable "proportion du revenu net moyen par foyer fiscal commune/département" est le rapport entre le revenu net moyen par foyer fiscal de la commune et le revenu net moyen par foyer fiscal du département. Le caractère urbain ou rural de la commune de résidence a également été colligé.

L'âge des patientes au diagnostic a été divisé en trois classes : moins de 50 ans, de 50 à 70 ans et plus de 70 ans.

La variable "niveau socio-éducatif" a été élaborée à partir de la catégorie professionnelle, et lorsque celle–ci était inconnue, à partir du niveau d'études. Les catégories professionnelles ont été regroupées en deux classes : "agriculteurs, artisans, ouvriers, inactifs" et "cadres, professions intermédiaires, employés", de même que le niveau d'étude : "aucun diplôme ou Certificat d'Etudes Primaires" et "Certificat d'Aptitude Professionnelle, baccalauréat ou études supérieures".

La variable "circonstances de réalisation de la mammographie diagnostique" comportait initialement cinq modalités :

- dépistage de masse organisé,
- dépistage individuel par le médecin, sans point d'appel,
- signes cliniques détectés par la patiente,
- signes cliniques détectés par le médecin,
- patiente à haut-risque de développer un cancer du sein.

Elles ont été regroupées en deux classes : "mammographie réalisée dans le cadre d'un dépistage", comprenant les deux premières, et "mammographie réalisée sur point d'appel ou surveillance particulière pour risque élevé" rassemblant les trois autres.

Le stade de découverte, à partir de la classification TNM des cancers du sein, a été divisé en quatre classes : "T1a ou b N0 M0", "T1c N0 M0", "T2 et/ou N+ M0" et "T3 ou T4 et/ou M1".

II.2.1.2. Suivi en 2006

L'échantillon de patientes atteintes de cancer du sein constitué en 1997 a fait l'objet d'un suivi en 2006, sous la forme d'un questionnaire envoyé aux cinq registres de tumeurs ayant participé à l'étude initiale. Ceux-ci ont été remplis à partir des dossiers médicaux des patientes et des renseignements fournis par les médecins, généralistes et spécialistes. Le statut vital a également pu être établi par interrogation de diverses autres sources : RNIPP (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques), mairie de naissance, certificat de décès ou CNAM (Caisse Nationale d'assurance Maladie). Le questionnaire de suivi de 2006 est présenté en annexe 4.

Les données recueillies concernaient :

- la patiente : statut vital, date des dernières nouvelles ou date de décès, cause du décès (cancer du sein ou non),
- l'évolution de la tumeur initiale,

- la survenue éventuelle d'une récidive locale, de métastases à distance ou d'un deuxième cancer du sein, avec les types, dates et lieux de traitement respectifs.

Les questionnaires ont ensuite été centralisés et saisis dans une base de données au Registre des Tumeurs Gynécologiques de Côte d'Or. Enfin les fichiers ont été fusionnés avec les données de 1997.

II.2.2. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée au Registre des Tumeurs Gynécologiques de Côte d'Or. La date de point pour le suivi a été fixée au 30 juin 2006.

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de leur moyenne, écart-type et médiane et les variables qualitatives par leur fréquence et leur pourcentage par rapport à la population étudiée.

Des régressions logistiques uni et multivariées ont été réalisées pour étudier les facteurs influençant le stade de diagnostic du cancer du sein (stade TNM T1a ou b N0 M0 versus tous les autres). Toutes les variables ont été étudiées en modèle univarié, et le seuil α=0,05 a été utilisé pour sélectionner les variables à rentrer dans le modèle multivarié. Pour chacune d'entre elles ont été calculés l'odds ratio et son intervalle de confiance à 95 %.

L'analyse des facteurs influençant la survenue d'une récidive ou de métastases a été réalisée par une régression logistique uni et multivariée, avec un seuil α=0,10 pour sélectionner les variables à rentrer dans le modèle multivarié. La corrélation entre ces variables significatives en analyse univariée a été testée afin d'étudier les possibles associations. Pour chaque variable ont été calculés l'odds ratio et son intervalle de confiance à 95 %.

La survie globale (délai entre la date de diagnostic et la date de dernières nouvelles, toutes causes de décès confondues), la survie sans évènement (délai entre la date de diagnostic et la date de la première récidive locale ou à distance) et la survie après récidive ou métastases (délai entre la date de récidive ou d'apparition de la première métastase et la date de dernières

nouvelles, toutes causes de décès confondues) ont été estimées en analyse univariée par la méthode de Kaplan-Meier, et les courbes de survies ont été comparées par le test du Log-Rank. Le seuil α=0,10 a été utilisé pour sélectionner les variables à rentrer dans le modèle multivarié. L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant le modèle de régression de Cox [Cox D R, 1972]. Pour chaque variable ont été calculés le risque relatif et son intervalle de confiance à 95 %. La corrélation entre les variables significatives en univarié a été étudiée.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.1 et le seuil de significativité a été fixé à α=0,05.

II.3.Résultats

II.3.1. Description de la population d'étude

II.3.1.1. Les patientes

II.3.1.1.a. Lieu de résidence et caractéristiques socio-économiques et géographiques

Parmi les 1040 patientes, 201 (19,3 %) résidaient en Côte D'Or, 229 (22,0 %) dans le Doubs, 240 (23,1 %) en Isère, 176 (16,9 %) dans le Bas-Rhin et 194 (18,7 %) dans le Tarn.

La répartition des patientes par département selon les caractéristiques socio-économiques et géographiques de leur commune de résidence est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les caractéristiques socio-économiques et géographiques de leur commune de résidence, par département.

	CÔTE D'OR N=201	DOUBS N=229	ISÈRE N=240	BAS-RHIN N=176	TARN N=194	TOTAL
Proportion de foyers non imposables com/dépt						
< 85 %	29	55	67	35	17	**203 (19,5%)**
85 à 115 %	117	150	120	82	154	**623 (59,9%)**
> 115 %	53	24	50	58	12	**197 (18,9%)**
Inconnu	*2*	*0*	*3*	*1*	*11*	***17 (1,7%)***
Proportion revenu net foyer fiscal com/dépt						
< 85 %	51	17	49	14	24	**155 (14,9%)**
85 à 115 %	127	169	149	135	143	**723 (69,5%)**
> 115 %	23	43	39	26	16	**147 (14,1%)**
Inconnu	*0*	*0*	*3*	*1*	*11*	***15 (1,5%)***
Commune						
Urbaine	145	169	173	124	102	**713 (68,6%)**
Rurale	56	60	66	52	92	**326 (31,3%)**
Inconnu	*0*	*0*	*1*	*0*	*0*	***1 (0,1%)***

II.3.1.1.b. Caractéristiques socio-économiques

La moyenne d'âge au moment du diagnostic des patientes était de 60,6 ans ($IC_{95\%}$= [47,2-74,0]), la médiane de 60,3 ans. La plus jeune patiente avait 23,7 ans et la plus âgée 96,3 ans.

Tableau 2 : caractéristiques socio-économiques des patientes

	FREQUENCE	POURCENTAGE
Classe d'âge		
< 50 ans	242	23,3 %
50 à 70 ans	507	48,8 %
> 70 ans	282	27,1 %
Inconnu	*9*	*0,8 %*
Mode de vie		
En couple	624	60,0 %
Seule dont :	330 dont :	31,7 %
Célibataire	94	9,0 %
Divorcée/séparée	57	5,5 %
Veuve	179	17,2 %

Inconnu	*86*	*8,3 %*
Nombre d'enfants		
0 ou 1	391	37,6 %
2 et plus	649	62,4 %
Inconnu	*0*	*0 %*
Catégorie professionnelle		
Agriculteurs	40	3,8 %
Artisans	44	4,3 %
Cadres	35	3,5 %
Professions intermédiaires	124	11,9 %
Employés	202	19,5 %
Ouvriers	62	5,7 %
Inactifs (retraités, chômeurs, au foyer)	330	31,8 %
Inconnu	*203*	*19,5 %*
Niveau socio-éducatif		
Faible	495	47,6 %
Elevé	371	35,7 %
Inconnu	*174*	*16,7 %*

Le mode de vie solitaire augmente avec l'âge : parmi les moins de 70 ans, plus de 70% vivent en couple, 77,2 et 72,4 % respectivement pour les moins de 50 ans et les 50-70 ans ; par contre les femmes de plus de 70 ans ne sont plus que 41,9 % à ne pas vivre seule.

II.3.1.1.c. Antécédents et pratiques de surveillance

Comme le montre le tableau 3, plus de 32 % des patientes n'ont pas eu de mammographie dans les années précédant leur diagnostic de cancer du sein. De même, près de 18 % des patientes n'ont pas bénéficié d'une consultation gynécologique, ni pour suivi de contraception orale, ni pour frottis, ni pour traitement hormonal substitutif.

Tableau 3 : antécédents et pratiques de surveillance des patientes

	FREQUENCE	POURCENTAGE
Antécédent de pathologie mammaire bénigne		
oui	180	17,3 %
non	540	51,9 %
Inconnu	*320*	*30,8 %*
Antécédent personnel de cancer		
oui	48	4,6 %
non	992	95,4 %
Inconnu	*0*	*0 %*
Mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic		
Aucune	334	32,1 %
Au moins une	523	50,3 %
Inconnu	*183*	*17,6 %*
Consultation gynécologique dans les 3 ans précédant le diagnostic		
Aucune	185	17,8 %
Au moins une	480	46,2 %
Inconnu	*375*	*36,0 %*
Mammographie diagnostique réalisée		
Sur point d'appel clinique	715	68,8 %
Par dépistage	207	19,9 %
Inconnu	*118*	*11,3 %*

Plus de 63 % des patientes âgées de 50 à 70 ans font leur mammographie diagnostique sur point d'appel clinique et non dans le cadre d'un dépistage (tableau 4).

Tableau 4 : Pratiques de surveillance en fonction de la classe d'âge

	< 50 ANS N=242 (%)	50 A 70 ANS N=507 (%)	> 70 ANS N=282 (%)
Mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic			
Aucune	77 (31,8)	115 (22,7)	140 (49,6)
Au moins une	131 (54,1)	312 (61,5)	78 (27,7)
Inconnu	*34 (14,1)*	*80 (15,8)*	*64 (22,7)*
Surveillance gynécologique dans les 3 ans précédant le diagnostic			
Aucune	13 (5,4)	60 (11,8)	111 (39,4)
Au moins une	157 (64,9)	274 (54,0)	47 (16,7)
Inconnu	*72 (29,7)*	*173 (34,2)*	*124 (44,0)*
Mammographie diagnostique réalisée			
Sur point d'appel clinique	187 (77,3)	322 (63,5)	199 (70,6)
Par dépistage	33 (13,6)	142 (28,0)	30 (10,6)
Inconnu	*22 (9,1)*	*43 (8,5)*	*53 (18,8)*

II.3.1.1.d. Pratiques de surveillance et circonstances de diagnostic selon les caractéristiques socio-économiques

La proportion de patientes ayant réalisé au moins une mammographie en prévention du cancer du sein dans les 6 ans qui ont précédé le diagnostic (Tableau 5), est significativement différente selon le département, le mode de vie solitaire ou non (les femmes vivant seules ont moins fréquemment bénéficié d'une mammographie), et le niveau socio-éducatif (les femmes de niveau socio-éducatif plus faible ont moins fréquemment bénéficié d'une mammographie).

Le tableau 6 montre que la proportion de patientes ayant bénéficié d'au moins une consultation gynécologique dans les 3 ans qui ont précédé le diagnostic est également significativement différente selon le département, le mode de vie solitaire ou non et le niveau socio-éducatif : les femmes vivant seules et les femmes de niveau socio-éducatif plus faible ont moins fréquemment consulté leur gynécologue.

Tableau 5 : Réalisation de mammographies préventives selon les caractéristiques socio-économiques

NOMBRE DE MAMMOGRAPHIES DANS LES 6 ANS PRECEDANT LE DIAGNOSTIC	AUCUNE N=334	AU MOINS UNE N=523	P
Département			
Côte d'Or	88 (26,3%)	109 (20,8%)	
Doubs	52 (15,6 %)	126 (24,1%)	
Isère	52 (15,6 %)	120 (22,9%)	<0,001
Bas-Rhin	64 (19,2%)	95 (18,2%)	
Tarn	78 (23,3 %)	73 (14.0%)	
Inconnu	*0*	*0*	
Proportion de foyers non imposables commune/département			
< 115 %	252 (75,4%)	419 (80,1%)	0,137
> 115 %	74 (22,2%)	95 (18,2%)	
Inconnu	*8 (2,4%)*	*9 (1,7%)*	
Proportion du revenu net foyer fiscal commune/département			
< 115 %	284 (85,0%)	444 (84,9%)	0,793
> 115 %	43 (12,9%)	71 (13,6%)	
Inconnu	*7 (2,1%)*	*8 (1.5%)*	
Type de commune			
Urbaine	217 (65,0%)	369 (70.5%)	0,098
Rurale	116 (34,7%)	154 (29,5%)	
Inconnu	*1 (0,3%)*	*0*	
Mode de vie			
Seule	133 (39,8%)	150 (28,8%)	0,001
Pas seule	185 (55,4%)	341 (65,2%)	
Inconnu	*16 (4,8%)*	*32 (6,0%)*	
Nombre d'enfants			
0 ou 1	135 (40,4%)	179 (34 ,2%)	0,067
2 et plus	199 (59,6%)	344 (65,8%)	
Inconnu	*0*	*0*	
Niveau socio-éducatif			
Faible	190 (56,9%)	224 (42,8%)	<0,001
Elevé	96 (28,7%)	232 (44,4%)	
Inconnu	*48 (14,4%)*	*67 (2,8%)*	

Tableau 6 : Surveillance gynécologique selon les caractéristiques socio-économiques

NOMBRE DE CONSULTATIONS GYNECOLOGIQUES DANS LES 3 ANS PRECEDANT LE DIAGNOSTIC	AUCUNE N=185	AU MOINS UNE N=480	P
Département			
Côte d'Or	37 (20,0%)	107(22,3%)	
Doubs	44 (23,8%)	120 (25,0%)	
Isère	27 (14,6%)	109 (22,7%)	<0,001
Bas-Rhin	14 (7,6%)	72 (15,0%)	
Tarn	63 (34,0%)	72 (15,0%)	
Inconnu	*0*	*0*	
Proportion de foyers non imposables commune/département			
< 115 %	147 (79,5%)	393 (81,9%)	0,771
> 115 %	32 (17,3%)	80 (16,7%)	
Inconnu	*6 (3,2%)*	*7 (1,4%)*	
Proportion du revenu net foyer fiscal commune/département			
< 115 %	156 (84,3%)	394 (82,1%)	0,227
> 115 %	23 (12,5%)	79 (16,5%)	
Inconnu	*6 (3,2%)*	*7 (1,4%)*	
Type de commune			
Urbaine	115 (62,2%)	337 (70.2%)	0,057
Rurale	69 (37,3%)	143 (29,8%)	
Inconnu	*1 (0,5%)*	*0*	
Mode de vie			
Seule	105 (56,9%)	119 (24,8%)	<0,001
Pas seule	77(41,6%)	336 (70,0%)	
Inconnu	*3 (1,5%)*	*25 (5,2%)*	
Nombre d'enfants			
0 ou 1	75 (40,5%)	163 (34 ,0%)	0,113
2 et plus	110 (59,5%)	317 (66,0%)	
Inconnu	*0*	*0*	
Niveau socio-éducatif			
Faible	121 (65,3%)	199 (41,5%)	<0,001
Elevé	42 (22,7%)	228 (47,5%)	
Inconnu	*22 (11,0%)*	*53 (11,0%)*	

Enfin, les circonstances de réalisation de la mammographie diagnostique ne varient significativement que selon le département de résidence (tableau 7).

Tableau 7 : Circonstances de réalisation de la mammographie diagnostique selon les caractéristiques socio-économiques

CIRCONSTANCES DE REALISATION DE LA MAMMOGRAPHIE DIAGNOSTIQUE	SUR POINT D'APPEL N=715	DEPISTAGE N=207	P
Département			
Côte d'Or	143 (20,0%)	52 (25,1%)	
Doubs	165 (23,1%)	37 (17,9%)	
Isère	158 (22,1%)	58 (28,0%)	0,008
Bas-Rhin	116 (16,2%)	39 (18,9%)	
Tarn	133 (18,6%)	21 (10,1%)	
Inconnu	*0*	*0*	
Proportion de foyers non imposables commune/département			
< 115 %	568 (79,4%)	168 (81,2%)	0,738
> 115 %	134 (18,7%)	37 (17,9%)	
Inconnu	*13 (1,9%)*	*2 (0,9%)*	
Proportion du revenu net foyer fiscal commune/département			
< 115 %	598 (83,6%)	176 (85,0%)	0,747
> 115 %	106 (14,8%)	29 (14,1%)	
Inconnu	*11 (1,6%)*	*2 (0,9%)*	
Type de commune			
Urbaine	495 (69,3%)	144 (69,6%)	0,948
Rurale	219 (30,7%)	63 (30,4%)	
Inconnu	*1 (0,0%)*	*0*	
Mode de vie			
Seule	236 (33,0%)	51 (24,6%)	0,053
Pas seule	432 (60,4%)	133 (64,3%)	
Inconnu	*47 (6,6%)*	*23 (11,1%)*	
Nombre d'enfants			
0 ou 1	265 (37,1%)	71 (34,3%)	0,467
2 et plus	450 (62,9%)	136 (66,7%)	
Inconnu	*0*	*0*	
Niveau socio-éducatif			
Faible	340 (47,6%)	99 (47,8%)	0,777
Elevé	267 (37,3%)	74 (35,7%)	
Inconnu	*108 (15,1%)*	*16,5%)*	

II.3.1.2.La tumeur

II.3.1.2.a. Caractéristiques physiopathologiques de la tumeur

Tableau 8 : stade au diagnostic et caractéristiques histologiques de la tumeur (N=1040)

	FREQUENCE	POURCENTAGE
Stade au diagnostic		
T1a ou b N0 M0	167	16,1 %
T1c N0 M0	231	22,2 %
T2 et/ou N1 M0	445	42,8 %
T3 ou 4 N0 ou 1 et/ou M1	119	11,4 %
Inconnu	*78*	*7,5 %*
Métastases au diagnostic		
Oui	61	5,9 %
Non	912	87,7 %
Inconnu	*67*	*6,4 %*
Tumeur plurinodulaire		
Oui	160	15,4 %
Non	787	75,7 %
Inconnu	*93*	*8,9 %*
Type histologique		
Canalaire	857	82,4 %
Lobulaire	110	10,6 %
Autre	18	1,7 %
Inconnu	*55*	*5,3 %*

Seules 16,1 % des patientes ont eu leur cancer du sein invasif découvert au stade le plus précoce T1 a ou b N0 M0, et 5,9 % ont un cancer d'emblée métastatique.

II.3.1.2.b. Distribution du stade de découverte de la tumeur selon les caractéristiques socio-économiques et les pratiques de surveillance des patientes

Le stade de découverte de la tumeur n'est pas significativement différent selon les caractéristiques géo-économiques de la commune de résidence des patientes, ni selon leur mode de vie solitaire ou non (tableau 9). Par contre les femmes ayant 2 enfants ou plus, ou avec un niveau socio-éducatif élevé, ainsi que celles se faisant surveiller régulièrement, tant sur le plan mammographique que gynécologique, ont un stade de découverte significativement plus précoce.

Enfin, les femmes dont la mammographie diagnostique a été pratiquée dans le cadre d'un dépistage, et non sur point d'appel clinique ou en raison d'un fort risque de cancer, ont un stade de découverte très significativement plus précoce.

Tableau 9 : comparaison du stade de découverte en fonction des caractéristiques socio-économiques et des pratiques de surveillance des patientes

	T1A OU B N0 M0 N=167	T1C, T2, T3 OU T4 N0/1 M0/1 N=795	P
Proportion de foyers non imposables commune/département			
< 115 %	139 (83,2 %)	623 (78,4 %)	0,187
> 115 %	26 (15,6 %)	158 (19,9 %)	
Inconnu	*2 (1,2 %)*	*14 (1,7 %)*	
Proportion du revenu net foyer fiscal commune/département			
< 115 %	139 (83,2 %)	672 (84,5 %)	0,599
> 115 %	26 (15,6 %)	111 (14,0 %)	
Inconnu	*2 (1,2 %)*	*12 (1,5 %)*	
Type de commune			
Urbaine	117 (70,1 %)	542 (68,2 %)	0,649
Rurale	50 (29,9 %)	252 (31,7 %)	
Inconnu	*0*	*1 (0,1 %)*	
Mode de vie			
Seule	48 (28,0 %)	258 (32,5 %)	0,395
Pas seule	105 (62,9 %)	480 (60,40 %)	
Inconnu	*14 (8,4 %)*	*57 (7,2 %)*	
Nombre d'enfants			
0 ou 1	49 (29,3 %)	308 (38,7 %)	0,022
2 et plus	118 (70,7 %)	487 (61,3 %)	
Inconnu	*0*	*0*	
Niveau socio-éducatif			
Faible	65 (38,9 %)	398 (38,3 %)	0,003
Elevé	76 (45,5 %)	269 (25,9%)	
Inconnu	*26 (15,6 %)*	*128 (16,1 %)*	
Mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic			
Aucune	36 (21,6 %)	279 (35,1 %)	<0,001
Au moins une	108 (64,7 %)	381 (77,9 %)	
Inconnu	*23 (13,7 %)*	*135 (17,0 %)*	
Surveillance gynécologique dans les 3 ans précédant le diagnostic			
Aucune	16 (9,6 %)	154 (19,4 %)	<0,001
Au moins une	104 (62,3 %)	349 (43,9 %)	
Inconnu	*47 (28,1 %)*	*292 (36,7 %)*	
Mammographie diagnostique réalisée :			
Sur point d'appel clinique	74 (44,3 %)	596 (75,0 %)	<0,001
Par dépistage	78 (46,7 %)	110 (13,8 %)	
Inconnu	*15 (9,0 %)*	*89 (11,2 %)*	

II.3.1.2.c. Bilan diagnostique / bilan d'extension de la tumeur

Tableau 10 : Examens du bilan diagnostique et du bilan d'extension de la tumeur (N=1040)

	FREQUENCE	POURCENTAGE
Cytologie mammaire		
Oui	300	28,8 %
Non	678	65,2 %
Inconnu	*62*	*6,0 %*
Echographie mammaire		
Oui	534	51,3 %
Non	430	41,4 %
Inconnu	*76*	*7,3 %*
IRM sein		
Oui	25	2,4 %
Non	942	90,6 %
Inconnu	*73*	*7,0 %*
Cytologie ganglionnaire		
Oui	14	1,3 %
Non	954	91,8 %
Inconnu	*72*	*6,9 %*
Echographie hépatique		
Oui	829	79,7 %
Non	139	13,4 %
Inconnu	*72*	*6,9 %*
Radiologie pulmonaire		
Oui	836	80,4 %
Non	128	12,3 %
Inconnu	*76*	*7,3 %*
Scintigraphie osseuse		
Oui	586	56,3 %
Non	375	36,1 %
Inconnu	*79*	*7,6 %*
Scanner cérébral		
Oui	16	1,5 %
Non	938	90,2 %
Inconnu	*86*	*8,3 %*
Marqueur tumoraux		
Oui	808	77,7 %
Non	128	12,3 %
Inconnu	*104*	*10,0 %*

II.3.1.3. Le suivi en 2006

II.3.1.3.a. Population globale

Parmi les 1040 patientes atteintes d'un cancer du sein invasif faisant partie de l'échantillon initial de 1997, seules 6 (0,6 %) étaient perdues de vue. La médiane de suivi était de 8,3 ans. Le statut vital à la date de point était connu pour 1034 (99,4 %) d'entre elles : 723 (69,5 %) étaient toujours vivantes à la date de point le 30 juin 2006 et 311 (29,9 %) étaient décédées.

Le statut vital a été établi essentiellement par le biais des dossiers médicaux (46,2 %) et des médecins (32,5 %), et dans une moindre mesure par la mairie de naissance (9,9 %), le RNIPP (3,8 %), le certificat de décès (2,9 %) et la CNAM (0,3 %).

La survie des patientes à partir de la date de diagnostic était en moyenne de 7,3 ans ($IC_{95\%}$= [4,7-10,0]). Le taux de survie à cinq ans était de 81,2 %.

Parmi les 912 patientes sans métastase au diagnostic, 83 (9,1 %) ont présenté une récidive de leur cancer du sein (récidive homo ou controlatérale ou second cancer) et 154 (16,9 %) des métastases à distance. Le taux de récidive, locale et à distance confondus, s'élève à 22,9 %, certaines patientes ayant présenté les deux types de récidive à la fois.

II.3.1.3.b. Récidive locale du cancer du sein

La récidive locale est survenue en moyenne 4,5 ans après le diagnostic ($IC_{95\%}$= [1,7-7,3]). La plus précoce est apparue 10,4 mois après le diagnostic, et la plus tardive de notre cohorte 10,1 ans, sachant que le suivi le plus long possible, uniquement pour les patientes du Bas-Rhin, diagnostiquées en 1995, était de 11 ans.

Dans 22 des 83 cas de récidive (26.5 %), la patiente présentait une extension ganglionnaire au moment du diagnostic.

Les types et lieux de traitement de récidive locale sont exposés dans le tableau 11.

Tableau 11: type et lieu de traitement des récidives du cancer du sein (N=83)

	FREQUENCE	POURCENTAGE
Type de traitement		
Chirurgie	4	4,8 %
Chimiothérapie	15	18,1 %
Radiothérapie	20	24,1 %
Hormonothérapie	33	39,8 %
Soins palliatif	1	1,2 %
Inconnu	*10*	*12,0 %*
Lieu de traitement		
CHU	7	8,4 %
CRLCC	29	34,9 %
Clinique	41	49,5 %
CHG	4	4,8 %
Inconnu	*2*	*2,4 %*

La survie moyenne des patientes après récidive était de 3,1 ans ($IC_{95\%}$= [0,6-5,7]).

II.3.1.3.c. Métastases à distance

La première métastase à distance est survenue en moyenne 3,5 ans après le diagnostic (IC95%= [1,2-5,8]). La plus précoce est apparue 6,3 mois après le diagnostic et la plus tardive de notre cohorte 10,4 ans.

Le site de la première métastase à distance ainsi que les types et lieux de traitement sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Site, type et lieu de traitement des métastases à distance (N=154)

	FREQUENCE	POURCENTAGE
Site de la première métastase		
Poumon	12	7,8 %
Os	55	35,7 %
Foie	35	22,7 %
Cerveau	12	7,8 %
Autre	38	24,7 %
Inconnu	*2*	*1,3 %*
Type de traitement		
Chirurgie	0	0 %
Chimiothérapie	35	22,7 %
Radiothérapie	21	13,6 %
Hormonothérapie	60	39,0 %
Soins palliatif	28	18,2 %
Inconnu	*10*	*6,5 %*
Lieu de traitement		
CHU	23	14,9 %
CRLCC	48	31,2 %
Clinique	46	29,9 %
CHG	18	11,7 %
Inconnu	*19*	*12,3 %*

La survie des patientes après la survenue de métastases à distance de leur cancer du sein était en moyenne de 1,8 ans (IC95 %= [0,1-3,5]).

II.3.2. Survie globale des cancers du sein

II.3.2.1. Facteurs pronostiques de la survie globale

Dans un premier temps, la survie globale des 1040 patientes a été étudiée en fonction de toutes les variables recueillies au moment du diagnostic : données socio-économiques, pratiques de surveillance, caractéristiques de la tumeur et bilan diagnostique (tableau 13).

Les variables significatives après analyse multivariée sont :

- résider dans le département de l'Isère, qui est un facteur protecteur (RR=0,6 ; p=0,025),
- avoir plus de 70 ans au moment du diagnostic (RR=1,8 ; p<0,001),
- avoir un antécédent personnel de cancer autre que cancer du sein (RR=2,2 ; p=0,003),
- n'avoir réalisé aucune mammographie de prévention durant les 6 ans précédant le diagnostic (RR=1,7 ; p<0,001),
- n'avoir bénéficié d'aucune consultation gynécologique durant les 3 ans précédant le diagnostic (RR=1,5 ; p= 0,022),
- avoir bénéficié de sa mammographie diagnostique sur point d'appel clinique ou en raison d'un risque élevé de cancer du sein (RR=1,6 ; p=0,028) et non dans le cadre d'un dépistage
- le stade TNM de découverte, par rapport au stade T1a ou b N0 M0 : le stade T1c N0 M0 a un RR=4,7 (p=0,001), le stade T2 et/ou N+ M0 un RR=6,8 (p<0,001) et le stade T3 ou T4 et/ou M1 un RR=16,0 (p<0,001),
- le nombre de ganglions prélevés lors de l'intervention : moins de 10 RR=1,3 [1,0-1,7] (p=0,048),
- l'apparition de métastases à distance : RR=6,0 [4,6-7,8] (p<0,001).

Tableau 13 (1) : facteurs pronostiques de la survie globale, analyse univariée par test du Log Rank et méthode de Kaplan-Meier, et multivariée par régression de Cox†

	ANALYSE UNIVARIÉE LOG-RANK P-VALUE	ANALYSE MULTIVARIEE DE COX	
		RISQUE RELATIF (95% CI)	P
Département de résidence (N=1040)			
Doubs et Bas-Rhin	0,001	1	
Côte d'Or		0,7 (0,5-1,1)	0,115
Isère		0,6 (0,4-0,9)	0,025
Tarn		0,8 (0,6-1,2)	0,266
Proportion de foyers non imposables (N=1023)			
< 115 %	0,366	§	
> 115 %			
Proportion du revenu fiscal de référence (N=1025)			
< 115 %	0,403	§	
> 115 %			
Commune (N=1039)			
Urbaine	0,162	§	
Rurale			
Age au diagnostic (N=1031)			
< 50 ans	< 0,001	0,9 (0,6-1,3)	0,576
50 à 70 ans		1	
> 70 ans		1,8 (1,4-2,5)	< 0,001
Mode de vie (N=1031)			
Seul	0,009	0,9 (0,7-1,2)	0,904
Pas seul		1	
Nombre d'enfants (N=1040)			
0 ou 1	0,021	1,0 (0,8-1,3)	0,906
2 ou plus		1	
Profession (N=837)*			
Agriculteurs, artisans, ouvriers, inactifs	< 0,001	§	
Cadres, professions intermédiaires, employés			
Niveau d'étude (N=405) *			
CEP ou moins	<0,001	§	
CAP ou plus			
Niveau socio-éducatif (N=866)			
Faible	< 0,001	1,2 (0,8-1,8)	0,318
Elevé		1	
Antécédent de pathologie mammaire bénigne (N=720)			
Oui	0,084	1	
Non		1,2 (0,8-1,7)	0,401
Antécédent de cancer (N=1040)			
Oui	0,016	2,2 (1,3-3,7)	0,003
Non		1	
Mammographies durant les 6 ans précédant le diagnostic (N=857)			
Aucune	< 0,001	1,7 (1,3-2,3)	<0,001
Au moins une		1	
Consultation durant les 3 ans précédant le diagnostic (N=665)			
Aucune	< 0,001	1,5 (1,1-2,2)	0,022
Au moins une		1	
Mammographie diagnostique (N=922)			
Sur point d'appel	< 0,001	1,6 (1,1-2,5)	0,028
Dépistage		1	

Tableau 13 (2) : facteurs pronostiques de la survie globale, analyse univariée par test du Log Rank et méthode de Kaplan-Meier, et multivariée par régression de Cox†

	ANALYSE UNIVARIÉE LOG-RANK P-VALUE	ANALYSE MULTIVARIEE DE COX	
		RISQUE RELATIF (95% CI)	P
Type histologique (N=985)			
Canalaire			
Lobulaire	0,350	§	
Autre			
Tumeur plurinodulaire (N=947)			
oui	0,004	1	
non		0,9 (0,7-1,2)	0,530
Stade TNM (N=962)			
T1a ou b N0 M0		1	
T1c N0 M0	< 0,001	4,7 (1,8-12,0)	0,001
T2 et/ou N+ M0		6,8 (2,7-17,0)	<0,001
T3 ou T4 et/ou M1		16,0 (6,3-40,9)	<0,001
Echographie mammaire (N=964)			
Oui	0,008	1	
Non		0,9 (0,7-1,2)	0,501
Ponction-cytologie du sein (N=978)			
Oui	0,0281	1,1 (0,8-1,5)	0,436
Non		1	
Écho foie (N=968)			
Oui	0,054	1	
Non		1,2 (0,8-1,7)	0,329
Radio pulmonaire (N=964)			
Oui	0,150	§	
Non			
Scintigraphie osseuse (N=961)			
Oui	0,479	§	
Non			
Marqueur tumoral (N=936)			
Oui	0,894	§	
Non			
Ganglions prélevés (N=960)			
< 10	0,006	1,3 (1,0-1,7)	0,048
> 10		1	
Ganglions envahis (N=961)*			
0	< 0,001	§	
au moins 1			
Récidive locale (N=906)			
Oui	0,812	§	
Non			
Métastases à distance (N=912)			
Oui	<0,001	6,0 (4,6-7,8)	<0,001
Non		1	

† De l'analyse ont été retirées les variables "cytologie ganglionnaire", "IRM sein" et "scanner cérébral" en raison d'un trop faible effectif.

* Malgré un résultat significatif en univarié, "niveau d'étude", "catégorie socio-professionnelle" (contenus dans "niveau socio-éducatif") et "ganglions envahis" (contenus dans "stade TNM") ont été retirés de l'analyse multivariée.

§ variables non entrées dans le modèle multivarié

Le mode de vie, le nombre d'enfants, le niveau socio-éducatif, les antécédents de pathologie mammaire bénigne, le caractère plurinodulaire de la tumeur, l'échographie mammaire et l'échographie hépatique dans le cadre du bilan diagnostique sont tous fortement corrélés aux pratiques de surveillance, mammographique ou gynécologique, et au stade TNM de diagnostic.

Les facteurs ayant un rôle pronostique majeur dans la survie globale du cancer du sein sont essentiellement les pratiques de surveillance des patientes avant leur diagnostic ainsi que le stade de découverte du cancer, comme illustré par les courbes suivantes (figures 1 à 4).

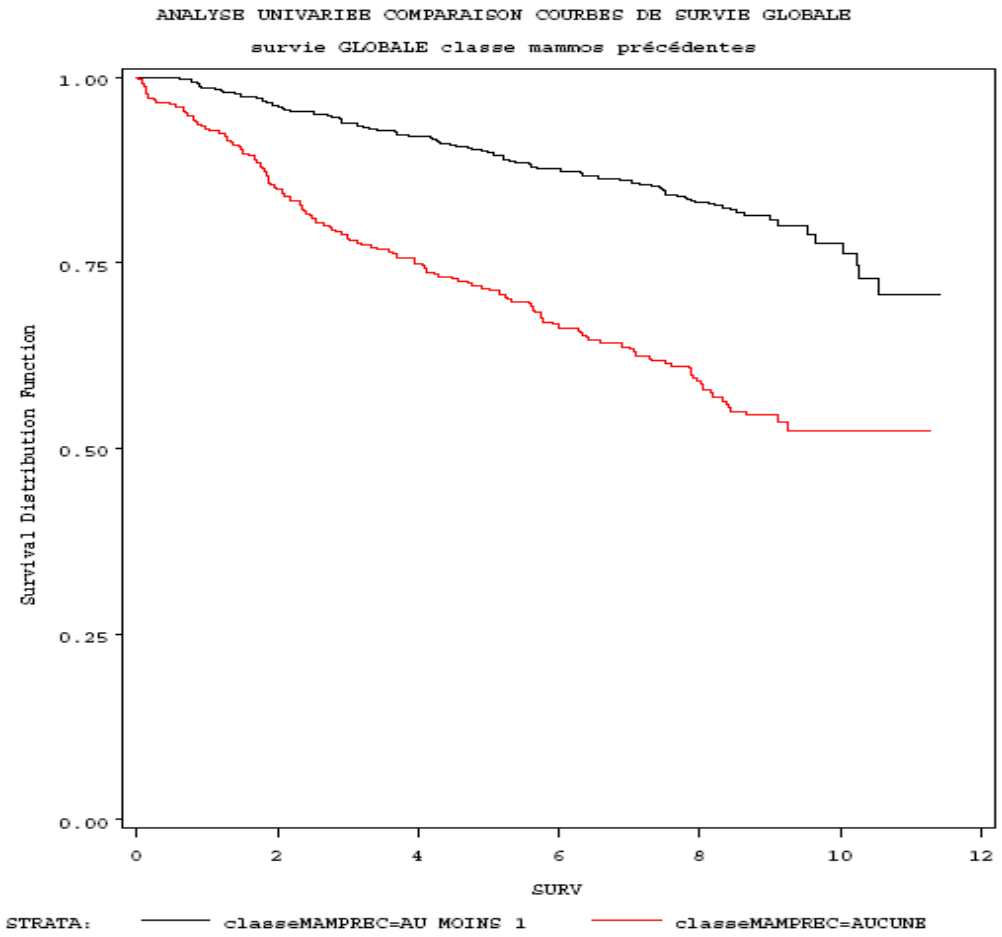


Figure 1 : courbes de survie, en analyse univariée, selon la réalisation ou non d'au moins une mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic de cancer du sein

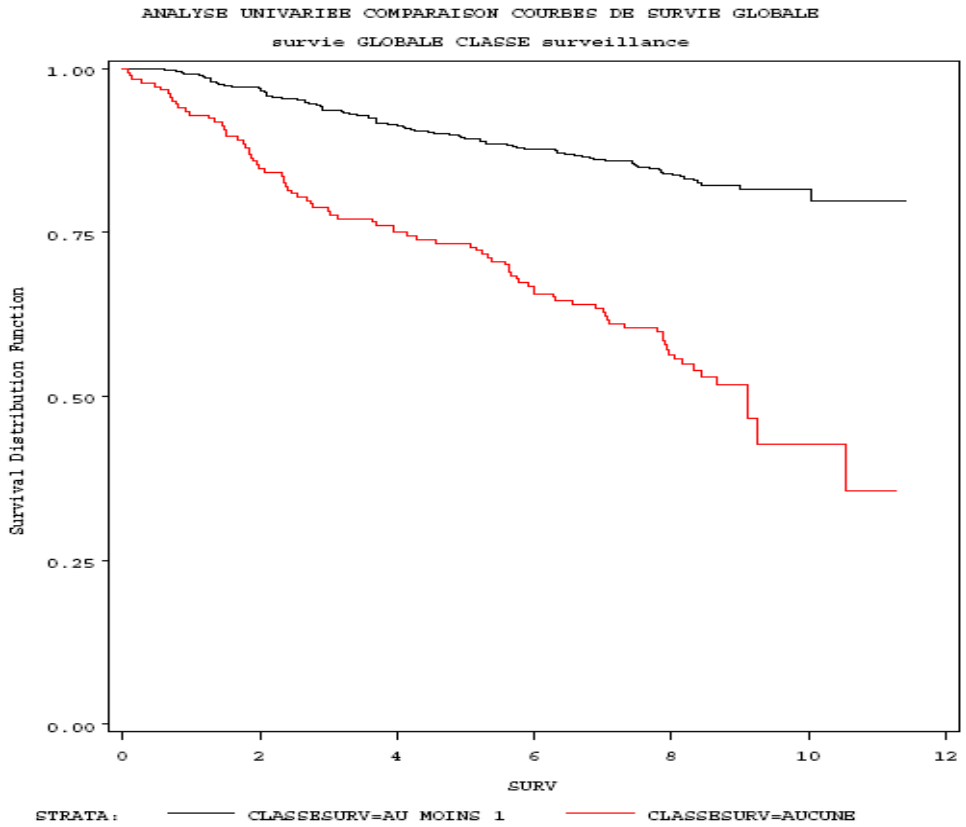


Figure 2 : courbes de survie, en analyse univariée, selon la pratique ou non d'au moins une consultation pour surveillance gynécologique dans les 3 ans précédant le diagnostic de cancer du sein

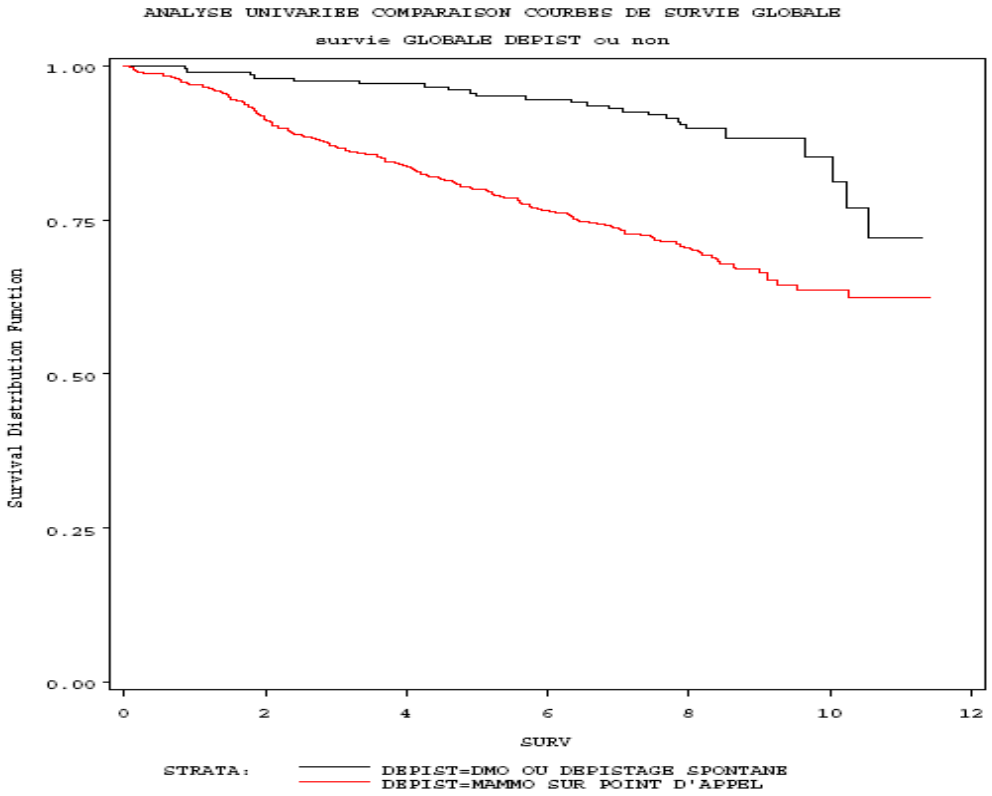


Figure 3 : courbes de survie, en analyse univariée, selon que la patiente a bénéficié de sa mammographie diagnostique sur point d'appel clinique ou dans le cadre d'un dépistage

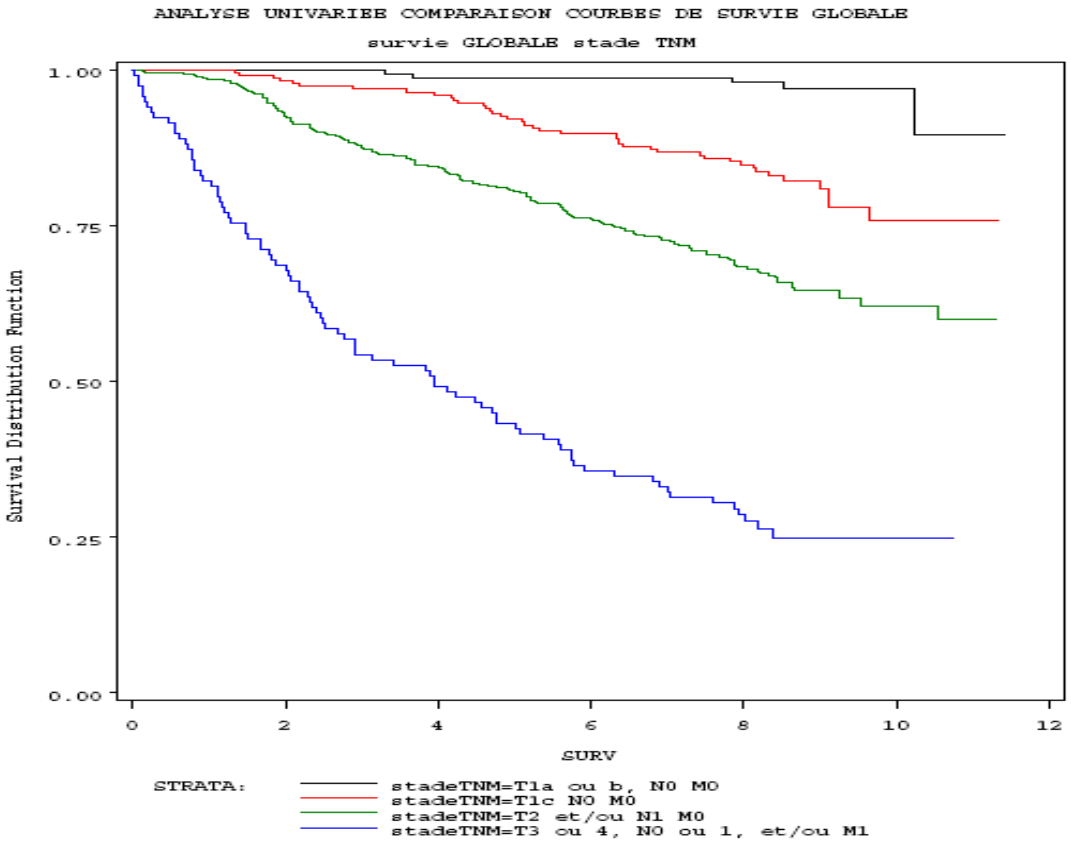


Figure 9 : courbes de survie, en analyse univariée, selon le stade de découverte du cancer

II.3.2.2. Influence du dépistage mammographique sur la survie globale

Comme le dépistage est un facteur pronostique au même titre que l'âge et le stade au diagnostic (Tableau 13), nous avons voulu analyser le dépistage mammographique comme facteur pronostique de la survie chez les patientes d'une même classe d'âge, et chez les patientes à un même stade de découverte de leur cancer.

Les résultats de la survie à 5 ans et de l'analyse univariée (test du Log Rank) par classe d'âge et par stade de découverte, en fonction des circonstances de prescription de la mammographie diagnostique sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : survie à 5 ans et analyse univariée de survie globale, par classe d'âge et par stade de découverte, en fonction des circonstances de prescription de la mammographie diagnostique

Circonstances de prescription de la mammographie diagnostique	N (%)	Survie globale à 5 ans (%)	p (analyse univariée (Log Rank))
Age au diagnostic			
< 50 ans	N=220		
Par dépistage	33 (15,0)	95,7	0,005
Sur point d'appel ou risque important	187 (85,0)	84,1	
De 50 à 70 ans	N=464		
Par dépistage	142 (30,6)	93,6	0,011
Sur point d'appel ou risque important	322 (69,4)	87,1	
>70 ans	N=229		
Par dépistage	30 (13,1)	93,7	<0,001
Sur point d'appel ou risque important	199 (86,9)	66,5	
Stade au diagnostic			
1 et 2 : T1 N0 M0	N=343		
Par dépistage	126 (36,7)	94,4	0,417
Sur point d'appel ou risque important	217 (63,3)	93,1	
3 : T2 et/ou N+ M0	N=391		
Par dépistage	52 (13,3)	98,1	0,002
Sur point d'appel ou risque important	339 (86,7)	77,9	
T1 N+ M0	N=133		
Par dépistage	26 (19,5)	100	0,009
Sur point d'appel ou risque important	107 (80,5)	78,5	
T2 N0 M0	N=128		
Par dépistage	17 (13,3)	94,11	0,046
Sur point d'appel ou risque important	111 (86,7)	82,9	
T2 N+ M0	N=126		
Par dépistage	8 (6,3)	100	0,833
Sur point d'appel ou risque important	118 (93,7)	72,9	
4 : T3 ou T4 et/ou M1	N=88		
Par dépistage	5 (5,7)	80,0	0,159
Sur point d'appel ou risque important	83 (94,3)	50,6	

Parmi les 220 femmes de moins de 50 ans, 15,0 % ont eu leur mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et 85,0 % après des symptômes cliniques ou parce

qu'elles étaient à haut risque de cancer du sein ; la survie à 5 ans pour les deux groupes était de 95,7 et 84,1 % respectivement. Parmi les 464 patientes entre 50 et 70 ans, 30,6 % ont eu leur mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et 69,4 % sur des symptômes cliniques ou parce qu'elles étaient à haut-risque de cancer du sein ; la survie à 5 ans pour les deux groupes était de 93,6 et 87,1 % respectivement. Parmi les 229 femmes de plus de 70 ans, 13,1 % ont eu leur mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et 86,9 % sur des symptômes cliniques ou parce qu'elles étaient à haut-risque de cancer du sein ; la survie à 5 ans pour les deux groupes était de 93,7 et 66,5 % respectivement.

Pour une même classe d'âge, et quelle que soit la classe d'âge, les patientes pour lesquelles le diagnostic a été porté dans le cadre d'un dépistage mammographique, qu'il soit de masse organisé ou individuel, ont significativement une meilleure survie que les autres (P=0,005, P=0,011, P<0,001 respectivement pour les trois classes d'âge).

Parmi les 343 femmes avec un cancer au stade 1 ou 2 (T1 N0 M0), 36,7 % ont eu leur mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et 63,3 % sur des symptômes cliniques ou parce qu'elles étaient à haut risque de cancer du sein ; la survie à 5 ans pour les deux groupes était de 94,4 et 93,1 % respectivement. Parmi les 391 femmes avec un cancer au stade 3 (T2 et/ou N+ M0), 13,3 % ont eu leur mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et 86,7 % sur des symptômes cliniques ou parce qu'elles étaient à haut-risque de cancer du sein ; la survie à 5 ans pour les deux groupes était de 98,1 et 77,9 % respectivement. Parmi les 88 femmes avec un cancer au stade 4 (T3 ou T4, N0 ou +, et/ou M1), 5,7% ont eu leur mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et 94,3% sur des symptômes cliniques ou parce qu'elles étaient à haut-risque de cancer du sein ; la survie à 5 ans pour les deux groupes était de 80,0 et 50,6 % respectivement.

Seules les femmes avec un cancer au stade 3 ont significativement une meilleure survie lorsque leur mammographie diagnostique a été réalisée dans le cadre d'un dépistage, et le détail

du stade 3 en trois sous-classes montre que c'est valable pour les stades T1 N+ M0 (p=0,009) et T2 N0 M0 (p=0,046), mais plus pour le stade T2 N+ M0 (p=0,833), mais le nombre de patientes décédées dans les sous-groupes du stade 3 est trop faible pour faire une analyse de survie pertinente.

II.3.3. Facteurs pronostiques de la survenue d'une récidive locale ou de métastases à distance

Parmi les 912 patientes sans métastase au moment du diagnostic, 209 (22,9%) ont présenté une récidive locale ou des métastases à distance de leur cancer du sein.

Le risque de survenue d'un tel événement a été étudié en fonction des variables recensées au moment du diagnostic : variables socio-économiques, pratiques de surveillance, caractéristiques de la tumeur et bilan diagnostique. Les résultats des régressions logistiques uni et multivariées sont présentés dans le tableau 15.

Les variables significatives après analyse multivariée sont :

- le caractère plurinodulaire de la tumeur (OR=1,6 ; p=0,045),
- le stade TNM de découverte par rapport au stade T1a ou b N0 M0 : le stade T2 et/ou N+ M0 a un OR=3,2 (p<0,001) et le stade T3 ou T4 et/ou M1 un OR=9,2 (p<0,001).

L'étude de la corrélation entre les variables significatives en univarié montre que le fait d'avoir réalisé au moins une mammographie dans les 3 ans précédant le diagnostic, le fait d'avoir bénéficié de sa mammographie diagnostique dans le cadre d'un dépistage et le fait d'avoir bénéficié d'une scintigraphie osseuse, sont fortement corrélés au stade TNM (p<0,001 pour les trois).

Tableau 15 (1) : facteurs pronostiques de la survenue d'une récidive ou de métastases, par régression logistique uni et multivariée, chez les patientes sans métastase au diagnostic†

	REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE	
		ODDS RATIO (95% CI)	P
Département de résidence (N=912)			
Doubs et Bas-Rhin			
Côte d'Or	0,353	§	
Isère			
Tarn			
Proportion de foyers non imposables (N=898)			
< 115 %	0,633	§	
> 115 %			
Proportion du revenu fiscal de référence (N=899)			
< 115 %	0,772	§	
> 115 %			
Commune (N=912)			
Urbaine	0,186	§	
Rurale			
Age au diagnostic (N=904)			
< 50 ans			
50 à 70 ans	0,222	§	
> 70 ans			
Mode de vie (N=850)			
Seul	0,100	§	
Pas seul			
Nombre d'enfants (N=912)			
0 ou 1	0,144	§	
2 ou plus			
Niveau socio-éducatif (N=768)			
Faible	0,934	§	
Elevé			
Antécédent de pathologie mammaire bénigne (N=635)			
oui	0,459	§	
non			
Antécédent de cancer (N=912)			
oui	0,814	§	
non			
Mammographies durant les 6 ans précédant le diagnostic (N=768)			
Aucune	0,093	1,0 (0,7-1,5)	0,877
Au moins une		1	
Consultation durant les 3 ans précédant le diagnostic (N=596)			
Aucune	0,373	§	
Au moins une			
Mammographie diagnostique (N=830)			
Sur point d'appel	0,031	1,0 (0,6-1,7)	0,893
Dépistage		1	
Type histologique (N=876)			
Canalaire			
Lobulaire	0,307	§	
Autre			

Tableau 15 (2) : facteurs pronostiques de la survenue d'une récidive ou de métastases, par régression logistique uni et multivariée, chez les patientes sans métastase au diagnostic†

	REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE	
		ODDS RATIO (95% CI)	P
Tumeur plurinodulaire (N=840)			
Oui	0,002	1,6 (1,01-2,4)	0,045
Non		1	
Stade TNM (N=874)			
T1a ou b N0 M0	< 0,001	1	
T1c N0 M0		1,6 (0,8-2,9)	0,176
T2 et/ou N+ M0		3,2 (1,8-5,7)	<0,001
T3 ou T4 et/ou M1		9,2 (4,0-20,8)	<0,001
Echographie mammaire (N=842)			
Oui	0,236	§	
Non			
Ponction-cytologie du sein (N=857)			
Oui	0,392	§	
Non			
Écho foie (N=849)			
Oui	0,591	§	
Non			
Radio pulmonaire (N=845)			
Oui	0,490	§	
Non			
Scintigraphie osseuse (N=842)			
Oui	0,053	1	
Non		0,9 (0,7-1,3)	0,708
Marqueur tumoral (N=820)			
Oui	0,663	§	
Non			
Ganglions prélevés (N=837)			
< 10	0,531	§	
> 10			
Ganglions envahis (N=875)*			
0	< 0,001	§	
au moins 1			

† De l'analyse ont été retirées les variables "cytologie ganglionnaire", "IRM sein" et "scanner cérébral" en raison d'un trop faible effectif.

*Malgré un résultat significatif en univarié, la variable "ganglions envahis" a été retirée de l'analyse multivariée, car elle est contenue dans "stade TNM".

§ variables non entrées dans le modèle multivarié

II.3.4. Délai d'apparition d'une récidive locale ou de métastases à distance

Parmi les 912 patientes sans métastase au diagnostic, 592 n'ont eu ni récidive, ni métastase. Parmi celles-ci, 86,7 % sont toujours vivantes à la date de point. Les patientes ayant eu une récidive ou des métastases de leur cancer du sein sont 38,3 % à être toujours vivantes à la date de point (p<0,001).

La figure 5 présente les courbes de survie selon la survenue ou non d'un événement.

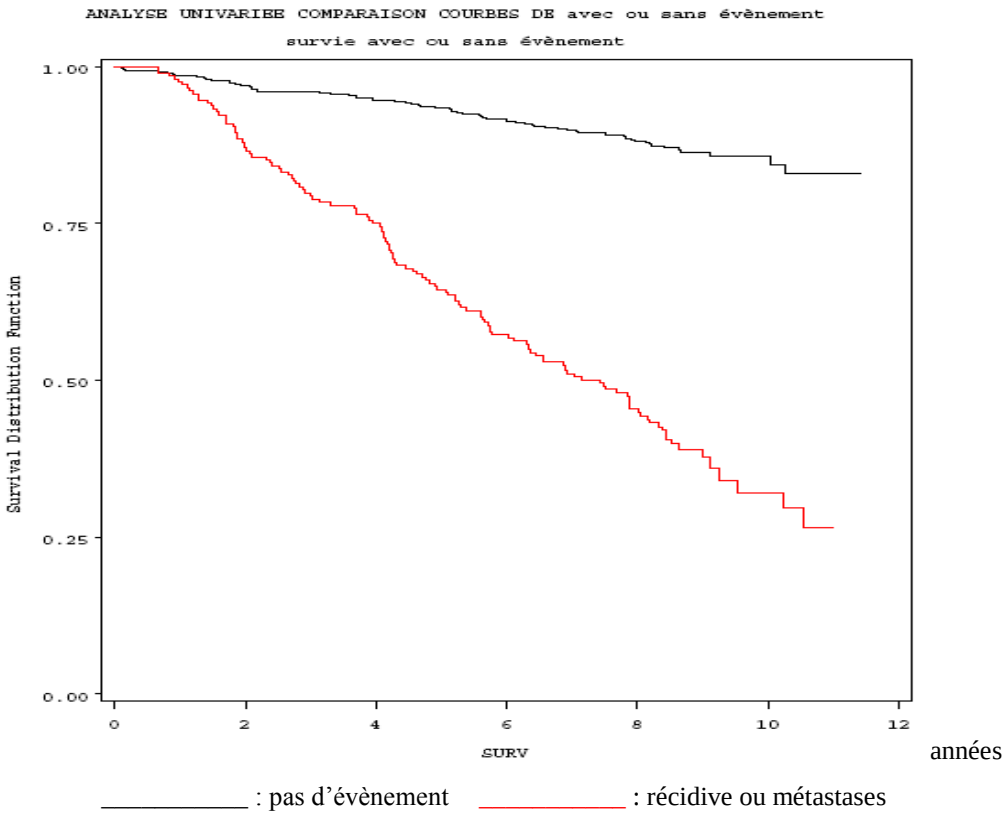


Figure 5 : courbes de survie, en analyse univariée, selon la survenue ou non d'une récidive ou de métastases.

La survie sans événement des 912 patientes sans métastase au diagnostic a été étudiée en fonction des variables recensées au moment du diagnostic : variables socio-économiques, pratiques de surveillance, caractéristiques de la tumeur et bilan diagnostique (Tableau 16).

Tableau 16 (1) : facteurs pronostiques de la survie sans événement (récidive ou métastases) chez les patientes sans métastase au diagnostic, analyse uni et multivariée †

	ANALYSE UNIVARIÉE LOG-RANK P-VALUE	ANALYSE MULTIVARIEE DE COX	
		RISQUE RELATIF (95% CI)	P
Département de résidence (N=912)			
Doubs et Bas-Rhin			
Côte d'Or	0,208	§	
Isère			
Tarn			
Proportion de foyers non imposables (N=898)			
< 115 %	0,780	§	
> 115 %			
Proportion du revenu fiscal de référence (N=899)			
< 115 %	0,855	§	
> 115 %			
Commune (N=912)			
Urbaine	0,435	§	
Rurale			
Age au diagnostic (N=904)			
< 50 ans		1,4 (1,02-1,9)	0,038
50 à 70 ans	<0,001	1	
> 70 ans		2,0 (1,4-2,7)	<0,001
Mode de vie (N=850)			
Seul	0,818	§	
Pas seul			
Nombre d'enfants (N=912)			
0 ou 1	0,074	1,1 (0,9-1,5)	0,335
2 ou plus		1	
Profession (N=743)*			
Agriculteurs, artisans, ouvriers, inactifs	0,013	§	
Cadres, professions intermédiaires, employés			
Niveau d'étude (N=357) *			
CEP ou moins	0,041	§	
CAP ou plus			
Niveau socio-éducatif (N=768)			
Faible	0,007	1,1 (0,8-1,6)	0,601
Elevé		1	
Antécédent de pathologie mammaire bénigne (N=635)			
Oui	0,868	§	
Non			
Antécédent de cancer (N=912)			
Oui	0,013	1,9 (1,1-3,1)	0,014
Non		1	
Mammographies durant les 6 ans précédant le diagnostic (N=768)			
Aucune	<0,001	1,2 (0,9-1,6)	0,138
Au moins une		1	
Consultation durant les 3 ans précédant le diagnostic (N=596)			
Aucune	<0,001	1,0 (0,7-1,5)	0,812
Au moins une		1	
Mammographie diagnostique (N=830)			
Sur point d'appel	<0,001	1,3 (0,9-1,9)	0,211
Dépistage		1	

Tableau 16 (2) : facteurs pronostiques de la survie sans événement (récidive ou métastases) chez les patientes sans métastase au diagnostic, analyse uni et multivariée †

	REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE	
		ODDS RATIO (95% CI)	P
Type histologique (N=876)			
Canalaire			
Lobulaire	0,383	§	
Autre			
Tumeur plurinodulaire (N=840)			
Oui	0,001	1,4 (1,04-2,0)	0,027
Non		1	
Stade TNM (N=874)			
T1a ou b N0 M0		1	
T1c N0 M0	<0,001	2,5 (1,4-4,3)	0,002
T2 et/ou N+ M0		4,3 (2,5-7,3)	<0,001
T3 ou T4 et/ou M1		8,8 (4,7-16,6)	<0,001
Echographie mammaire (N=842)			
Oui	0,135	§	
Non			
Ponction-cytologie du sein (N=857)			
Oui	0,850	§	
Non			
Écho foie (N=849)			
Oui	0,322	§	
Non			
Radio pulmonaire (N=845)			
Oui	0,070	1	
Non		1,2 (0,8-1,7)	0,310
Scintigraphie osseuse (N=842)			
Oui	0,592	§	
Non			
Marqueur tumoral (N=820)			
Oui	0,767	§	
Non			
Ganglions prélevés (N=837)			
< 10	0,328	§	
> 10			
Ganglions envahis (N=875)*			
0	<0,001	§	
au moins 1			

† De l'analyse ont été retirées les variables "cytologie ganglionnaire", "IRM sein" et "scanner cérébral" en raison d'un trop faible effectif.
* Malgré un résultat significatif en univarié, "niveau d'étude", "catégorie socio-professionnelle" (contenus dans niveau socio-éducatif) et "ganglions envahis" (contenus dans stade) ont été retirés de l'analyse multivariée.
§ variables non entrées dans le modèle multivarié

Les variables significatives sur le délai de survenue d'un événement (récidive, métastases ou décès) après analyse multivariée sont :

- avoir moins de 50 ans (RR=1,4) ou plus de 70 ans (RR=2,0) au moment du diagnostic (p=0,038 et p<0,001 respectivement) par rapport aux patientes âgées de 50 à 70 ans,
- avoir un antécédent personnel de cancer (RR=1,9 ; p=0,014),

- avoir une tumeur plurinodulaire (RR=1,4 ; p=0,027),
- le stade de diagnostic du cancer : par rapport au stade T1a ou b N0 M0, le stade T1c N0 M0 a un RR=2,5 (p=0,002), le stade T2 et/ou N+ M0 un RR=4,3 (p<0,001) et le stade T3 ou T4 et/ou M1 un RR=8,8 (p<0,001).

L'étude de la corrélation entre les variables montre que les pratiques de surveillance (mammographies, surveillance gynécologique et dépistage) sont très fortement corrélées au stade de diagnostic (p<0,001 pour les trois). Le nombre d'enfants est corrélé au niveau socio-éducatif (p=0,031), lui-même lié au stade de diagnostic (p=0,005) et à la classe d'âge (p<0,001). Enfin, le fait d'avoir une radiographie pulmonaire dans son bilan diagnostique est lié à la classe d'âge et aux antécédents personnels de cancer (p=0,038 et p<0,001 respectivement).

II.3.5. Survie après récidive ou métastases

Parmi les 209 patientes qui ont présenté une récidive locale ou à distance de leur cancer du sein, 129 (61,7 %) sont décédées à la date de point. Les facteurs pronostiques de la survie après récidive en analyse de survie uni et multivariée sont présentés dans le tableau 17.

Les variables significatives après analyse multivariée sont :

- le département du Tarn (RR=2,8 [1,4-5,7] ; p=0,003),
- le stade T3 ou T4 et/ou M1 (RR=6,8 [1,02-44,1] ; p=0,048) de découverte par rapport au stade T1a ou b N0 M0,
- le site de la récidive : par rapport à une récidive locale, des métastases au cerveau (RR=11,4 [3,9-33,5] ; p<0,001), au foie (RR=5,6 [2,5-12,4] ; p<0,001), osseuses (RR=2,8 [1,4-5,6] ; p=0,004), pulmonaires (RR=9,5 [3,0-29,7] ; p<0,001) et autres sites (RR=12,7 [5,8-27,6] ; p<0,001),
- le type de traitement, par rapport à un traitement palliatif : la chimiothérapie (RR=0,4 [0,2-0,9] ; p=0,032) et l'hormonothérapie (RR=0,2 [0,1-0,5] ; p<0,001),

- le lieu de traitement, par rapport à un Centre Hospitalier : en clinique (RR=0,4 [0,2-0,9] ; p=0,034) et en Centre de Lutte contre le Cancer (RR=0,4 [0,2-0,9] ; p=0,039).

L'étude de la corrélation entre les variables significatives en univarié montre que l'antécédent de pathologie mammaire bénigne et les pratiques de surveillance (mammographies, surveillance gynécologique et dépistage) sont très fortement corrélés au stade de diagnostic (p<0,001, p<0,001, p=0,009, et p<0,001 respectivement). Le niveau socio-éducatif et la réalisation d'une échographie et d'une cytologie mammaire sont liés à la classe d'âge (p<0,001, p=0,011 et p=0,003 respectivement). Enfin la mesure des marqueurs tumoraux est significativement liée au département de résidence (p=0,004).

Tableau 17 (1) : facteurs pronostiques de la survie après récidive ou métastases chez les patientes sans métastase au diagnostic, analyse uni et multivariée †

	Analyse univariée Log-Rank p-value	Analyse multivariee de Cox	
		Risque Relatif (95% CI)	p
Département de résidence (N=209)			
Doubs et Bas-Rhin		1	
Côte d'Or	0,011	0,9 (0,4-2,0)	0,874
Isère		0,6 (0,3-1,3)	0,163
Tarn		2,8 (1,4-5,7)	0,003
Proportion de foyers non imposables (N=205)			
< 115 %	0,126	§	
> 115 %			
Proportion du revenu fiscal de référence (N=205)			
< 115 %	0,203	§	
> 115 %			
Commune (N=209)			
Urbaine	0,145	§	
Rurale			
Age au diagnostic (N=207)			
< 50 ans		0,7 (0,3-1,3)	0,233
50 à 70 ans	<0,001	1	
> 70 ans		1,7 (1,0-2,9)	0,065
Mode de vie (N=195)			
Seul	0,708	§	
Pas seul			
Nombre d'enfants (N=209)			
0 ou 1	0,691	§	
2 ou plus			
Niveau socio-éducatif (N=175)			
Faible	0,067	0,8 (0,5-1,5)	0,533
Elevé		1	
Antécédent de pathologie mammaire bénigne (N=142)			
Oui	0,069	1,2 (0,6-2,5)	0,601
Non		1	
Antécédent de cancer (N=209)			
Oui	0,229	§	
Non			
Mammographies durant les 6 ans précédant le diagnostic (N=174)			
Aucune	0,006	1,2 (0,7-2,0)	0,507
Au moins une		1	
Consultation durant les 3 ans précédant le diagnostic (N=128)			
Aucune	<0,001	1,4 (0,7-2,9)	0,301
Au moins une		1	
Mammographie diagnostique (N=184)			
Sur point d'appel	<0,001	2,1 (0,9-5,2)	0,090
Dépistage		1	
Type histologique (N=205)			
Canalaire			
Lobulaire	0,355	§	
Autre			
Tumeur plurinodulaire (N=189)			
Oui	0,810	§	
Non			

Tableau 17 (2) : facteurs pronostiques de la survie après récidive ou métastases chez les patientes sans métastase au diagnostic, analyse uni et multivariée †

	REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE	
		ODDS RATIO (95% CI)	P
Stade TNM (N=200)			
T1a ou b N0 M0	<0,001	1	
T1c N0 M0		3,3 (0,5-17,9)	0,221
T2 et/ou N+ M0		5,4 (0,9-30,8)	0,060
T3 ou T4 et/ou M1		6,8 (1,02-44,1)	0,048
Echographie mammaire (N=198)			
Oui	0,052	1	
Non		0,6 (0,3-1,1)	0,082
Ponction-cytologie du sein (N=204)			
Oui	0,069	1	
Non		0,9 (0,5-1,7)	0,797
Écho foie (N=201)			
Oui	0,779	§	
Non			
Radio pulmonaire (N=201)			
Oui	0,501	§	
Non			
Scintigraphie osseuse (N=203)			
Oui	0,516	§	
Non			
Marqueur tumoral (N=192)			
Oui	0,037	1	
Non		0,8 (0,4-2,0)	0,689
Ganglions prélevés (N=191)			
< 10	0,135	§	
> 10			
Site de la récidive (N=207)			
Local	<0,001	1	
Cerveau		11,4 (3,9-33,5)	<0,001
Foie		5,6 (2,5-12,4)	<0,001
Os		2,8 (1,4-5,6)	0,004
Poumon		9,5 (3,0-29,7)	<0,001
Autres		12,7 (5,8-27,6)	<0,001
Type de traitement de la récidive (N=192)			
Chimiothérapie	<0,001	0,4 (0,2-0,9)	0,032
Hormonothérapie		0,2 (0,1-0,5)	<0,001
Radiothérapie		0,5 (0,2-1,1)	0,088
Palliatif		1	
Lieu de traitement de la récidive (N=191)			
CHG	0,002	1	
CHU		0,9 (0,4-2,1)	0,751
Clinique		0,4 (0,2-0,9)	0,034
CRLCC		0,4 (0,2-0,9)	0,039

† De l'analyse ont été retirées les variables "cytologie ganglionnaire", "IRM sein" et "scanner cérébral" en raison d'un trop faible effectif.

§ variables non entrées dans le modèle multivarié

Les figures 6, 7 et 8 présentent les courbes de survie respectivement selon le site, le type et le lieu de traitement des récidives locales ou à distance.

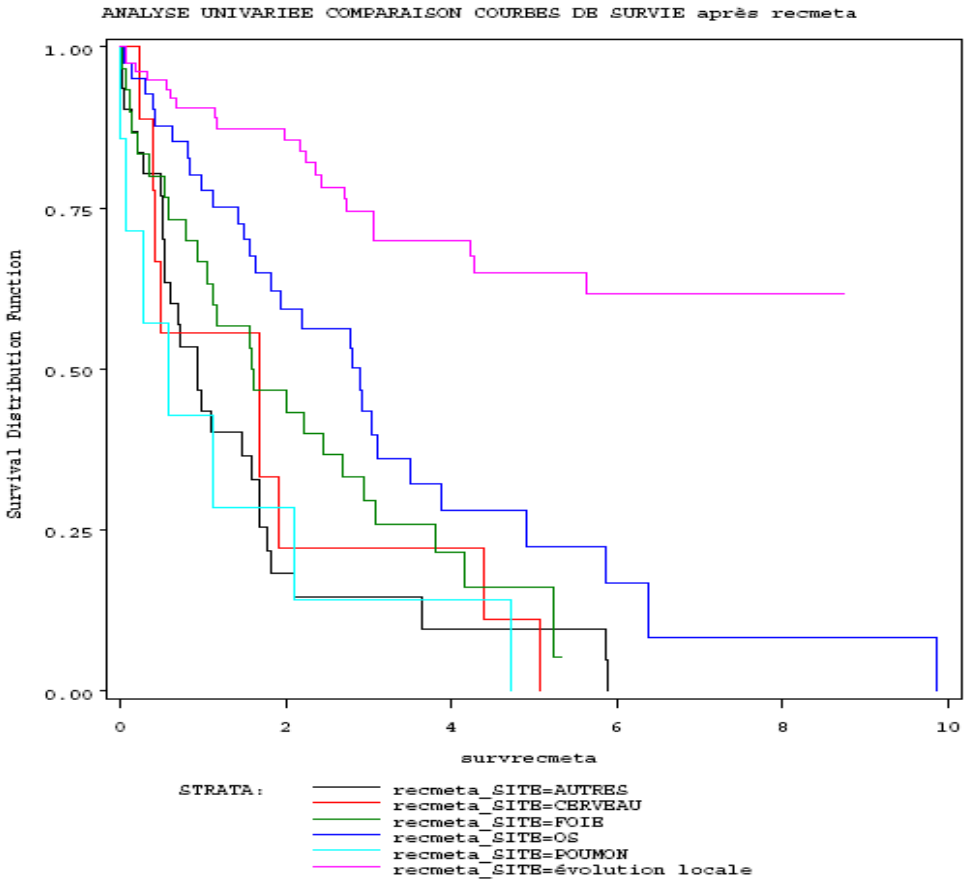


Figure 6: courbes de survie, en analyse univariée, selon le site de récidive

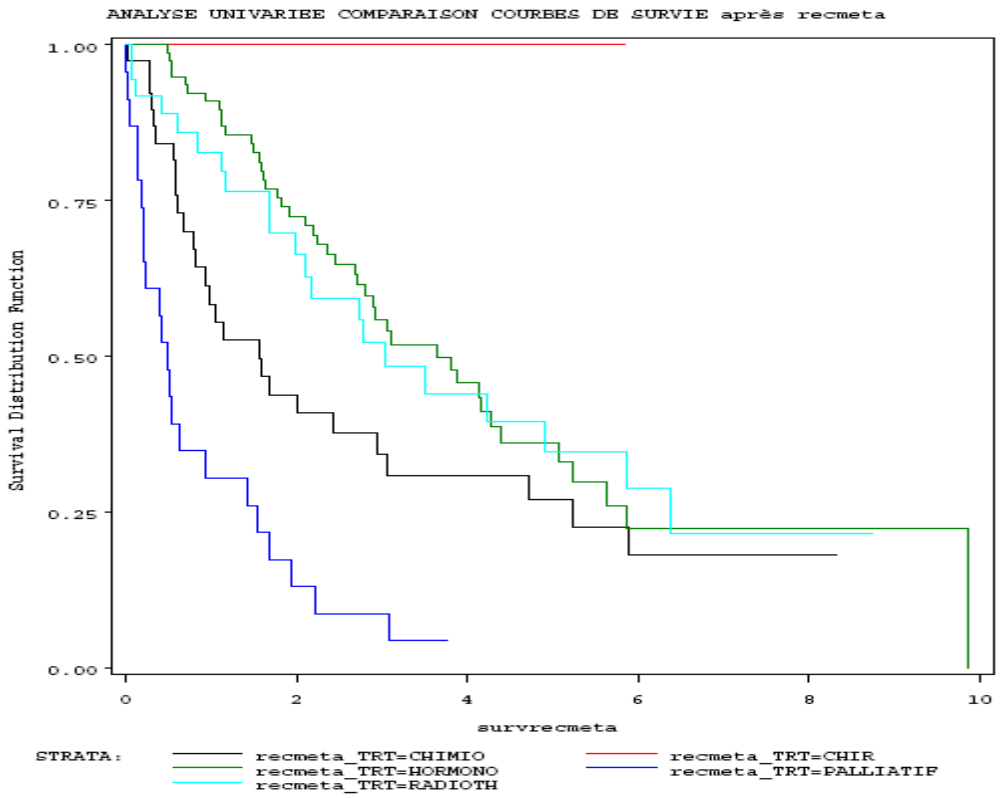


Figure 7 : courbes de survie, en analyse univariée, selon le type de traitement des récidives ou métastases

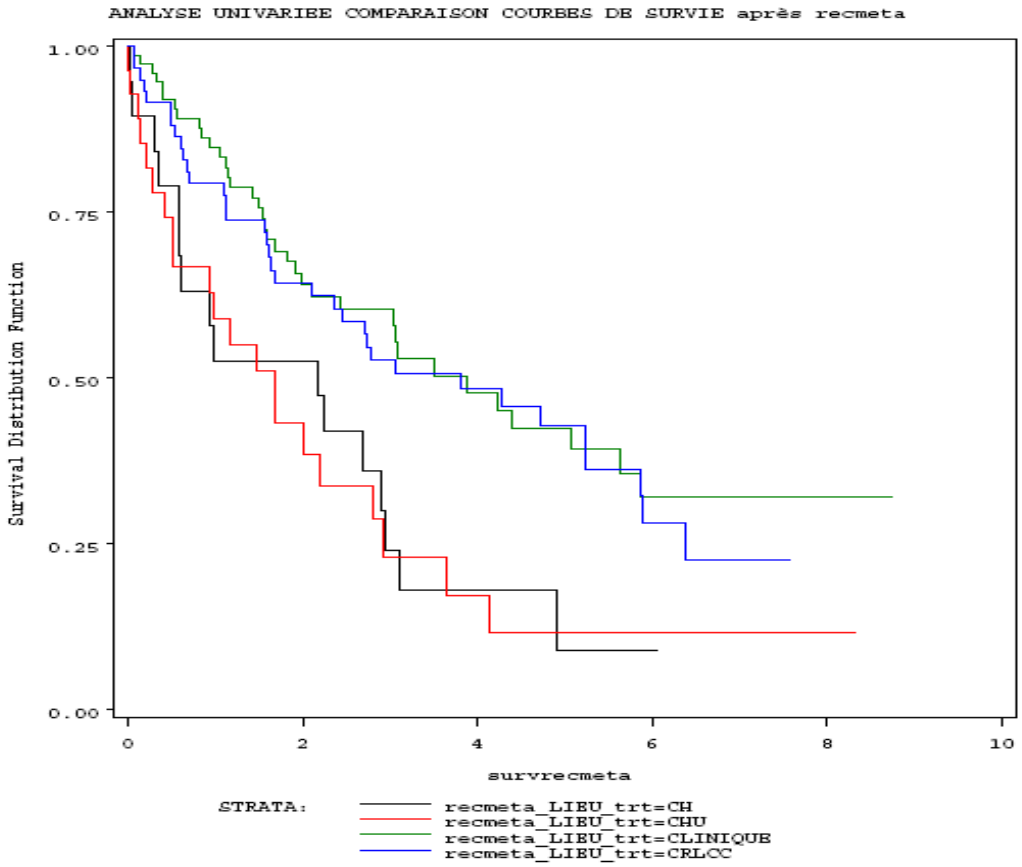


Figure 8 : courbes de survie, en analyse univariée, selon le lieu de traitement des récidives et métastases

II.4.Discussion

La plupart des études sur la survie du cancer du sein portent sur des données hospitalières ou utilisent uniquement les données médicales des patientes ou des caractéristiques de la tumeur. L'objectif de ce travail était d'étudier les caractéristiques socio-économiques et les pratiques de surveillance des patientes comme facteurs pronostiques de la survie et de l'évolution du cancer du sein, à partir des données provenant de registres des cancers qui collectent les informations sur les tumeurs de façon exhaustive dans la population de leur département. Il vient compléter les études qui évaluent le dépistage mammographique par des essais cliniques [Nystrom et al., 2002] ou des études avant/après mise en place d'une campagne de dépistage [Tabar et al., 2003].

Nos résultats montrent le rôle pronostique très important des pratiques de surveillance, des circonstances du diagnostic et des facteurs socio-économiques sur la survie globale, mais également sur l'évolution du cancer, avec la survenue d'une récidive locale ou de métastases à distance, et confirment qu'ils peuvent être des outils pour améliorer la prévention et la prise en charge du cancer du sein en France.

II.4.1. Description de la population d'étude

Notre échantillon, qui regroupe 1040 patientes de cinq départements, peut être considéré comme représentatif de la population française.

Dans notre population, l'âge médian au diagnostic de 60,3 ans et la proportion de patientes âgées de 50 à 70 ans de 48,8 % %, ce qui correspond aux chiffres retrouvés dans les études en population française (respectivement 61 ans et 48,8 % en 2005) [INVS FRANCIM INC Hôpitaux de Lyon and CépiDC, 2008 ; Tretarre et al., 2004].

Il n'existe pas de chiffres de référence concernant le suivi gynécologique des patientes. Dans notre étude 50,3 % d'entre elles ont bénéficié au moins d'une mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic, et ce taux s'élève à 61,5 % pour la classe d'âge ciblée par le

dépistage de masse organisé. Ces chiffres sont comparables aux chiffres nationaux [Ancelle-Park R et al., 2003 ; Seguret et al., 1995].

Enfin, seulement 19,9 % des patientes dont le diagnostic a été fait par mammographie en avait bénéficié dans le cadre d'un dépistage, et cette proportion atteint seulement 28,0 % dans la classe d'âge ciblée par le dépistage de masse organisé, mais c'était en 1997, date à laquelle il n'était pas encore mis en place, hormis dans deux des cinq départements de l'étude qui l'avaient mis en place de façon expérimentale (Isère et Bas-Rhin). Ces chiffres sont très différents de ceux retrouvés dans des pays comme la Finlande, où le dépistage de masse organisé est en place depuis plus de 20 ans pour toutes les femmes âgées de 40 à 74 ans et où le taux de participation atteint 88% [Immonen-Raiha et al., 2005].

Les pratiques de surveillance (mammographies, consultations gynécologiques) et les circonstances de réalisation de la mammographie diagnostique (dépistage ou non) diffèrent significativement selon le département de résidence. Il a été montré que les pratiques de surveillance mammographique dépendaient des structures et de l'ancienneté du dépistage organisé dans le département [Spyckerelle et al., 2002].

Il est certain que les pratiques de surveillance et les circonstances de la mammographie diagnostique, qui sont différentes selon le programme de prévention mis en place dans chaque département, ont influencé le stade du cancer au diagnostic. La proportion de patientes avec un stade de diagnostic plus précoce est significativement supérieure dans les groupes ayant bénéficié d'au moins une mammographie, d'une consultation gynécologique ou du dépistage (tableau 9).

Enfin le taux de récidive locale ou à distance, 22,9 % dans notre population, est sensiblement similaire à d'autres études en France (22%) ou en Europe du Nord (24,9%) [Immonen-Raiha et al., 2005 ; Mallol et al., 2006].

II.4.2. Survie globale des cancers du sein

La survie globale à 5 ans était de 81,2 % pour l'ensemble de l'échantillon, ce qui est en accord avec les données publiées dans l'étude EUROCARE-3, menée à partir de registres des tumeurs français, sur des cancers diagnostiqués entre 1990 et 1994 [Sant et al., 2003a]. Comme démontré dans d'autres études, la survie varie selon le département : ceci est probablement dû aux différences dans la distribution du stade au diagnostic [Sant et al., 2003b] ou du type de département (plus urbain ou rural) [Mitchell et al., 2006]. De plus la survie dans le Bas-Rhin apparaît un peu moins bonne car l'échantillon issu de ce département comprenait des patientes diagnostiquées en 1995 et les pratiques de détection étaient probablement moins performantes qu'en 1997 dans les autres départements.

Le mode de vie solitaire ou non, selon le statut marital, avait une influence en analyse univariée, mais n'est plus significatif en analyse multivariée à cause de sa corrélation avec l'âge au diagnostic (les femmes âgées sont plus souvent seules), avec les pratiques de surveillance (les patientes non seules ont souvent un meilleur suivi gynécologique, mammographique, et leur mammographie diagnostique a plus souvent été réalisée dans le cadre d'un dépistage) et avec le stade TNM de diagnostic (les femmes seules ont un stade de découverte plus avancé).

Comme dans d'autres études [Kroman et al., 1998], le nombre d'enfants n'a pas été retrouvé comme facteur pronostique de la survie après analyse multivariée. En effet il est fortement corrélé aux pratiques de surveillance gynécologique, et par là même au stade de diagnostic : les femmes ayant eu deux enfants ou plus ont eu plus de consultations gynécologiques, ont bénéficié plus souvent de mammographies de surveillance dans les années précédant le diagnostic et leur cancer a été découvert à un stade plus précoce que les patientes n'ayant eu aucun ou qu'un seul enfant.

Le niveau socio-économique des patientes est significatif en analyse univariée, et c'est un facteur pronostique important du stade de diagnostic du cancer, auquel il est donc fortement

corrélé, ce qui explique qu'il ne soit plus significatif en analyse multivariée. Il influence donc la survie globale par cet intermédiaire, comme de nombreuses études l'ont montré [Cross et al., 2002 ; Downing et al., 2007 ; Lagerlund et al., 2005 ; Macleod et al., 2000 ; Taylor and Cheng, 2003]. De même, le niveau socio-éducatif est lié aux pratiques de surveillance : plus il est élevé, plus les femmes participent aux programmes de dépistage [Duport and Ancelle-Park, 2006 ; Garvican and Littlejohns, 1998]. Au Danemark, une étude en population générale sur 28 765 cas [Dalton et al., 2006 ; Dalton et al., 2007] a montré que le risque de découverte d'un cancer du sein à un stade plus avancé augmentait chez les patientes à faibles revenus ou avec un niveau socio-éducatif plus faible. Aux Etats-Unis, on trouve dans les données du SEER que la mortalité des afro-américains est plus importante, même après ajustement sur les facteurs socio-économiques [Grann et al., 2006]. Même si le stade de diagnostic explique en grande partie la différence de survie observée entre les groupes de niveaux socio-éducatifs différents [Kaffashian et al., 2003 ; Lehto et al., 2006], des études complémentaires doivent être menées en France en utilisant des caractéristiques géographiques et économiques plus précises des communes de résidence, en utilisant notamment les données à l'échelle des IRIS, et en prenant en compte la distance entre le lieu de résidence des patientes et le centre de dépistage ou de soins le plus proche, comme cela a été réalisé pour d'autres cancers, notamment le cancer colon-rectal [Blais et al., 2006 ; Dejardin et al., 2008 ; Dejardin et al., 2006].

Les pratiques de prévention et de surveillance sont apparues comme un facteur pronostique majeur de survie du cancer du sein, et ce de façon indépendante du stade TNM au diagnostic, auquel elles sont pourtant fortement liées [Arveux P, 2000]. Parmi toutes les patientes qui ont un cancer du sein, celles qui n'ont réalisé aucune mammographie dans les 6 ans précédant leur diagnostic ont un risque 1,7 fois supérieur (1,3-2,3) de décéder de leur cancer que celles qui en ont réalisé au moins une. De même, les patientes qui n'ont eu aucun suivi gynécologique régulier dans les 3 ans précédant leur diagnostic, ont un risque multiplié par 1,5

(1,1-2,2) de décéder de leur cancer par rapport à celles qui ont consulté pour surveillance de contraception orale, traitement hormonal substitutif ou prévention du cancer du col de l'utérus par frottis.

Enfin, le dépistage mammographique en lui-même, indépendamment de mammographies antérieures, d'une surveillance gynécologique et du stade de diagnostic, a également une influence importante sur la survie globale : parmi toutes les patientes dont le cancer a été diagnostiqué par mammographie, celles qui ont bénéficié de cette mammographie parce qu'elles-mêmes ou leur médecin avaient détecté un signe clinique, ou parce qu'elles étaient à haut-risque de cancer du sein ont un risque 1,6 fois plus élevé ((1,1-2,5)) de décéder que celles dont le diagnostic a été porté après un dépistage de masse organisé ou un dépistage individuel proposé par leur médecin. Ceci rejoint les résultats d'autres travaux qui ont étudié la mise en place d'un dépistage organisé du cancer du sein par mammographie dont l'objectif principal est d'éviter des décès par cancer du sein. Une méta-analyse récente de différents essais contrôlés [Demissie et al., 1998] estime que 25 à 30 % des décès par cancer du sein pourraient être évités à long terme chez les femmes participant à un dépistage organisé régulier entre 50 et 69 ans. Il avait déjà été démontré que le dépistage mammographique permettait de détecter les tumeurs de plus petite taille, et donc de meilleur pronostic [Anttinen et al., 2006 ; Fracheboud et al., 2004], mais il a rarement été démontré comme un facteur pronostique indépendant du stade, dans une étude autre qu'un essai clinique ou un programme d'évaluation. Une étude a montré que les cancers du sein détectés par mammographie avaient une meilleure survie que ceux détectés sur point d'appel clinique [Gill et al., 2004], une autre que les patientes détectées dans le cadre d'un dépistage avaient une meilleure survie sans événement à 10 ans que celles détectées en dehors du cadre d'un dépistage [Joensuu et al., 2004]. Enfin, après plusieurs années de dépistage mammographique organisé dans une population, le nombre de stades avancés décroît, au profit

de tumeurs détectées à une plus petite taille [Buiatti et al., 2003 ; McCann et al., 1998] et la survie s'améliore [Remontet et al., 2003].

Le dépistage de masse organisé est proposé en France aux femmes âgées de 50 à 74 ans. Par ailleurs, l'incidence du cancer du sein a augmenté chez les femmes de moins de 50 ans, comme le montrent Brenner et Hakulinen [Brenner and Hakulinen, 2004]. Or nous avons vu que pour les trois classes d'âge, les patientes ayant bénéficié d'un dépistage ont une survie significativement meilleure neuf ans après le diagnostic que les autres patientes (p=0,005, p=0,011, p<0,001 respectivement pour les trois classes d'âge). Ceci va dans le même sens que les résultats d'autres travaux [Cottu et al., 2003 ; McPherson et al., 1997] et la question se pose donc d'ouvrir le dépistage de masse organisé à d'autres classes d'âge, notamment aux femmes plus jeunes.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence de survie entre les tumeurs détectées par dépistage et les autres pour les stades 1, 2 et 4. Par contre, pour le stade 3 (T2 et/ou N+ M0), la survie est significativement meilleure chez les patientes dont la mammographie diagnostique a été réalisée dans le cadre d'un dépistage que sur point d'appel clinique (p=0.002). Le nombre de patientes décédées étant très faible dans cette sous-population, ces résultats doivent être interprétés avec précaution et validés sur un échantillon plus important.

II.4.3. Survenue d'une récidive locale ou de métastases à distance

La plupart des travaux sur le risque de récidive ou de métastases des cancers du sein se concentrent sur les caractéristiques physiopathologiques de la tumeur et le type de traitement dont la patiente a bénéficié. Quelques-unes étudient la survie sans événement à 5 ans et à 10 ans selon les circonstances de dépistage, ou la répartition des caractéristiques socio-économiques des patientes ayant récidivé selon qu'elles ont bénéficié ou non de leur mammographie diagnostique

dans le cadre d'un dépistage [Immonen-Raiha et al., 2005 ; Joensuu et al., 2004 ; Mallol et al., 2006].

Notre travail retrouve le caractère plurinodulaire de la tumeur et le stade TNM comme deux des principaux facteurs de risque de survenue d'une récidive locale ou à distance et de leur délai d'apparition, comme dans la plupart des travaux qui les ont étudiés [Jager et al., 1999].

Contrairement à la survie globale nous n'avons pas pu mettre en évidence l'indépendance des pratiques de surveillance et des circonstances de prescription par rapport au stade TNM, auquel elles sont fortement corrélées. L'analyse multivariée avec les mêmes variables sans le stade met en avant la surveillance gynécologique, la pratique de mammographies et le dépistage comme facteurs pronostiques très importants de la survenue d'une récidive et de son délai d'apparition. La plupart des travaux ayant étudié la survie sans événement selon que les patientes avaient été dépistées ou non ont trouvé des résultats similaires : le grade histologique, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis sont significativement différents selon les circonstances de prescription, et malgré cela la détection par dépistage peut rester un facteur pronostique indépendant [Immonen-Raiha et al., 2005 ; Joensuu et al., 2004].

L'âge au diagnostic influence le délai d'apparition d'une récidive : par rapport à la classe d'âge ou ce cancer est le plus fréquent, les patientes plus jeunes ou plus âgées risquent de développer une récidive plus précocement. On sait qu'un jeune âge est un facteur d'agressivité et de mauvais pronostic dans le cancer du sein, et cela se vérifie dans l'apparition d'une récidive [Joensuu et al., 2004].

Comme pour la survie globale, les caractéristiques socio-économiques, comme le nombre d'enfants ou le niveau socio-éducatif, sont des facteurs influençant le délai de survenue d'une récidive locale ou à distance, mais par le biais du stade au diagnostic et non de façon indépendante de celui-ci.

Le stade de diagnostic est le facteur de risque prédominant de la survenue et du délai d'apparition d'une récidive, qu'elle soit locale ou à distance, mais de nombreux facteurs lui sont

associés, comme le nombre d'enfants ou le niveau socio-éducatif, les pratiques de surveillance ou les circonstances de prescription de la mammographie diagnostique.

Ces groupes de patientes, plus à risque, doivent donc faire l'objet d'une prévention plus poussée, en amont du diagnostic, afin de découvrir leur cancer à un stade plus précoce.

II.4.4. Survie après récidive locale ou métastases à distance

Les facteurs pronostiques de la survie après récidive locale ou à distance sont essentiellement les caractéristiques physiopathologiques de la tumeur, comme le stade de découverte avancé et le site de sa récidive. En effet, même si le bilan d'extension de la tumeur au moment du diagnostic ne révèle pas de métastase d'emblée, un stade TNM T3 ou 4, N+ est un facteur prédictif majeur de récidive, probablement en raison de l'existence de métastases infra-cliniques.

Par ailleurs, le type de traitement, curatif par rapport à palliatif, que ce soit un traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie est un facteur protecteur dans la survie du cancer du sein. Même si bien sûr les patientes en soins palliatifs sont celles pour lesquelles le pronostic est le plus mauvais, ce qui est ici un facteur de confusion majeur, le changement de pratique thérapeutique vis à vis des métastases a contribué à améliorer la survie des patientes ayant un cancer récidivant. Auparavant, l'existence d'une récidive à distance, quel que soit le site, classait automatiquement la patiente en phase terminale avec prise en charge palliative. Pourtant, 5 % des métastases sont limitées à un seul organe, et donc accessibles à un traitement curatif qui améliore considérablement la survie [Duran and Bellon, 2007].

La survie après récidive varie considérablement selon le site d'apparition de la première récidive : le cerveau et le poumon ont le plus mauvais pronostic, ainsi que les métastases d'autres sites, qui regroupaient les localisations rares (choroïde, surrénale…), souvent plus agressives et pour lesquelles les traitements sont limités. De même que pour les métastases hépatiques, la

survie après métastases cérébrales ou pulmonaires dépend en grande partie du traitement, chirurgie et radiothérapie, mais celle-ci dépasse rarement 2 ans [Lubrano et al., 2008 ; Mindermann, 2005 ; Yoshimoto et al., 2007]. Après la récidive loco-régionale, c'est la localisation osseuse qui a le meilleur pronostic. La survie après métastases osseuses est d'ailleurs justement liée à la présence de métastases dans d'autres sites et à la possibilité d'un traitement par hormonothérapie selon le statut hormonal de la patiente [Yavas et al., 2007].

Notre analyse multivariée montre également une meilleure survie des patientes atteintes d'une récidive de leur cancer du sein lorsqu'elles sont traitées plutôt en clinique privée ou en Centre de Lutte Contre le Cancer que dans un Centre Hospitalier Général. A peine 10 % des récidives de cancer du sein sont traités en CHG, et ce résultat doit donc être interprété avec précaution. Une étude plus approfondie du profil des patientes et des caractéristiques physiopathologiques des tumeurs secondaires permettrait de tenter d'expliquer cette différence.

Enfin, les pratiques de surveillance, mammographique et gynécologique, et les circonstances de réalisation de la mammographie diagnostique, dans le cadre d'un dépistage ou sur point d'appel clinique, sont une fois de plus très fortement corrélées au stade de diagnostic qui influence la survie après récidive. De même que pour la survie globale et la survenue d'une récidive locale ou à distance, une meilleure prévention et une meilleure adhésion au dépistage seraient susceptibles d'améliorer la survie après récidive, en permettant un diagnostic plus précoce de la tumeur initiale.

Conclusion

Les données des registres de cancers de cinq départements français (Côte d'Or, Doubs, Isère, Bas-Rhin et Tarn) ont été utilisées pour étudier les facteurs socio-économiques et les pratiques de surveillance comme facteurs pronostiques de l'évolution et de la survie d'une cohorte de femmes atteintes de cancer du sein en 1997 et suivies jusqu'en 2006.

La population et toutes les variables ont été décrites. Les facteurs pronostiques d'une récidive locale ou de métastases à distance ont été évalués par une régression logistique uni et multivariée. La survie globale, le délai d'apparition d'une récidive ou de métastases et la survie après récidive ou métastases ont été étudiés en analyse univariée par le test du Log Rank et la méthode de Kaplan-Meier, et en analyse multivariée par le modèle de régression de Cox.

La cohorte comportait 1040 patientes ; parmi elles, 311 (29,9 %) étaient décédées à la date de point le 30 juin 2006. L'âge moyen au diagnostic était de 60.6 ans. La survie globale de l'ensemble des patientes était en moyenne de 7,3 ans (IC95%= [4,7-10,0]). Le taux de survie à cinq ans était de 81,2 %.

Parmi les 912 patientes sans métastase au diagnostic, 83 (9,1 %) ont présenté une récidive de leur cancer du sein et 154 (16,9 %) des métastases à distance. La récidive locale est survenue en moyenne 4,5 ans après le diagnostic (IC95%= [1,7-7,3]) et la survie moyenne des patientes après récidive était de 3,1 ans (IC95%= [0,6-5,7]). La première métastase à distance est survenue en moyenne 3,5 ans après le diagnostic (IC95%= [1,2-5,8]) et la survie des patientes après métastases à distance de leur cancer du sein était en moyenne de 1,8 ans (IC95 %= [0,1-3,5]). Parmi les patientes n'ayant eu ni récidive ni métastase, 86,7 % sont toujours vivantes à la date de point, alors que les patientes ayant eu une récidive ou des métastases de leur cancer du sein sont 38,3 % à être toujours vivantes à la date de point ($p<0,001$).

En ce qui concernes les facteurs socio-économiques, on retrouve que la pratique d'au moins une mammographie dans les 6 ans précédant le diagnostic est significativement plus souvent associée à un mode de vie non solitaire ($p=0.001$) et à un niveau socio-éducatif élevé ($p<0.001$). De même pour le suivi gynécologique datant de moins de 3 ans avant la date de diagnostic : mode de vie non solitaire et niveau socio-éducatif élevé ($p<0.001$ pour les deux).

Un stade de la tumeur plus précoce (T1a ou b N0 M0) est significativement plus souvent associée à niveau socio-éducatif élevé ($p=0.003$).

Les facteurs pronostiques de la survie globale, significatifs après analyse multivariée, sont :

- résider dans le département de l'Isère (RR=0,6 ; p=0,025),
- avoir plus de 70 ans au moment du diagnostic (RR=1,8 ; p<0,001),
- avoir un antécédent personnel de cancer (RR=2,2 ; p=0,003),
- n'avoir réalisé aucune mammographie durant les 6 ans précédant le diagnostic (RR=1,7 ; p<0,001),
- n'avoir réalisé aucune consultation gynécologique durant les 3 ans précédant le diagnostic (RR=1,5 ; p= 0,022),
- avoir bénéficié de sa mammographie diagnostique sur point d'appel clinique ou en raison d'un risque élevé de cancer du sein (RR=1,6 ; p=0,028) et non dans le cadre d'un dépistage,
- le stade TNM de découverte : par rapport au stade T1a ou b N0 M0, le stade T1c N0 M0 a un RR=4,7 (p=0,001), le stade T2 et/ou N+ M0 un RR=6,8 (p<0,001) et le stade T3 ou T4 et/ou M1 un RR=16,0 (p<0,001).

Ces résultats montrent que le pronostic du cancer du sein est essentiellement lié aux pratiques de surveillance avant le diagnostic et aux caractéristiques de la tumeur.

Pour une même classe d'âge, et quelle que soit cette classe d'âge, les patientes pour lesquelles le diagnostic a été porté dans le cadre d'un dépistage mammographique, qu'il soit de masse organisé ou individuel, ont significativement une meilleure survie que celles ayant bénéficié de leur mammographie diagnostique sur point d'appel clinique ou en raison d'un risque élevé de cancer du sein (P=0,005, P=0,011, P<0,001 respectivement pour les trois classes d'âge).

Les facteurs pronostiques de survenue d'une récidive ou de métastases significatifs en analyse multivariée sont :

- le caractère plurinodulaire de la tumeur (OR=1,6 ; p=0,044),

- le stade TNM de diagnostic par rapport au stade T1a ou b N0 M0 : le stade T2 et/ou N+ M0 a un OR=3,2 (p<0,001) et le stade T3 or T4 et/ou M1 un OR=9,2 (p<0,001).

Ces résultats montrent que les facteurs pronostiques de l'apparition d'une récidive ou de métastases, ainsi que de la survie après celles-ci, sont surtout les caractéristiques personnelles des patientes et les caractéristiques de la tumeur.

Les variables significatives sur le délai de survenue d'un événement (récidive ou métastases) après analyse multivariée sont :

- avoir moins de 50 ans (RR=1,4) ou plus de 70 ans (RR=2,0) au moment du diagnostic (p=0,038 et p<0,001 respectivement),
- avoir un antécédent personnel de cancer (RR=1,9 ; p=0,014),
- avoir une tumeur plurinodulaire (RR=1,4 ; p=0,027),
- le stade de diagnostic du cancer, par rapport au stade T1a ou b N0 M0 : le stade T1c N0 M0 a un RR=2,5 (p=0,002), le stade T2 et/ou N+ M0 un RR=4,3 (p<0,001) et le stade T3 or T4 et/ou M1 un RR=8,8 (p<0,001).

Les facteurs pronostiques de la survie après récidive ou métastases significatifs en analyse multivariée sont :

- résider dans le département du Tarn (RR=2,8 ; p=0,003),
- le stade de diagnostic, par rapport au stade T1a ou b N0 M0 : T3 ou T4 et/ou M1 (RR=6,8 ; p=0,048),
- le site de la récidive, par rapport à une récidive locale : des métastases au cerveau (RR=11,4 ; p<0,001), au foie (RR=5,6; p<0,001), osseuses (RR=2,8 ; p=0,004), pulmonaires (RR=9,5 ; p<0,001) et autres sites (RR=12,7 ; p<0,001),
- le type de traitement, par rapport à un traitement palliatif : la chimiothérapie (RR=0,4 ; p=0,032) et l'hormonothérapie (RR=0,2 ; p<0,001),

- le lieu de traitement, par rapport à un Centre Hospitalier Général : en clinique (RR=0,4 ; p=0,034) et en Centre de Lutte contre le Cancer (RR=0,4 ; p=0,039).

Le site, le lieu et le type de traitement de la récidive locale ou à distance du cancer du sein viennent s'ajouter au stade de découverte comme facteurs pronostiques de la survie après cette évolution du cancer.

Cette étude confirme que les pratiques de surveillance mammographique et gynécologique, ainsi que les caractéristiques de la tumeur, ont un rôle pronostique très important dans la survie du cancer du sein. Elle fait apparaître que certains facteurs socio-économiques ont également une influence, ce qui ouvre une perspective sur des études complémentaires qui permettraient de mettre ce rôle en évidence.

TROISIEME PARTIE : INFLUENCE DU NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE DU LIEU DE RESIDENCE SUR LE FAIT DE SE FAIRE OPERER OU NON PAR UN DES CHIRURGIENS SPECIALISES DANS LE CANCER DU SEIN. ETUDE SUR LA POPULATION DE COTE D'OR A PARTIR DE DONNEES AGREGEES.

III.1. Introduction

Comme montré dans de nombreuses études, être traité dans un centre médical spécialisé ou être opéré par un chirurgien ayant pratiqué la même opération de très nombreuses fois sont des facteurs pronostiques indépendants de la survie chez les patients atteint de cancer, en particulier de cancer du sein [Chen et al., 2008 ; Eppsteiner et al., 2009 ; Eppsteiner et al., 2008 ; Gilligan et al., 2007 ; Gillis and Hole, 1996 ; Kingsmore et al., 2003 ; Kingsmore et al., 2004 ; Sainsbury et al., 1995 ; Stefoski et al., 2003]. De plus, il est également actuellement connu que le niveau socio-économique est aussi un facteur indépendant de la survie chez les femmes atteintes de cancer du sein [Bradley et al., 2001 ; Dalton et al., 2007 ; Downing et al., 2007 ; Lagerlund et al., 2005].

Pour certains cancers, la défavorisation socio-économique et la distance au centre de référence de traitement du cancer ont été étudiés et révélés comme des facteurs pronostiques d'accès aux soins spécialisés [Blais et al., 2006 ; Dejardin et al., 2008 ; Dejardin et al., 2006], mais à notre connaissance cela n'avait pas été étudié sur le cancer du sein. De plus, il existe des disparités entre les appréciations des niveaux socio-économiques et la distribution entre zones urbaines et rurales selon les pays : aux Etats-Unis et au Royaume Uni, les centres villes tendent à être occupés par les populations les plus défavorisées, tandis que les gens riches vivent plus dans les banlieues. En France c'est le contraire, les classes plus privilégiées vivent dans le centre des grandes villes, alors que les personnes défavorisées vivent plus loin, dans la grande banlieue ou les villes rurales.

Cette étude était une des premières en France à analyser l'impact de l'expérience du chirurgien sur la survie, et le lien entre les caractéristiques socio-économiques du lieu de résidence et l'accès à ces chirurgiens spécialisés.

Nous avons d'abord vérifié sur notre population l'hypothèse que la survie était meilleure chez les femmes opérées par un des chirurgiens de référence du cancer du sein, et ceci bien sûr indépendamment du stade et de l'âge.

Nous avons ensuite voulu déterminer comment l'environnement social, éducationnel et économique des patientes, le fait de vivre dans une ville ou à la campagne et la distance par rapport au centre de traitement de référence le plus proche, indépendamment aussi de l'âge et du stade au diagnostic, influençait le fait de se faire opérer ou non par un des chirurgiens spécialisés dans les opérations des cancers du sein, qui travaillent tous dans un des 2 centres de références du département.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (Annexe 5): Gentil J, Dabakuyo TS, Ouedraogo S, Poillot ML, Dejardin O, Arveux P. For patients with breast cancer, geographic and social disparities are independent determinants of access to specialized surgeons. A eleven-year population-based multilevel analysis. BMC Cancer. 2012 Aug 13;12(1):351.

III.2.Matériel et Méthodes

III.2.1. Patientes

Tous les cas de cancers du sein primitifs diagnostiqués entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2008 ont été inclus, à partir des données du Registre des Cancers du Sein de Côte d'Or.

III.2.2. Définition des chirurgiens de référence

Les chirurgiens spécialisés ont été définis comme ceux ayant opéré plus de 100 cancers du sein durant la période d'étude (de 130 à 602) : 8 chirurgiens sur 92 (8.7%) représentaient à eux seuls 74.6 % de toutes les interventions. Ils correspondaient par ailleurs aux chirurgiens connus dans le département pour s'être spécialisés dans les interventions sur les tumeurs

mammaires. Ils travaillaient tous dans un des deux centres de référence pour le traitement du cancer du sein, quatre dans la clinique privée, et quatre dans le Centre de Lutte Contre le Cancer, établissement privé de service public, situés tous les deux dans la capitale régionale, Dijon. Les centres référents pour le traitement du cancer ont été définis par la Haute Autorité de Santé. En Côte d'Or ils correspondent aux deux centres traitant le plus de patientes atteintes de cancer du sein et où plus de 90 % de la chirurgie des cancers du sein primitifs est réalisée.

III.2.3. Données individuelles

L'âge au diagnostic, l'année de diagnostic, le stade TNM, la présence d'au moins une comorbidité (parmi diabète, hypertension artérielle, obésité, maladie neurologique ou psychiatrique), le temps de trajet en voiture jusqu'au centre de référence le plus proche et les circonstances de diagnostic (dépistage ou non) ont été recensés. Le stade des tumeurs a été calculé à partir de la 5ème édition du TNM [Sobin LH and Wittekind C (eds), 1997], à partir de l'anatomo-pathologie, et lorsque les données anatomo-pathologiques manquaient, à partir des données cliniques.

Le stade T a été divisé en trois classes : T1, T2 et T3-T4, et les stades N et M en deux classes N+/N- et M+/M-. Le temps de trajet en voiture jusqu'au centre de référence le plus proche a été calculé en utilisant les logiciel MAPINFO 9.1 (MapInfo Corporation), CHRONOMAP (Magellan engineering) et la base routière Multinet Teleatlas, et divisé en quatre classes : moins de 10 minutes, 10 à 20 minutes, 20 à 35 minutes et plus de 35 minutes. Les circonstances de diagnostic ont été réparties en deux classes : les patientes dont le diagnostic de cancer a été porté dans le cadre d'un dépistage, et les patientes dont la tumeur a été découverte fortuitement ou sur des symptômes cliniques.

III.2.4. Données agrégées

Pour tous les IRIS de Côte d'Or nous avons récupéré les données de l'INSEE correspondantes et avons calculé pour chacun son indice de Townsend. L'indice de Townsend

est un score de défavorisation calculé à partir de quatre variables agrégées : le pourcentage de chômeurs actifs, le pourcentage de foyers privés qui ne possèdent pas de voiture, le pourcentage de locataires et le pourcentage de logements privés avec plus d'une personne par pièce [Townsend P., 1987]. Nous avons ensuite découpé cette variable en quintiles. L'adresse postale nous a permis d'affecter chaque patiente dans son IRIS de résidence et donc de correspondre à un des quintiles de l'indice de Townsend.

Nous avons également étudié l'accès à un chirurgien spécialisé en fonction du caractère urbain ou rural de la zone de résidence. Un IRIS rural était défini par l'INSEE comme un IRIS avec moins de 2 000 habitants et non situé dans une aire urbaine.

III.2.5. Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites avec leur moyenne, leur écart-type et leur médiane. Les variables qualitatives ont été données en pourcentage.

La survie a été calculée à partir de la date de diagnostic, jusqu'à la date de décès ou des dernières nouvelles. La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan Meier, et les courbes comparées avec le test du LogRank. Pour l'analyse multivariée, un modèle de régression de Cox a été utilisé et les Risques Relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés.

L'âge, le stade et l'année de diagnostic, la présence de comorbidités et les circonstances de diagnostic ont été inclus dans le modèle en tant que variables d'ajustement.

Notre population présentait clairement une structure multiniveaux avec les patients (niveau 1), au sein des IRIS (niveau 2). Une régression logistique univariée a été faite, donnant les valeurs des p et les Odd Ratios (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%). Les variables avec un $p<0.10$ ont été intégrées au modèle multiniveaux, avec toujours l'âge et le stade comme variables d'ajustement. L'association entre les facteurs socioéconomiques et géographiques et le fait d'être opéré par un chirurgien spécialisé dans le cancer du sein a été étudié par un modèle de

régression logistique multiniveaux : les données individuelles étaient le niveau 1, les données agrégées le niveau 2. La variance du niveau 2 et le « variance partition coefficient » (VPC) qui représente le pourcentage de variance expliqué par le niveau 2, sont donnés.

Toutes les analyses ont été faites en utilisant le logiciel SAS 9.2 et le risque de première espèce a été fixé pour les résultats finaux à 5%.

III.3.Résultats

III.3.1. Population

Notre population comportait 4646 patientes sur 11 ans de données du registre. Parmi celles-ci, 3956 (85.1%) avaient bénéficié de chirurgie pour leur tumeur primitive. Pour 28 patientes, le nom du chirurgien manquait et elles ont donc été exclues. Les caractéristiques des 3928 patientes restantes, selon qu'elles ont été opérées par un chirurgien spécialisé ou non, sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen de nos patientes était 60.1 ans, et 2931 (74.6%) ont été opérées par un chirurgien spécialisé.

Tableau 1: Caractéristiques des patientes selon la classe du chirurgien (spécialisé ou non)

	Total N=3928		Chirurgien spécialisé N=2931		Non spécialisé N=997		p d'hétérogé--néité
	N	%	N	%	N	%	
DONNEES INDIVIDUELLES							
Age							
< 50 ans	946	24.1	702	23.9	244	24.5	
50 à 74 ans	2438	62.1	1857	63.4	581	58.3	<0.001
> 74 ans	544	13.8	372	12.7	172	17.2	
Circonstances de diagnostic							
Dépistage	1907	51.1	1501	53.2	406	44.8	
Hors dépistage	1823	48.9	1323	48.8	500	55.2	<0.001
Inconnu	*198*						
T Stage - size							
T1	2875	75.7	2185	77.1	690	71.6	
T2	767	20.2	548	19.3	219	22.7	<0.001
T3 et T4	156	4.1	101	3.6	55	5.7	
Inconnu	*130*						
N Stage - nodes							
N0	2591	68.2	1936	68.2	655	68.1	
N1 et plus	1211	31.8	904	31.8	307	31.9	0.962
Inconnu	*126*						
M Stage - metastasis							
M0	3809	98.2	2843	98.3	966	98.0	
M1	69	1.8	49	1.7	20	2.0	0.500
Inconnu	*50*						
Au moins une comorbidité							
Oui	861	21.9	627	21.4	234	23.5	0.171
Non	3067	78.1	2304	78.6	763	76.5	
Temps au centre de traitement le plus proche							
< 10 minutes	1153	29.3	917	31.3	236	23.7	
10 à 20 minutes	1049	26.7	831	28.4	218	21.8	<0.001
20 à 35 minutes	599	15.3	438	14.9	161	16.2	
> 35 minutes	1127	28.7	745	25.4	382	38.3	
DONNEES AGREGEES							
Lieu de résidence							
Rural	1067	27.2	746	25.5	321	32.2	
Urbain	2860	72.8	2184	74.5	676	67.8	<0.001
Inconnu	*1*						
Indice deTownsend							
Quintile 1(favorisé)	323	8.2	260	8.9	63	6.3	
Quintile 2	557	14.2	432	14.8	125	12.5	
Quintile 3	484	12.3	363	12.4	121	12.1	0.021
Quintile 4	722	18.4	531	18.1	191	19.2	
Quintile 5 (défavorisé)	1839	46.9	1342	45.8	497	49.9	
Inconnu	*3*						

III.3.2. Suivi et survie globale selon que la patiente a été opérée ou non par un chirurgien spécialisé

Le suivi était disponible pour 3924 (99.9%) patientes : 3365 (85.8%) étaient toujours vivantes, et 559 (14.2%) étaient décédées. La figure 1 montre les courbes de survie globale en analyse univariée (Kaplan Meier) selon la classe du chirurgien : ceux ayant opéré une grande quantité de tumeurs mammaires (classe 1) et les autres (classe 2). Le tableau 2 montre les pourcentages, le résultat du test du LogRank et les résultats de l'analyse de survie multivariée selon chaque classe de chirurgien. L'analyse multivariée monte que les patientes opérées par un chirurgien spécialisé avait significativement une meilleure survie (RR=0.81, 95%CI= [0.67-0.98]; p=0.027), indépendamment de l'âge, de l'année de diagnostic, du stade TNM, de la présence de comorbidité et des circonstances de diagnostic. Comme attendu, la classe d'âge et le stade TNM étaient aussi des facteurs pronostiques indépendants. Par contre la présence de comorbidités n'était plus significative en multivarié, très corrélée qu'elle était à la troisième classe d'âge, et aux tumeurs de stades T et N avancés.

Figure 1: Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) selon la classe du chirurgien, spécialisé dans le cancer du sein (classe=1) ou non (classe=2) (p<0.001).

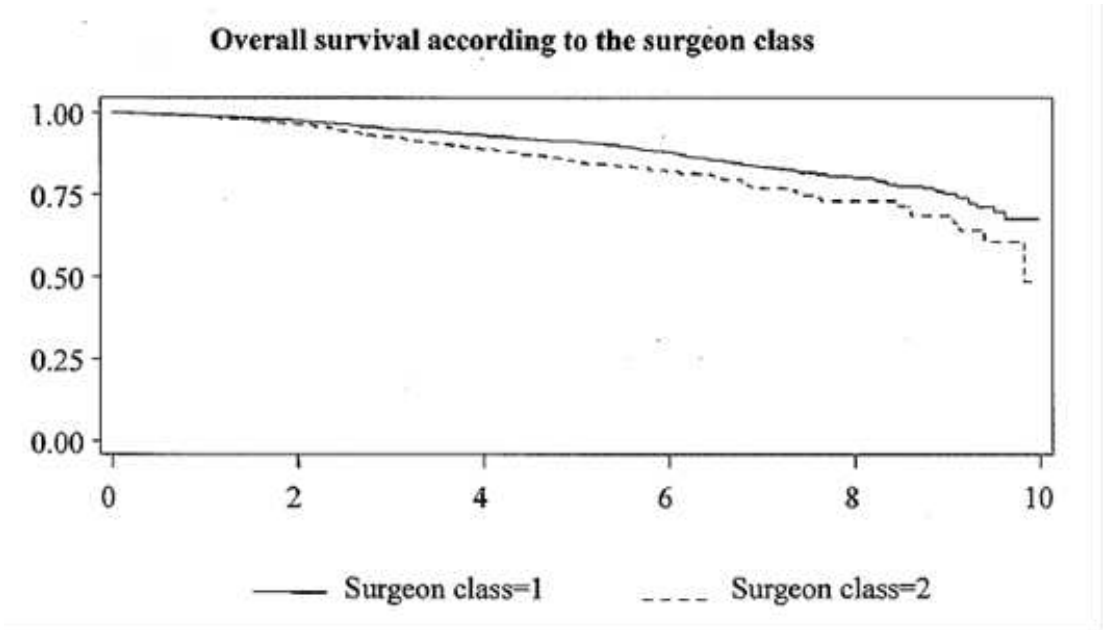


Tableau 2: Analyses de survie univariées et multivariée selon la classe du chirurgien, spécialisé dans le cancer du sein ou non (N=3928)

	Survie globale (%)	p du Log Rank	Analyse multivariée - Cox Risque relatif (IC 95% *)	p
Chirurgien				
Spécialisé	87.2	< 0.001	0.81 [0.67-0.98]	0.027
Non spécialisé	81.6		1	
Age au diagnostic				
< 50 ans	90.0		0.87 [0.68-1.11]	0.267
50 à 74 ans	89.6	< 0.001	1	
> 74 ans	61.2		3.31 [2.71-4.04]	< 0.001
Stade T				
T1	90.4		1	
T2	76.6	< 0.001	1.67 [1.35-2.05]	< 0.001
T3 or 4	51.9		2.70 [2.00-3.63]	< 0.001
Stade N				
N0	90.4	< 0.001	1	
N+	76.2		1.92 [1.58-2.32]	< 0.001
Stade M				
M0	86.8	< 0.001	1	
M+	34.8		3.32 [2.37-4.64]	< 0.001
Au moins une comorbidité				
Oui	87.5	< 0.001	1.04 [0.85-1.26]	0.720
Non	79.7		1	
Circonstances de diagnostic				
Dépistage	93.0	< 0.001	0.54 [0.43-0.68]	< 0.001
Symptômes	83.1		1	

* IC 95 %: Intervalle de confiance à 95 %

III.3.3. Facteurs prédictifs d'être opérée par un chirurgien spécialisé dans le cancer du sein

L'analyse univariée a montré que toutes les variables testées étaient significatives excepté le stade N et le statut métastatique, qui n'ont donc pas été rentrées dans l'analyse multivariée. Les résultats de l'analyse univariée et de la régression logistique multiniveaux sont présentés dans le tableau 3.

Les circonstances de diagnostic sont restées significatives en multivarié : la détection de la tumeur dans le cadre d'un programme de dépistage était prédicteur de se faire opérer par un chirurgien spécialisé. Les patientes vivant de 20 à 35 min et à plus de 35 minutes en voiture d'un des deux centres de traitement de référence pour le cancer du sein étaient moins à même de se faire opérer par un chirurgien spécialisé que les patientes vivant à moins de 10 minutes (OR=0.56 [0.43; 0.73] and 0.38 [0.29; 0.50] respectivement; p<0.001). C'était aussi le cas des patientes vivant en zone rurale (OR=0.68 [0.53; 0.87]; p=0.002). De même, les patientes vivant dans les zones les plus défavorisées des quatrième et cinquième quintiles de l'indice de Townsend se sont moins faites opérer par un des chirurgiens spécialisés que les femmes vivant dans les IRIS du premier quintile, le plus favorisé (OR=0.69 [0.48; 0.97]) and 0.61 [0.44; 0.85] respectivement ; p=0.013).

La variance totale peut être répartie entre la variance entre IRIS et la variance entre patientes au sein de chaque IRIS. La variance du niveau individuel (niveau 1) a été calculée à 249.7 (Ecart-type =3.5) et la variance du niveau 2 a été calculée à 25.5 (6.1), le coefficient de partition de la variance était égal à 0.09, non significatif.

Tableau 3: Eloignement géographique et caractéristiques socio-économiques des patientes : régressions logistiques uni et multivariée des facteurs prédictifs d'être opérée ou non par un des chirurgiens spécialisés dans le cancer du sein.

	Régression logistique univariée		Régression logistique Multiniveaux	
	Odds ratio (IC 95%*)	**p**	**Odds ratio (IC 95%*)**	**p**
DONNEES INDIVIDUELLES				
Age				
< 50 ans	0.90 [0.76; 1.07]			
50 à 74 ans	1	<0.001		0.179
> 74 ans	0.68 [0.55; 0.83]			
Stade T				
T1	1			
T2	0.79 [0.66-0.95]	<0.001		0.189
T3 et T4	0.58 [0.41-0.81]			
Circonstances de diagnostic				
Dépistage	1	<0.001	1	0.005
Symptômes	0.72 [0.62; 0.83]		0.78 [0.66-0.93]	
Temps de trajet au centre de traitement de référence le plus proche				
< 10 minutes	1		1	
10 to 20 minutes	0.98 [0.80; 1.21]	<0.001	0.86 [0.68-1.07]	<0.001
20 to 35 minutes	0.70 [0.56; 0.88]		0.56 [0.43-0.73]	
> 35 minutes	0.50 [0.42; 0.61]		0.38 [0.29-0.50]	
DONNEES AGREGEES				
Lieu de résidence				
Rural	0.72 [0.62; 0.84]	< 0.001	0.68 [0.53-0.87]	0.002
Urbain	1		1	
Indice de Townsend				
Quintile 1 (le plus favorisé)	1		1	
Quintile 2	0.84 [0.60; 1.18]		0.84 [0.58-1.21]	
Quintile 3	0.73 [0.52; 1.03]	<0.001	0.74 [0.52-1.08]	0.013
Quintile 4	0.67 [0.49; 0.93]		0.69 [0.48-0.97]	
Quintile 5 (le plus défavorisé)	0.65 [0.49; 0.88]		0.61 [0.44-0.85]	

* IC 95 %: Intervalle de Confiance à 95 %

III.4. Discussion

Depuis le rapport de Calman et Hile en 1995 [Calman K DH, 1995], la tendance dans les pays européens est de concentrer les soins dans des centres spécialisés dans le cancer. En France, le Plan Cancer et le décret ministériel du 29 mars 2007, qui établit la nécessité d'un seuil minimal d'opérations chirurgicales du cancer dans un établissement pour lui donner le droit de pratiquer ces opérations. Cette décision était basée sur l'hypothèse que les patients sont plus à même de recevoir des soins de bonne qualité si le chirurgien a beaucoup d'expérience et de pratique dans l'intervention chirurgicale qui les concerne. Cette hypothèse est confirmée dans notre étude : la survie des patientes opérées par un des chirurgiens de référence était significativement meilleure que celle des autres, et ce indépendamment de l'âge, du stade et des comorbidités.

Notre étude a plusieurs limites. La première est que notre analyse de survie, ajustée sur l'âge, le stade, l'année de diagnostic, les comorbidités et les circonstances de diagnostic afin de minimiser les facteurs de confusion, ne prenait pas en compte les autres traitements du cancer, notamment la chimiothérapie et la radiothérapie, qui ont aussi un impact sur la survie. Mais très souvent, la chirurgie est la première étape du traitement, et le chirurgien ou le centre auquel la patiente est adressée détermine l'ensemble du traitement. L'accès à un des chirurgiens spécialisés est quand même un facteur de bon pronostic dans le cancer du sein.

Egalement, afin de simplifier l'analyse, nous avons établi un seuil pour déterminer deux classes de chirurgiens. Nous avons fait plusieurs analyses de survie en utilisant différentes catégorie de chirurgiens de référence et il n'y avait pas de différence significative entre les courbes des chirurgiens ayant opéré plus de 100 patientes, et pas de différence significative entre les courbes des chirurgiens ayant opéré moins de 100 patientes, mais par contre il y avait une différence significative entre les plus de 100 et les moins de 100. De plus, en pratique, parmi les 92 chirurgiens ayant opéré au moins 1 cancer du sein entre 1998 et 2008, les huit qui ont pratiqué

le plus d'interventions, de façon régulière pendant leurs années d'exercice, et qui étaient connus comme étant les chirurgiens spécialisés dans les interventions de tumeurs mammaires, étaient ceux ayant pratiqué plus de 100 opérations de cancer du sein pendant notre période d'étude.

Les résultats de notre étude montrent que l'éloignement géographique d'un centre de traitement de référence, c'est-à-dire l'éloignement de la capitale régionale, ainsi qu'un environnement socio-économiquement défavorisé, avaient un impact sur l'accès à un chirurgien spécialisé. La probabilité de se faire opérer par un chirurgien spécialisé est inversement proportionnelle au niveau socio-économique déterminé par l'indice de Townsend de l'IRIS de résidence. Si on ne trouve pas de différence significative pour les 2ème et 3ème quintile par rapport au premier, le plus favorisé, les patientes des 4ème et 5ème quintiles avaient respectivement 1,5 et 1,6 fois moins de chance de se faire opérer par un chirurgien spécialisé.

La même chose est vraie pour l'éloignement géographique : il n'y avait pas de différence entre les patientes habitant à moins de 10 minutes et les patientes habitants entre 10 et 20 minutes en voiture du centre de traitement de référence. Par contre les patientes habitant entre 20 et 35 minutes et à plus de 35 minutes avaient respectivement 1,8 et 2,6 fois moins de chance de se faire opérer par un chirurgien spécialisé, par rapport à celles habitant le plus près. Dans notre étude, la probabilité de se faire opérer par un chirurgien spécialisé décroît avec l'augmentation de la distance aux centres de traitement de référence. Cela signifie que des caractéristiques géographiques et sociales défavorables doivent être considérées comme de potentiels facteurs prédictifs d'un résultat chirurgical non optimal, d'une rechute potentielle et d'une moins bonne survie, comme suggéré par un rapport français sur le risque d'être moins bien traité dans les hôpitaux de moindre activité [Vallancien G, 2006]. Par ailleurs, les patientes qui sont moins adressés aux centres de traitement de référence sont probablement aussi ceux qui sont le moins à même de recevoir les soins optimaux pour n'importe quelle maladie. Les disparités géographiques et socio-économiques restent significatives même après ajustement sur le stade

TNM et l'âge au diagnostic. Nos résultats ont tendance à rejoindre ceux d'autres études similaires sur les centres de référence dans le traitement du cancer, notamment le cancer colorectal [Blais et al., 2006 ; Dejardin et al., 2005]. Ces résultats interrogent la politique des seuils telle qu'elle est déployée dans le plan cancer et qui a pour effet mécanique d'éloigner une partie de la population des centres de traitement de référence au motif d'augmenter la qualité de la prise en charge.

Un autre point intéressant est que les patientes dont la tumeur a été découverte dans le cadre d'un dépistage était significativement plus souvent opérées par un chirurgien spécialisé, que les patientes dont la tumeur a été découverte sur symptômes cliniques et ce indépendamment du stade. Cette variable a été incluse dans l'analyse comme variable d'ajustement pour étudier l'hypothèse que les patientes géographiquement et socio-économiquement défavorisées étaient moins à même d'être adressées à un chirurgien de référence, parce qu'elle participaient moins aux programmes de dépistage organisé. Les résultats de notre étude montrent qu'effectivement les patientes participant au dépistage sont plus souvent opérées par des chirurgiens spécialisés, mais ceci indépendamment de leur éloignement ou du niveau socio-économique de leur lieu de résidence. Cela pose d'autres questions nécessitant des études spécifiques.

Bien que nous ayions montré que la défavorisation socio-économique et l'éloignement géographique étaient des facteurs prédictifs indépendants et significatifs de l'accès à un chirurgien spécialisé et par là-même à une meilleure survie, nous sommes incapables de l'expliquer. Autant il peut être compréhensible que les patientes vivant loin des centres de traitement de référence puisse préférer être traitées localement que faire plusieurs kilomètres, surtout à partir d'un certain âge, autant il est difficile d'expliquer pourquoi les patientes défavorisées sont moins à même de recevoir des soins spécialisé, et ce indépendamment de la distance.

De toute façon, les disparités sociales et géographiques dans l'accès aux soins persistent, et ces disparités peuvent affecter les chances de survie. Des améliorations doivent être faites dans

la qualité des soins des centres non spécialisés, ou dans la distribution sur le territoire des centres spécialisés, afin d'éviter d'aggraver ces différences.

QUATRIEME PARTIE: ETUDE DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN SELON LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE DU LIEU DE RESIDENCE.

IV.1.Introduction

L'influence des caractéristiques socio-économiques sur l'évolution et la survie des patients atteints de cancer a été bien étudiée et est maintenant reconnue comme facteur pronostique très fort [Albano et al., 2007 ; Dasgupta et al., 2011]. L'incidence de différentes localisations de cancer a également été étudiée en comparant les niveaux socio-économiques des patients, permettant de mieux connaître les facteurs de risques parfois propres à une catégorie sociale, souvent la plus défavorisée [Shack et al., 2008 ; Spadea et al., 2009 ; Yin et al., 2010].

Concernant le cancer du sein, plusieurs études ont montré que l'incidence était plus importante chez les femmes ayant un niveau socio-économique plus élevé, notamment en Amérique du Nord [Borugian et al., 2011;Yin et al., 2010] et en Europe [Brown et al., 2007 ; Carlsen et al., 2008 ; Larsen et al., 2011 ; Shack et al., 2008]. Par ailleurs, les premières études dans des pays « émergents » montrent une augmentation de l'incidence du cancer du sein avec l'amélioration du niveau d'éducation des femmes, en Inde par exemple [Swaminathan et al., 2009]. En France, le cancer du sein est le premier cancer en termes d'incidence (1 femme sur 8 aujourd'hui) et de mortalité chez les femmes, comme dans de nombreux pays développés [Belot et al., 2008 ; Bray et al., 2004].

A notre connaissance l'influence du niveau socio-économique des patientes et de leur environnement sur l'incidence n'a pas été étudiée en France. L'objectif de notre étude était d'estimer et de comparer, sur une base de population que constitue l'ensemble des femmes d'un département français et l'ensemble des cas de cancers du sein recensés dans ce département, l'incidence du cancer du sein selon le niveau socio-économique du lieu de résidence des patientes.

Ce travail a fait l'objet d'un article actuellement en cours de soumission.

IV.2. Patientes et méthodes

IV.2.1. Patientes

Tous les cas incidents de cancer du sein diagnostiqués dans le département entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2009 ont été inclus, à partir des données du Registre des Cancers du Sein de Côte d'Or.

Les données individuelles utilisées pour cette étude étaient l'âge au diagnostic, l'année de diagnostic, l'adresse exacte de la patiente et le caractère infiltrant ou in situ de la tumeur.

IV.2.2. Données agrégées

Nous avons utilisé les données issues des deux recensements de l'INSEE en 1999 et 2006, à l'échelle de l'IRIS. Nous avons choisi certaines variables socio-économiques et divisé chaque variable en trois classes, la première étant la plus favorisée et la troisième la plus défavorisée. Pour chaque variable ces proportions étaient :

- pourcentage de chômeurs actifs âgés de 25 à 54 ans, < 5% et > 10%,
- pourcentage de femmes sans diplôme, < 16% et > 20%,
- pourcentage de femmes avec plus de deux ans d'études supérieures, > 10% et < 5%,
- pourcentage de femmes actives professionnellement, > 92% et < 89%,
- pourcentage d'étudiants âgés de 18 à 24 ans, > 55% et < 40%,
- pourcentage de logements privés avec plus d'une personne par pièce, < 3% et > 6%.

L'adresse personnelle de chaque femme atteinte d'un cancer du sein entre 1998 et 2009 nous a permis d'affecter chacune d'entre elles dans son IRIS correspondant, et donc de les situer, pour chaque variable, dans une des trois classes de niveau socio-économique de leur IRIS.

IV.2.3. Population de référence

La population de référence du département, dénominateur pour le calcul des taux d'incidence pour 100 000 habitants, a été extraite des données des deux derniers recensements, 1999 et 2006, faits par l'INSEE. Les données sont fournies par tranches d'âge de 5 ans. Les données de population des années sans recensement ont été extrapolées à partir des valeurs de l'année de recensement le plus proche.

La Côte d'Or comptait 261 679 femmes en 1998, et 269 533 en 2009. La faible variation de population (+0.3% entre 1998 et 2009) correspond à la balance naturelle (source: INSEE). Pour chaque IRIS nous avions la population exacte et le nombre de femmes pour de très nombreuses variables, au total et par groupes d'âge.

IV.2.4. Analyses statistiques

La variable continue, l'âge au diagnostic, est donnée avec sa moyenne, écart-type et médiane. Les variables qualitatives sont données en quantité et pourcentages.

Nous avons modélisé l'incidence pour chaque niveau de variable par IRIS, pour 100 000 personnes-années à risque, en utilisant un modèle de régression de Poisson. Une régression de Poisson multiniveaux a été utilisée pour estimer les ratios de taux d'incidence (IRR : incidence rate ratios) et leur intervalle de confiance, pour chaque classe comparé à la classe la plus favorisée, avec un ajustement sur l'âge et l'année de diagnostic comme facteurs de confusion potentiel.

Nous avons fait la même analyse pour chaque groupe d'âge : nous avons comparé l'incidence du cancer du sein selon le niveau socio-économique de l'IRIS de résidence pour les femmes âgées de moins de 45 ans, de 45 à 74 ans et de plus de 74 ans.

Nous avons utilisé le test du Chi2 de Pearson pour comparer les proportions de tumeurs in situ versus infiltrantes, selon le niveau socio-économique de l'IRIS de résidence.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.2 et Stata 11. Le risque de première espèce α a été fixé à 0.05.

IV.3.Résultats

Notre population comportait 5195 patientes avec un cancer du sein primitif, parmi lesquels 4 544 (87.5%) invasifs, et 651 (12.5%) in-situ. L'âge moyen était 61.3 ans, (écart-type 13.7), avec une médiane à 60.6 ans. La femme la plus jeune avait 25.2 ans et la plus âgée 99.2 ans. La distribution par classe d'âge montrait que 649 (12.5%) avait moins de 45 ans, 3637 (70.0%) avait entre 45 et 74 ans, et 909 (17.5%) avait plus de 74 ans.

IV.3.1.Taux d'incidence selon le niveau socio-économique de l'IRIS de résidence.

Le taux d'incidence du cancer du sein invasif, dans l'ensemble de notre population, était de 147.4 cas pour 100 000 patientes-années. Les taux d'incidence et les IRR avec leurs intervalles de confiance (IC 95%) sont donnés dans le tableau 1 et représentés dans la figure 1.

Après ajustement sur l'âge et l'année de diagnostic, le taux d'incidence dans la classe la plus favorisée était significativement supérieur que dans les deux autres classes, et ce pour chacune des six variables socioéconomiques testées.

L'excès d'incidence du cancer du sein entre la première classe plus favorisée et la deuxième allait de 5.0 % (logements surpeuplés IRR=0.950) à 14.6% (femmes sans diplôme IRR=0.854). Pour les autres variables, l'excès d'incidence était de 6.0%, 9.6%, 10.1% et 11.2% pour respectivement le taux de chômage, le pourcentage de femmes professionnellement actives, le pourcentage d'étudiants de 18 à 24 ans et le pourcentage de femmes avec plus de 2 ans d'études supérieures, $p<0.001$ pour toutes.

Pour les femmes vivant dans les IRIS de la classe la plus favorisée, comparé à celles vivant dans la classe la plus défavorisée, l'excès d'incidence allait de 13.1% (logements surpeuplés

IRR=0.869) à 26.5% (pourcentage d'étudiants de 18 à 24 ans IRR=0.735). Pour les autres variables, l'excès d'incidence était de 13.3%, 19.2%, 22.0%, et 25.8% pour respectivement le taux de chômage, le pourcentage de femmes professionnellement actives, le pourcentage de femmes avec plus de 2 ans d'études supérieures et la proportion de femmes sans diplôme, $p<0.001$ pour toutes.

Figure 1: Taux d'incidence du cancer du sein invasif selon six variables socio-économiques de l'IRIS. La classe en noir est la plus favorisée, en gris clair la plus défavorisée.

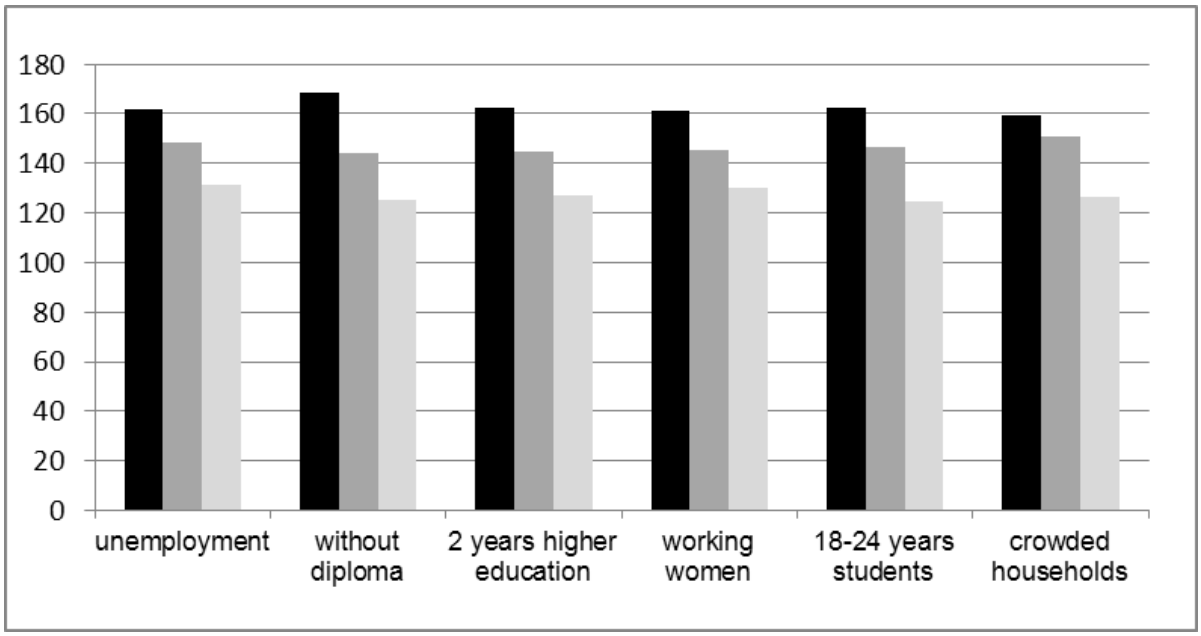


Tableau 1. Taux d'incidence et IRR avec intervalle de confiance (IC 95%), selon six variables socio-économiques de l'IRIS de résidence, ajusté sur l'âge et l'année de diagnostic.

	Incidence du cancer du sein invasif	IRR (95% CI)	p
Pourcentage de chômeurs actifs âgés de 25 à 54 ans			
< 5%	161.6	1	
5 - 10%	148.2	0.940 [0.939;0.941]	<0.001
> 10%	131.3	0.867 [0.866;0.868]	<0.001
Pourcentage de femmes sans diplôme			
< 16%	168.7	1	
16 – 20%	144.3	0.854 [0.853;0.855]	<0.001
> 20%	125.2	0.742 [0.741;0.743]	<0.001
Pourcentage de femmes avec plus de deux ans d'études supérieures			
> 10%	162.5	1	
10 - 5%	144.5	0.888 [0.887;0.889]	<0.001
< 5%	127.1	0.780 [0.779;0.781]	<0.001
Pourcentage de femmes actives professionnellement			
> 92%	161.1	1	
92 - 89%	145.6	0.904 [0.903;0.905]	<0.001
< 89%	130.4	0.808 [0.807;0.809]	<0.001
Pourcentage d'étudiants de 18 à 24 ans			
> 55%	162.6	1	
55 - 40%	146.5	0.899 [0.898;0.900]	<0.001
< 40%	124.6	0.735 [0.734;0.736]	<0.001
Pourcentage de logements privés avec plus d'une personne par pièce			
< 3%	159.6	1	
3 - 6%	150.8	0.950 [0.949;0.951]	<0.001
> 6%	126.7	0.869 [0.868;0.870]	<0.001

IV.3.2.Proportion de cancers du sein invasif ou in situ selon le niveau socio-économique.

Dans notre population il y avait une plus grande proportion de tumeurs in situ chez les femmes vivant dans les IRIS avec les classes de variables les plus favorisées.

Ces résultats étaient significatifs pour trois des six variables : taux de chômage, pourcentage de femmes avec plus de deux ans d'études supérieures et pourcentage de femmes actives professionnellement : p=0.008, p=0.044 and p<0.001 respectivement (tableau 2).

Tableau 2 : Proportion de cancers du sein invasifs ou in situ selon six variables socio-économiques de l'IRIS de résidence. La première classe est la plus favorisée, la troisième la plus défavorisée.

Proportion dans l'IRIS de résidence	Pourcentage de cancers du sein invasifs	Pourcentage de cancers du sein in situ	p de tendance
Chômeurs actifs âgés de 25 à 54 ans			
< 5%	85.0	15.0	
5 - 10%	88.1	11.9	0.008
> 10%	88.8	11.2	
Femmes sans diplôme			
< 16%	86.3	13.7	
16 – 20%	88.4	11.6	0.112
> 20%	88.3	11.7	
Femmes avec plus de deux ans d'études supérieures			
> 10%	86.5	13.5	
10 - 5%	87.1	12.9	0.044
< 5%	89.7	10.3	
Femmes actives professionnellement			
> 92%	85.5	14.5	
92 - 89%	88.2	11.8	<0.001
< 89%	89.7	10.3	
Etudiants âgés de 18 à 24 ans			
> 55%	86.6	13.4	
55 - 40%	87.3	12.7	0.107
< 40%	89.2	10.8	
Logements privés avec plus d'une personne par pièce			
< 3%	86.0	14.0	0.186
3 - 6%	87.2	12.8	
> 6%	88.6	11.4	

IV.3.3. Taux d'incidence selon le niveau socio-économique de l'IRIS de résidence, par classe d'âge.

Les taux d'incidence et les Incidence Rate Ratios (IRR) par classe d'âge sont donnés dans le tableau 3 et représentés dans la figure 2. Pour les trois groupes d'âge, quelle que soit la variable de niveau socio-économique utilisée, l'incidence était significativement plus élevée dans la classe la plus favorisée que dans la plus défavorisée.

Pour le groupe le plus jeune, les résultats d'incidence dans les deux premières classes n'étaient pas significativement différents lorsqu'on utilisait la proportion de femmes avec plus de deux ans d'études supérieures et le pourcentage d'étudiants âgés de 18 à 24 ans. Le ratio d'incidence le plus élevé était retrouvé avec la variable « pourcentage de logements privés avec plus d'une personne par pièce » avec un excès d'incidence de 41.7% (IRR=0.583) et 37.1% (IRR=0.629) dans la classe la plus favorisée, comparé à la deuxième et à la troisième classe respectivement.

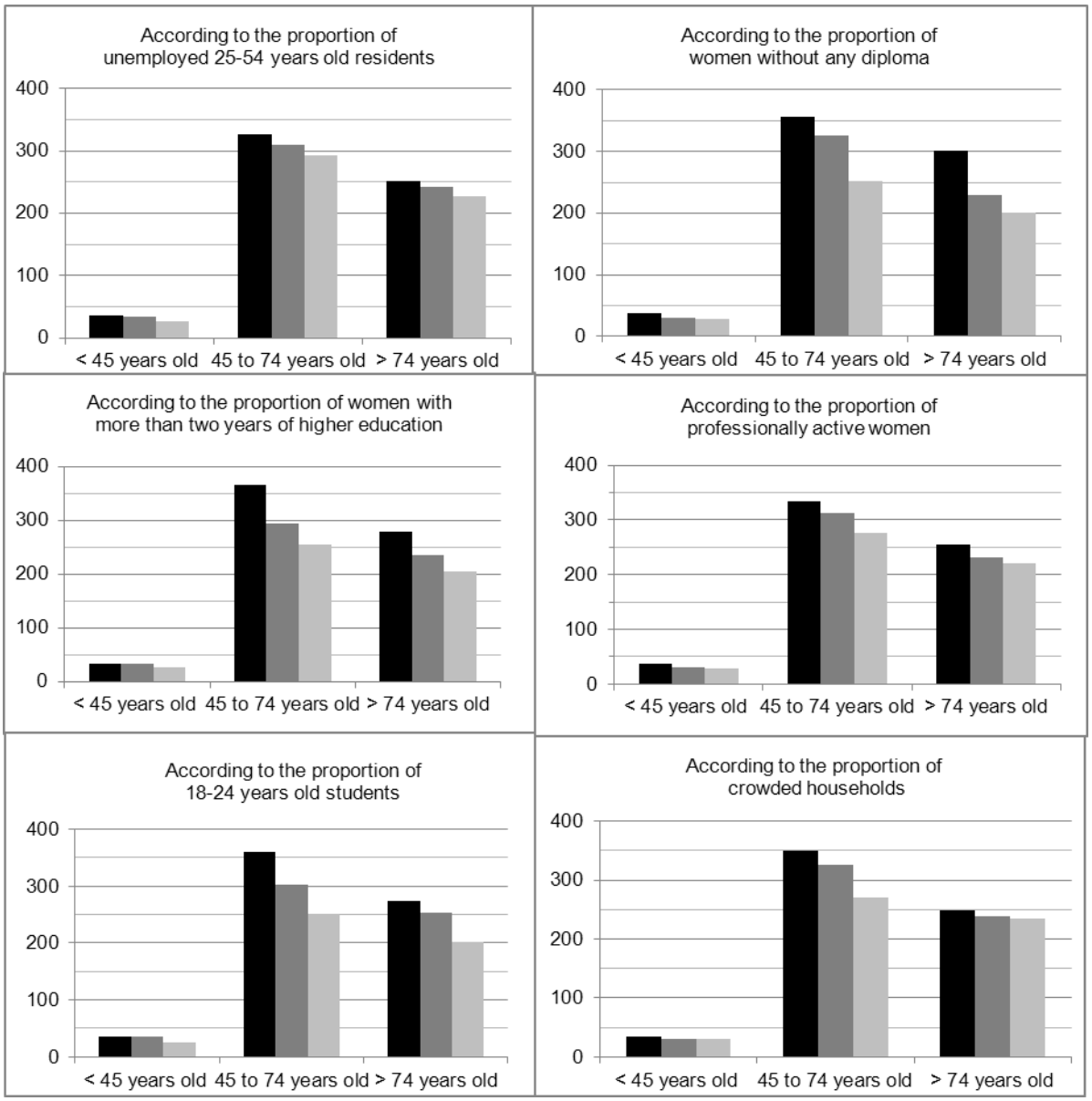
Chez les femmes âgées de 45 à 74 ans, le ratio d'incidence le plus élevé a été retrouvé en utilisant la variable « proportion de femmes avec plus de deux ans d'études supérieures » entre la première et la troisième classe : 31.8% (IRR=0.682).

Chez les femmes plus âgées, le ratio d'incidence le plus élevé a été retrouvé en utilisant la variable « proportion de femmes sans diplôme» entre la première et la troisième classe : 30.4% (IRR=0.696).

Tableau 3: Taux d'incidence et IRR selon six variables socio-économiques, par classe d'âge. La première classe est la plus favorisée, la troisième la plus défavorisée.

Proportion dans l'IRIS de résidence	Taux d'incidence du cancer du sein invasif et Incidence Rate Ratios (95% CI)					
	< 45 ans		45 à 74 ans		> 74 ans	
Chômeurs actifs âgés de 25 à 54 ans						
< 5%	36.2	1	326.5	1	251.8	1
5 - 10%	33.9	0.941 [0.938;0.943]	310.5	0.943 [0.942;0.944]	241.4	0.934 [0.933;0.935]
> 10%	26.0	0.707 [0.706;0.709]	293.0	0.900 [0.899;0.901]	226.8	0.886 [0.841;0.934]
Femmes sans diplôme						
< 16%	36.6	1	357.0	1	300.5	1
16 - 20%	30.9	0.818 [0.816;0.820]	325.1	0.914 [0.914;0.914]	229.2	0.779 [0.779;0.780]
> 20%	28.2	0.761 [0.760;0.762]	252.7	0.710 [0.710;0.710]	201.6	0.696 [0.695;0.696]
Femmes >2ans d'études supérieures						
> 10%	32.8	1	365.7	1	279.2	1
10 - 5%	33.3	1.001 [0.984;1.008]	294.1	0.929 [0.929;0.929]	236.3	0.844 [0.844;0.844]
< 5%	27.4	0.831 [0.831;0.831]	255.9	0.682 [0.682;0.682]	205.8	0.730 [0.729;0.730]
Femmes actives professionnellement						
> 92%	37.1	1	334.8	1	254.2	1
92 - 89%	30.1	0.813 [0.813;0.813]	312.6	0.933 [0.931;0.935]	230.5	0.912 [0.911;0.913]
< 89%	28.1	0.753 [0.752;0.754]	275.8	0.822 [0.821;0.824]	220.7	0.865 [0.864;0.865]
Etudiants âgés de 18 à 24 ans						
> 55%	34.7	1	358.8	1	272.9	1
55 - 40%	34.6	1.000 [0.995;1.004]	303.0	0.843 [0.842;0.845]	252.9	0.925 [0.924;0.926]
< 40%	26.1	0.745 [0.744;0.747]	249.8	0.695 [0.694;0.697]	202.2	0.739 [0.738;0.739]
Logements >1 personne par pièce						
< 3%	34.7	1	348.7	1	247.6	1
3 - 6%	29.9	0.583 [0.583;0.584]	325.9	0.934 [0.934;0.934]	239.2	0.990 [0.989;0.991]
> 6%	30.2	0.629 [0.628;0.629]	269.3	0.773 [0.773;0.773]	234.1	0.986 [0.985;0.986]

Figure 2: Taux d'incidence du cancer du sein invasif selon six variables socio-économiques de l'IRIS, par classe d'âge. La classe en noir est la plus favorisée, en gris clair la plus défavorisée.



IV.4. Discussion

Notre étude est une étude en base de population sur la population totale d'un département. Dans ce département la densité de population et la répartition sur le territoire entre zones urbaines et rurales est représentative de la plupart des départements français. De plus notre taux d'incidence globale, 147.4/100 000 personnes-années, est similaire au taux d'incidence national (138.5 en 2000, 159.2 en 2005) [Belot et al., 2008]. Les données du registre des Cancers du Sein

sont exhaustives et contrôlées, comme le sont les données de l'INSEE, et nous avons étudié une période d'incidence assez longue, 12 ans, afin de s'assurer de la représentativité de nos données. Dans notre population nous avons trouvé le même excès d'incidence dans la classe la plus favorisée, comme dans certaines études identiques faites dans d'autres pays [Borugian et al., 2011 ; Carlsen et al., 2008 ; Cunningham et al., 2010 ; Shack et al., 2008].

La limite principale de cette étude est que nous avons dû utiliser des données socio-économiques agrégées à l'IRIS, en remplacement des données individuelles dont nous ne disposons pas. Par ailleurs dans notre étude précédente nous avons utilisé l'indice de Townsend, mais celui-ci se révèle peu sensible et mal adapté : actuellement même des personnes de milieu socio-économiquement favorisés sont locataires ou ne possèdent pas de voiture, surtout dans le centre des grandes villes. Par ailleurs dans la population française, les populations aisées vivent plus en centre-ville qu'en banlieue ou à la campagne, à l'inverse du Royaume Uni où l'indice de Townsend a été élaboré. C'est pourquoi nous avons préféré revenir à des variables brutes, en attendant un indice plus adapté à notre époque et à la population française.

Plusieurs études ont été conduites en utilisant des données agrégées avec de bons résultats, et quand ces données était comparées avec les données individuelles correspondantes, on montrait que le niveau de défavorisation du lieu de résidence était un bon marqueur du nouveau socio-économique individuel [Leyland, 2005].

Plusieurs hypothèses ont été étudiées afin d'expliquer ces différences d'incidence. Tout d'abord il a été bien établi que les femmes de milieux plus favorisés participaient plus au dépistage de masse organisé[Aarts et al., 2011 ; Pornet et al., 2010]. Mais si cette meilleure participation induit une avance dans le temps de leur diagnostic, l'incidence agrégée sur plusieurs années n'en est pas modifiée. Par contre l'hypothèse d'une plus grande participation au dépistage des femmes issues de milieux socio-économiquement plus favorisés est compatible avec la plus grande proportion de cancers in situ retrouvée chez elles (tableau 2).

Mais est-ce que le dépistage systématique ne détecterait pas des tumeurs non ou très lentement évolutives, qui n'auraient jamais fait parler d'elles ? Cette hypothèse de surdiagnostic a été étudiée dans différents pays, notamment en France où B Junod affirme que «these effects could largely explain the reported "epidemic" of breast cancer in France» [Jorgensen et al., 2009 ; Junod et al., 2011 ; Puliti et al., 2009].

De toute façon, si cette hypothèse peut expliquer la surincidence dans la deuxième classe d'âge, celle concernée par le dépistage organise, elle n'explique pas les résultats identiques trouvés pour les femmes plus jeunes et plus âgées.

L'association entre le niveau socio-économique et le risque de cancer du sein peut aussi être partiellement expliquée par les facteurs de risque connus comme le nombre d'enfants, ou l'âge de la première grossesse, qui varient également avec le statut social mais leur étude a donné lieu à des résultats divergents [Morris, 2009 ; Prehn and West, 1998 ; Robbins et al., 1997 ; Robert et al., 2004].

Une autre hypothèse pouvant expliquer la plus grande incidence chez les femmes de milieu socio-économiquement plus favorisé est qu'elles auraient été plus traitées par traitement hormonal substitutif de la ménopause. Plusieurs études en Europe et en Amérique du Nord ont retrouvé une lien temporel entre la baisse de l'utilisation du THS et la diminution de l'incidence du cancer du sein [De et al., 2010 ; Renard et al., 2010 ; Von Euler-Chelpin, 2011], mais sans pouvoir encore en établir la preuve scientifique. L'étude par classe d'âge de notre population ne contredit pas cette hypothèse : dans la deuxième et la troisième classe d'âge, chez les femmes qui selon leur âge ont bénéficié plus ou moins longtemps du THS, on observe une surincidence dans la classe la plus socio-économiquement favorisée, quelle que soit la variable considérée. Par contre cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la surincidence retrouvée chez les femmes de moins de 45 ans, qui n'ont en théorie jamais pris de THS.

Une autre explication qui pourrait être donnée et qui est indépendante de l'âge est que les femmes vivant dans un environnement plus défavorisé sont en moins bonne santé générale que

les femmes plus favorisées ; elles présentent plus de maladies autres et de facteurs de risques de ces maladies. De ce fait leur cancer du sein peut passer inaperçu pendant longtemps, ou même ne jamais être détecté, à cause d'autres problèmes de santé graves, et a fortiori si elles meurent d'une autre cause. Cette hypothèse est étayée par plusieurs études qui ont montré qu'une grande défavorisation est plus souvent associée à la présence de maladies[Bello et al., 2008 ; Healey et al., 2010 ; Packard et al., 2011]. Dans les populations les plus défavorisées, la prévalence du diabète, de maladies vasculaires, du tabagisme et de l'obésité est plus importante [Wild et al., 2008], ainsi que de l'hypertension [Lyratzopoulos et al., 2007]. Dans le même sens, les bronchites, l'emphysème et l'asthme, les maladies cérébrovasculaires, les maladies coronariennes, les cirrhoses, le SIDA et la mortalité totale due à ces maladies sont associés avec l'extrême pauvreté et les problèmes sociaux, notamment le chômage [Pasarin et al., 2004].

Aucune étude n'a encore trouvé de preuve scientifique pour expliquer totalement cette surincidence chez les femmes de milieux socio-économiquement favorisés. Plusieurs pistes restent à explorer, par des études de plus grande ampleur avec des données individuelles, notamment il serait utile d'étudier la responsabilité des comportements individuels, même non encore connus comme à risque ou des facteurs d'exposition qui ne dépendent pas de la classe d'âge. De plus, si on part de la théorie que le niveau socio-économique ne varie pas beaucoup d'une génération à l'autre, on pourrait étudier la responsabilité d'un certain comportement des générations précédentes, en particulier celui de la mère pendant la grossesse.

De toute façon, des études plus importantes prenant en compte tous les facteurs de risques connus ou suspectés, individuels ou environnementaux, sont nécessaires pour répondre à cette question.

CONCLUSION GENERALE – PERSPECTIVES

Un très grand nombre d'études ont été et sont réalisées sur le cancer du sein, qui est actuellement un des problèmes de santé publique les plus importants de nos pays occidentaux de par sa fréquence, sa morbidité, sa mortalité et les coûts générés pour la société. De très nombreux axes de recherche sont développés, à toutes les étapes de la maladie, et l'étude de l'influence des facteurs socio-économiques et géographiques, aux niveaux individuel et environnemental, n'en est qu'un parmi beaucoup d'autres.

L'objectif général de ce travail était d'explorer cette influence par différents moyens afin d'en tirer des connaissances et une application pratique dans la prévention du cancer du sein, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire.

Dans notre première étude nous avons montré que les femmes d'un niveau socio-éducatif faible étaient moins à même d'avoir réalisé au moins une mammographie dans les 6 ans ou au moins un suivi gynécologique dans les 3 ans précédant leur diagnostic de cancer du sein. Egalement elles ont un stade de diagnostic plus avancé que les femmes de niveau socio-éducatif plus élevé. Ces variables sont ensuite retrouvées comme facteurs pronostiques d'une meilleure survie. Mais notre variable « niveau socio-éducatif », si elle avait la qualité d'être à un niveau individuel, était très grossière, et par ailleurs nous n'avons pas montré d'influence des variables socio-économiques agrégées dans nos analyses.

Dans notre seconde étude nous avons montré que l'accès à un chirurgien spécialisé dans les interventions du cancer du sein, gage d'une meilleure survie, était influencé par le niveau socio-économique du lieu de résidence de la patiente, ainsi que par son éloignement géographique par rapport aux centres de traitement de référence du cancer, où travaillent les chirurgiens spécialisés. Mais il s'agissait là de variables agrégées, et nous ne pouvons que très précautionneusement les extrapoler au niveau individuel ; de surcroît l'indice de Townsend n'est pas particulièrement adapté à notre population française actuelle.

Dans notre troisième étude nous avons montré qu'à l'inverse de nombre de cancers, le cancer du sein est plus l'apanage des catégories sociales favorisées que des femmes de niveau

socio-économique faible, et ce quelle que soit la classe d'âge. Là aussi il s'agissait de variables agrégées à l'Iris. Et par ailleurs nous n'avons pas vraiment d'explication à ce phénomène, surtout pour les femmes les plus jeunes, de la première classe d'âge.

Cette divergence entre les populations plus à risque d'incidence et celles plus à risque de mortalité est d'ailleurs étonnante et totalement inédite en cancérologie. La recherche d'une explication à la surincidence chez les femmes de milieux plus favorisées nous oblige à développer des axes de recherche totalement inconnus jusqu'alors, à envisager des facteurs de risques totalement différents de ceux habituellement explorés, et constitue pour nous un challenge pour les années à venir.

L'utilisation de données issues de Registres de tumeurs, dont l'enregistrement est continu, exhaustif et validé régulièrement, ainsi que l'utilisation des données du recensement de la population au niveau de l'Iris fait par l'Insee sont des gages de bonne qualité et d'exhaustivité des données médicales et des informations sur le niveau socio-économique du lieu de résidence des patientes.

Une grande limite des études cherchant à démontrer un lien entre le niveau socio-économique des patientes et les étapes de leur cancer du sein, depuis l'incidence, le mode de diagnostic, la tumeur, le traitement jusqu'à l'évolution, est que les informations ne sont pas disponibles au niveau individuel en pratique courante. Seules sont disponibles les données agrégées, le niveau le plus fin étant l'Iris, qui compte de 500 à 2000 habitants, et qui est déjà considérablement plus fin que le niveau communal, seul disponible il y a à peine quelques années. Si ces données nous permettent d'étudier l'influence du niveau socio-économique de l'environnement, l'effet de contexte, il est en revanche délicat d'extrapoler ces résultats au niveau individuel. De surcroît, la prise en compte simultanée des inégalités socio-économiques et des inégalités territoriales ne permet pas de dissocier l'analyse de ces deux types de facteurs : il

existe d'évidentes interactions entre les deux, mais les unes concernent plus les facteurs comportementaux et les autres les facteurs liés au système de soins.

Il a donc été décidé de mettre en place une étude par questionnaire, afin de recenser précisément au niveau individuel les variables censées caractériser la richesse ou la pauvreté matérielle, mais également sociale, ainsi que la proximité avec les services de soin. Le but de cette étude collaborative, associant le Registre des tumeurs du Calvados et le Registre des cancers du sein de Côte d'Or, était pour chaque patiente de raccorder ces données socio-économiques individuelles aux caractéristiques médicales de la tumeur, et d'étudier ensuite conjointement les données individuelles et les données agrégées dans chaque étape de leur cancer du sein, la méthode de diagnostic, mais également les caractéristiques de la tumeur, les modalités du traitement, jusqu'à l'évolution du cancer, avec les récidives, les métastases et enfin après quelques années de suivi, la mortalité.

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein, résidant dans les départements du Calvados et de Côte d'Or, dont le diagnostic a été posé entre 2005 et 2008, âgées de plus de 50 ans dans le Calvados, et âgées de 50 à 75 ans en Côte d'Or. Cela représentait 1565 patientes pour le Calvados, et 1042 en Côte d'Or, soit 2607 patientes en tout.

Il leur a été envoyé à chacune un questionnaire, validé par la faculté de Sciences Humaines et Sociales de Caen, avec des renseignements sur leur état-civil, la composition de leur foyer, leur niveau d'études, leur situation professionnelle ainsi que celle de leur conjoint, leur accès aux professionnels de santé, leur vie sociale et les revenus du ménage (Annexe 6).

Leur nom, prénoms et leur état civil permettent de rassembler les données médicales contenues dans les dossiers médicaux des patientes, ou pour la Côte d'Or dans la base de données du Registre des Cancers du Sein.

L'adresse de la patiente permet de déterminer les caractéristiques de son lieu d'habitation (urbain ou rural) ainsi que la distance la séparant des structures de dépistage et les lieux de traitement de référence. Egalement, grâce à l'adresse, les observations ont été géocodées, ce qui permet de

connaître pour chacune le numéro de l'Iris de résidence. A ces Iris correspondent des données socio-économiques dites agrégées, c'est à dire moyennées sur l'ensemble des habitants de l'Iris. Pour chaque Iris des deux départements a été calculée la valeur de l'indice EDI (European transnational ecological Deprivation Index) français [Pornet et al., 2012], ces valeurs ont été ensuite réparties en quintiles d'Iris, du plus favorisé au plus défavorisé.

En parallèle pour chacun d'entre elles a été remplie une fiche médicale sur leur tumeur, les caractéristiques physiopathologiques, le stade, les récepteurs hormonaux, ainsi que les modalités, lieux et dates de traitement (Annexe 7).

L'utilisation conjointe des données individuelles recensées par questionnaire nous permettra d'étudier plus finement la complexité des rapports entre les différents facteurs socio-économiques et l'éloignement géographique et de mieux comprendre par quels mécanismes et via quels facteurs de risque connus ou encore inconnus le niveau socio-économique des patientes, et des femmes en général, joue sur l'accès aux soins et la survie dans le cancer du sein.

Etudier les facteurs de risque de survenue, avoir une idée des populations plus susceptibles de développer un cancer du sein, ou celles ayant moins accès aux traitements optimaux ou développant des tumeurs découvertes à un stade plus avancé, connaître les facteurs pronostiques d'une meilleure survie, globale ou sans récidive, ne sert que si on utilise ces résultats à des fins pratiques pour les populations concernées. Dès lors qu'une hypothèse se traduit en résultats statistiques significatifs, et qu'elle est étayée par d'autres études similaires ou qu'elle a un niveau de preuve élevé, une étude interventionnelle devrait voir le jour afin de tester immédiatement la réalité pratique du bénéfice révélé théoriquement. Si certes les études ne permettent pas de démontrer un lien de causalité, elles démontrent dans tous les cas a minima un lien d'association, ce qui suffit pour mettre en place un action de prévention, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche de recueil du Registre des Cancers du Sein de Côte d'Or

REGISTRE DES CANCERS DU SEIN ET DES CANCERS GYNECOLOGIQUES DE COTE D'OR FICHE CANCER DU SEIN	Numéro Tumeur :

IDENTIFICATION PATIENT

Sexe (1) : ☐ 1-homme ☐ 2-femme N° dossier patient (2) : ___/___/___/___/___/___/___/___/

NOM (3) : _____ NJF (4) : _____

Prénom (5) : _____ Date de naissance (6) : __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Lieu de naissance (8') : _____ (7) ___/___/ (8) ___/___/___/

Adresse (9) : _____

Code postal (9') : ___/___/___/___/___/ Lieu de résidence (11') : _____ (10) ___/___/ (11) ___/___/___/

SITUATION SOCIALE

Situation familiale (12): ☐1-mariée ☐2-célibataire ☐3-divorcée ☐4-veuve ☐5-union libre ☐9-inconnue

Nombre d'enfants (13): ___/___/

Activité professionnelle (14): ☐ 1-actif ☐ 2-retraité ☐ 3-femme au foyer ☐ 9-non mentionné

SUIVI

Date dernières nouvelles (15): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Etat (16): ☐ 1-vivant ☐ 2-DCD ☐ 3-PdV ☐ 4-PdV définitivement ☐ 5-probablement DCD

Source d'information état (17): ☐ 1-RNIPP ☐ 2-mairie de naissance ☐ 3-certificat de décès ☐ 4-dossier médical ☐ 5-déclaration médecin ☐ 6-mairie de résidence ☐ 7-CNAM ☐ 8-autre ☐ 9-inconnue

Cause du décès (18): ☐ 1-cancer du sein ☐ 2-complication ☐ 4-complication iatrogène ☐ 8-autre cancer ☐ 16-autres maladie/accident ☐ 32-cause inconnue ☐ 64-suicide ☐ 33-dcd mairie

Changement d'adresse : _____ (19) ___/___/ (20) ___/___/___/

Nom du médecin généraliste (21): _____

Nom du gynécologue (22): _____

ANTECEDENTS

Age des premières règles (23): ___/___/ Age ménopause (24): ___/___/
Durée THS (25): ___/___/

Statut hormonal (26):
☐ 1-en activité génitale ☐ 2-ménopause spontanée depuis <2 ans ☐ 3-ménopause spontanée depuis
>2 ans ☐ 4-castrée depuis <2 ans ☐ 5- castrée depuis >2 ans ☐ 6-grossesse ☐ 7-cancer sein homme ☐ 9-inconnu ☐ 8-révision à faire (âge compris entre >=45 et <55 ans)

Contraception hormonale (durée années) (27): ___/___/
00 non ; 01 oui durée <1 an ; 97 oui durée inconnue ; 99 renseignement non connu ; 98 abandon

Age 1er accouchement (28): ___/___/ Parité (nbre de gestation >3-4 mois) (29): ___/___/

➔ Antécédent mammaire non malin 1 (30):
☐ 1-biopsie cytoponction sans précision ☐ 2-mastopathie (biopsie) ☐ 3-mastopathie clinique ☐ 4-tumeur bénigne ☐ 5-suspicion cancer ou "borderline"homo ou controlatérale ☐ 6-traumatisme ☐ 7-chirurgie réduction/diverse ☐ 8-infection/BK ☐ 0-aucun antécédent ☐ 9-inconnu

➔ Antécédent mammaire non malin 2 (32):
☐ 1-biopsie cytoponction sans précision ☐ 2-mastopathie (biopsie) ☐ 3-mastopathie clinique

☐ 4-tumeur bénigne ☐ 5-suspicion cancer ou “borderline”homo ou controlatérale ☐ 6-traumatisme ☐ 7-chirurgie réduction/diverse ☐ 8-infection/BK ☐ 0-aucun antécédent ☐ 9-inconnu

année atcd mammaire non malin 1 (31): ___/___/___/___/ et 2 (33): ___/___/___/___/

➔ Nbre Antécédents familiaux de cancer du sein 1 (34) et 2 (36) : 1er degré ___/___/ 2ème degré ___/___/
0 sans atcd ; 1er degré (mère, sœur, fille) ; 2ème degré (grand-mère ; tante et cousine maternelles, nièce, petite-fille …) ; 88 enquête effectuée/non interrogeable ; 87 sans information DCD ; 99 inconnu

➔ Age atcd familiaux de cancer du sein 1 (35) et 2 (37) : ___/___/ ___/___/

➔ Facteurs de risque génétiques :
- BRCA1 (38) : ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé
- BRCA2 (39) : ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé
- Autres (40) : ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé - si oui, en clair (41) : _____

➔ Antécédents personnels néoplasiques 1 (42) et 2 (44) : ___/___/ ___/___/
00 aucun atcd ; 01 sein; 02 ovaire; 04 endomètre; 08 col utérin; 16 colon; 32 autre; 64 CIS homolatéral

Années atcd personnels néoplasiques 1 (43) et 2 (45) : ___/___/___/___/ ___/___/___/___/

➔ Pathologies associées : (46) ___/___/___/ (47) ___/___/___/ (48) ___/___/___/
00 aucune pathologie associée ; 01 thyroïde ; 02 traitement anxiolytique ; 04 traitement hormonal prolongé ; 08 obésité ; 16 tuberculose ; 32 HTA ; 64 autre ; 128 anomalie génétique ; 256 maladie familiale ; 512 psychiatrique ; 666 maladie neurologique (Alzheimer, Parkinson, épilepsie…) ;
888 diabète ; 444 vieillissement (majeur) ; 555 atcd modifiant les traitements loco-régionaux possibles ;
777 atcd modifiant les traitements généraux possibles

Tabagisme (49): ☐ 1-fumeur ☐ 2-non fumeur ☐ 3-ancien fumeur ☐ 9-non mentionné
Nombre de paquets-années (50): ___/___/ 99 renseignement non connu 98 pour > 100 paquets année

HISTOLOGIE

Classification histologique (51):
_____

CIM10 (52): ___/___/___/___/ . ___/ ADICAP (53): ___/___/___/___/___/___/___/___/
Stade pTNM (54): pT___/ pN___/ pM___/

Siège de la lésion (55): ☐ 0-mamelon/aréole ☐ 1-région centrale/rétromamelonnaire ☐ 2-Q supéro-interne/union des Q internes/union des Q sup ☐ 3-Q inféro-interne/union des Q inf ☐ 4-Q supéro-externe/union des Q externes ☐ 5-Q inféro-externe ☐ 6-prolongement axillaire ☐ 8-région profonde du sein/plusieurs quadrants atteints/sillon sous-mammaire ☐ 9-sein SAI

Nbre de ganglions prélevés (56): ___/___/ Nbre de ganglions envahis (57): ___/___/

Technique ganglion sentinelle (58): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Rupture capsulaire (59): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Emboles vasculaires sanguin / lymphatique (60): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Taille macroscopique de la tumeur (mm) (61): ___/___/___/

Emboles carcinomateux (62): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Limites d'exérèse (63): ☐ 1-berges saines ☐ 2-berges atteintes ☐ 9-berges limites <1mm

Nombre de foyers (64): ☐ 1-unifocale ☐ 2-plurifocale micro ☐ 3-plurifocale macro ☐ 9-inconnu

Cancer infiltrant (65): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Si oui, type de cancer infiltrant (66): ☐ 1-canalaire ☐ 2-lobulaire ☐ 3-autre ☐9-inconnu

autre, type (67):
_____

Grade histopronostique (SBR, EE ou grade de Nottingham) (68):
☐ 1-grade 1 ☐ 2-grade 2 ☐ 3-grade 3 ☐8-non applicable ☐9-inconnu

- Différenciation tissulaire (69): ___/ - Pléiomorphisme tissulaire (70): ___/ - Index mitotique (71): ___/

Contingent in situ associé (72): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Si oui, type canalaire (73): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé grade nucléaire (74): ___/
type lobulaire (75): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Extension loco-régionale (76): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Extension type (77): ☐ 04 mamelon/peau micro ; ☐ 08 peau/mamelon macro ; ☐ 32 muscle ; ☐ 62 extension micro péri T ; ☐ 63 intragalactophorique péri T ; ☐ 64 contingent intra canalaire massif/invasif ; ☐ 67 diffus/mastopathie uniquement micro-foyers ; ☐ 97 diffusion glande massive

Contingent in situ pur (78): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Si oui, type canalaire (79): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé grade nucléaire (80): ___/
type lobulaire (81): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Autres lésions associées (82): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé
Si oui, type (83):
_____

DIAGNOSTIC

Date du diagnostic (84): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Circonstances du diagnostic (85): ☐ 1-clinique ☐ 2-imagerie systématique ☐ 3-dépistage organisé ☐ 4-dépistage individuel ☐ 5-chirurgie prophylactique ☐ 6-diagnostic sur métastase ☐ 9-inconnu

Imagerie (86): ☐ 1-désorganisation architecturale ☐ 2-nodule ☐ 3-micro-calcifications isolées
☐ 4-autre Autre en clair (87):
_____

Base du diagnostic (88): ☐ 0-certificat de décès uniquement ☐ 1-clinique ☐ 2-investigation clinique ☐ 3-chirurgie exploratrice / autopsie ☐ 4-marqueurs tumoraux spécifiques / biologie ☐ 5-cytologie ☐ 6-histologie des métastases ☐ 7-histologie d'une tumeur primaire ☐ 8-autopsie avec histologie ☐ 9-inconnu

CLINIQUE

Côté (89): ☐ 1-droit ☐ 2-gauche ☐ 3-bilatéral ☐ 4-bilat.(NI) ☐ 9-inc. Taille clinique (mm) (90): ___/___/___/

Stade TNM (91): T ___/ N ___/ M ___/

Type de métastase 1 et 2(92):

☐ 1-os	☐ 4-cerveau	☐ 7-plèvre	☐ 10-péritoine	☐ 99-inconnu
☐ 2-poumons	☐ 5-peau	☐ 8-multiples	☐ 11-œil/orbite	☐ 98-à préciser
☐ 3-foie	☐ 6-ganglions	☐ 9-moelle	☐ 12-autres	

AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES

➔Récepteurs hormonaux :

- RO (93): ☐ 1-Ⓟ ☐ 2-Ⓝ ☐ 8-non déterminés ☐ 9-inconnu % (94): _ _ _ / Intensité (95): _ /

- RP (96): ☐ 1-Ⓟ ☐ 2-Ⓝ ☐ 8-non déterminés ☐ 9-inconnu % (97): _ _ _ / Intensité (98): _ /

➔ Méthode (99): ☐ 1-immunohistochimique ☐ 2-biochimique ☐ 8-non déterminés ☐ 9-inconnu

➔ Expression de HER2 (100): ☐ 0-0 ☐ 1-1+ ☐ 2-2+ ☐ 3-3+ ☐ 8-non fait

Méthode FISH (101) : ☐ amplifié ☐ non amplifié ☐ 8-non fait

➔ Autres marqueurs hormonaux recherchés (Ki67, …)(102): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non fait

si oui, le(s)quel(s) (103): _____

ESSAI CLINIQUE

Essai clinique (104): ☐1-oui ☐2-non ☐9-inconnu Si oui, nom de l'essai (105):_____

CHIRURGIE

Chirurgie (106): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-inconnu

Si non, raison (107): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Type chirurgie :	Date :	Nom etbt / dptmt :	Type :	Nom CHIR :
1/ Micro-biopsie	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
2/ Macro-biopsie	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
3/ Tumorectomie	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
4/ Mastectomie radicale	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
5/ Mastectomie sous-cutanée	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
6/ Halsted	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
7/ Chirurgie non précisée	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
8/ Reconstruction mammaire	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
9/ Curage ganglionnaire non précisé	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
10/ Curage axillaire	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
11/ Curage axillaire sus-claviculaire	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
12/ Curage chaîne mammaire interne	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
13/ Chirurgie de(s) métastase(s)	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
14/ Reprise chirurgicale	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			

CHIMIOTHERAPIE

Poids (112): ___/___/___/ kg Taille (113): ___/___/___/ cm

Facteurs de croissance (114): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

NEO-ADJUVANTE (115): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé Nbre de cycles (116): ___/___/

Si non, raison (117): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Date du 1er cycle (118): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/ Date du dernier cycle (119): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de chimio (nom du protocole) (120): _____

(122) Drogue (121)	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/

ADJUVANTE (123): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé Nbre de cycles (124): ___/___/

Si non, raison (125): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Date du 1er cycle (126): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/ Date du dernier cycle (127): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de chimio (nom du protocole) (128): _____

(130) Drogue (129)	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/

Type d'établissement (131): ☐ 01-CHU ☐ 02-CHG ☐03-CLCC ☐ 04-clinique privée ☐99-inconnu

Oncologue (132): _____

Nom de l'établissement (133): : _____ département (134): ___/___/

RADIOTHERAPIE

Radiothérapie (135): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐9-non précisé

Si non, raison (136): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Dose totale (en GY) (137)	Cible (138)	Cible en clair (138')	Date de début (139)	Date de fin (140)
___/___/	___/___/		___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	__ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/
___/___/	___/___/		___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	__ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/

Type d'établissement (141): ☐ 01-CHU ☐ 02-CHG ☐03-CLCC ☐ 04-clinique privée ☐99-inconnu

Radiothérapeute (142): _____

Nom de l'établissement (143): _____ département (144): ___/___/

HORMONOTHERAPIE

Hormonothérapie (145): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Si non, raison (146): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Type (147)	Date début (148)	Date fin (149)
___/___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/
___/___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/

Type d'hormonothérapie :
80 Castration chirurgicale ; 81 Castration radioT ; 82 Anti-œstrogène (tamoxifène) : Nolvadex® ;
83 Permastril ; 84 Nolvadex + Permastril ; 85 Progestatif : Norfor®, Prodasone® ou Dépo-prodasone®, Farlutal® ; 86 Œstrogène (Distilbène®…); 87 Castration ChimioT ; 88 Nolvadex + progestérone ;
90 Anti-oestrogène (torémifène): Fareston® ; 91 Antiaromatase (anastrozole): Arimidex® ; 92 Antiaromatase type I : Aromasine® ; 93 Antiaromatase (létrozole): Femara® ; 94 Agoniste LH-RH : Zoladex® ; 96 Agoniste LH-RH (Decapeptyl) ; 89 Autre ancien codage (Surrénalectomie, Orimétène (=précurseur des antiaromatases type II), Décapeptyl …) ; 98 Autre (hors liste mise à jour 12/2004)

Pointage du dossier (150): ☐ 00- dossier complet, sans évolution ☐ 01- dossier complet, avec évolution
☐ 02- dossier complet, + décès ☐ 03- dossier incomplet + décès ☐ 04- données à compléter
☐ 09- données manquantes

Date recueil (151): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

SEIN CONTROLATERAL : ➔ Remplir un nouveau livret clinique cancer du sein (tumeur 2)

Date du diagnostic (152): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

RECHUTES ET TRAITEMENT DES RECHUTES

RECHUTES

➔ Rechute 1 (153): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de rechute (154): ☐ 1-Récidive locale/régionale ☐ 2-Métastases à distance ☐ 3-Récidive mixte

Type de métastase 1 et 2(155):
☐ 1-os ☐ 4-cerveau ☐ 7-plèvre ☐ 10-péritoine ☐ 99-inconnu
☐ 2-poumons ☐ 5-peau ☐ 8-multiples ☐ 11-œil/orbite ☐ 98-à préciser
☐ 3-foie ☐ 6-ganglions ☐ 9-moelle ☐ 12-autres

➔ Rechute 2 (156): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de rechute (157): ☐ 1-Récidive locale/régionale ☐ 2-Métastases à distance ☐ 3-Récidive mixte

Type de métastase1 et 2 (158):
☐ 1-os ☐ 4-cerveau ☐ 7-plèvre ☐ 10-péritoine ☐ 99-inconnu
☐ 2-poumons ☐ 5-peau ☐ 8-multiples ☐ 11-œil/orbite ☐ 98-à préciser
☐ 3-foie ☐ 6-ganglions ☐ 9-moelle ☐ 12-autres

➔ Rechute 3 (153): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de rechute (154): ☐ 1-Récidive locale/régionale ☐ 2-Métastases à distance ☐ 3-Récidive mixte

Type de métastase 1 et 2(155):
☐ 1-os ☐ 4-cerveau ☐ 7-plèvre ☐ 10-péritoine ☐ 99-inconnu
☐ 2-poumons ☐ 5-peau ☐ 8-multiples ☐ 11-œil/orbite ☐ 98-à préciser
☐ 3-foie ☐ 6-ganglions ☐ 9-moelle ☐ 12-autres

➔ Rechute 4 (153): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de rechute (154): ☐ 1-Récidive locale/régionale ☐ 2-Métastases à distance ☐ 3-Récidive mixte

Type de métastase 1 et 2(155):
☐ 1-os ☐ 4-cerveau ☐ 7-plèvre ☐ 10-péritoine ☐ 99-inconnu
☐ 2-poumons ☐ 5-peau ☐ 8-multiples ☐ 11-œil/orbite ☐ 98-à préciser
☐ 3-foie ☐ 6-ganglions ☐ 9-moelle ☐ 12-autres

TRAITEMENT RECHUTE N°….

ESSAI CLINIQUE

Essai clinique (104): ☐1-oui ☐2-non ☐9-inconnu Si oui, nom de l'essai (105):_____

CHIRURGIE

Chirurgie (106): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-inconnu

Si non, raison (107): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Type chirurgie :	Date :	Nom etbt / dptmt :	Type :	Nom CHIR :
1/ Micro-biopsie	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
2/ Macro-biopsie	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
3/ Tumorectomie	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
4/ Mastectomie radicale	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
5/ Mastectomie sous-cutanée	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
6/ Halsted	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
7/ Chirurgie non précisée	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
8/ Reconstruction mammaire	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
9/ Curage ganglionnaire non précisé	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
10/ Curage axillaire	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
11/ Curage axillaire sus-claviculaire	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
12/ Curage chaîne mammaire interne	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
13/ Chirurgie de(s) métastase(s)	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
14/ Reprise chirurgicale	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/	(109)	(110) ___ ___/	(111)
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			
	(108) ___ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/			

CHIMIOTHERAPIE

Poids (112): ___/___/___/ kg Taille (113): ___/___/___/ cm

Facteurs de croissance (114): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

NEO-ADJUVANTE (115): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé Nbre de cycles (116): ___/___/

Si non, raison (117): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Date du 1er cycle (118): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/ Date du dernier cycle (119): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de chimio (nom du protocole) (120): _____

(122) Drogue (121)	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/

ADJUVANTE (123): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé Nbre de cycles (124): ___/___/

Si non, raison (125): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Date du 1er cycle (126): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/ Date du dernier cycle (127): __ ___/ ___ ___/ ___ ___ ___ ___/

Type de chimio (nom du protocole) (128): _____

(130) Drogue (129)	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/
	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/	___/___/ ___/

Type d'établissement (131): ☐ 01-CHU ☐ 02-CHG ☐03-CLCC ☐ 04-clinique privée ☐99-inconnu

Oncologue (132): _____

Nom de l'établissement (133): : _____ département (134): ___/___/

RADIOTHERAPIE

Radiothérapie (135): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐9-non précisé

Si non, raison (136): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Dose totale (en GY) (137)	Cible (138)	Cible en clair (138')	Date de début (139)	Date de fin (140)
___/___/	___/___/		___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	__ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/
___/___/	___/___/		___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	__ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/

Type d'établissement (141): ☐ 01-CHU ☐ 02-CHG ☐03-CLCC ☐ 04-clinique privée ☐99-inconnu

Radiothérapeute (142): _____

Nom de l'établissement (143): _____ département (144): ___/___/

HORMONOTHERAPIE

Hormonothérapie (145): ☐ 1-oui ☐ 2-non ☐ 9-non précisé

Si non, raison (146): ☐ 1-refus ☐ 2-contre-indication ☐ 3-non indiquée ☐ 4-autre ☐ 9-non spécifié

Type (147)	Date début (148)	Date fin (149)
___/___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/
___/___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/	___ __/ ___ __/ ___ ___ ___ ___/

Type d'hormonothérapie :
80 Castration chirurgicale ; 81 Castration radioT ; 82 Anti-œstrogène (tamoxifène) : Nolvadex® ;

ANNEXE 2 : Article BJC 2008

British Journal of Cancer (2008) 98, 217 – 224
© 2008 Cancer Research UK All rights reserved 0007 – 0920/08 $30.00
www.bjcancer.com

The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study

J Gentil-Brevet[1,2], M Colonna[3], A Danzon[4], P Grosclaude[5], G Chaplain[1,2], M Velten[6], F Bonnetain[1,2] and P Arveux[*,1,2]

[1]*Registre des Cancers du Sein et autres Cancers Gynécologiques de Côte d'Or, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion—BP 77980, Dijon Cedex 21079, France;* [2]*EA 4184, Université de Bourgogne, Dijon 21000, France;* [3]*Registre des Cancers de l'Isère, 23 Chemin des Sources, Meylan 38240, France;* [4]*Registre des Cancers du Doubs, CHU Saint Jacques, Besançon Cedex 25030, France;* [5]*Registre des Cancers du Tarn, Albi 81000, France;* [6]*Registre des Cancers du Bas-Rhin, Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg 67000, France*

Survival data on female invasive breast cancer with 9-year follow-up from five French cancer registries were analysed by logistic regression for prognostic factors of cancer stage. The Kaplan–Meier method and log-rank test were used to estimate and compare the overall survival probability at 5 and 7 years, and at the endpoint. The Cox regression model was used for multivariate analysis. County of residence, age group, occupational status, mammographic surveillance, gynaecological prevention consultations and the diagnosis mammography, whether within a screening framework or not, were independent prognostic factors of survival. Moreover, for the same age group, and only for cancers T2 and/or N+ (whether 1, 2 or 3) and M0, the prognosis was significantly better when the diagnosis mammography was done within the framework of screening. Socio-economic and surveillance characteristics are independent prognostic factors of both breast cancer stage at diagnosis and of survival. Screening mammography is an independent prognostic factor of survival.
British Journal of Cancer (2008) **98,** 217–224. doi:10.1038/sj.bjc.6604163 www.bjcancer.com
Published online 8 January 2008
© 2008 Cancer Research UK

Keywords: breast neoplasm; mammography; mass screening; survival analysis; socio-economic factors

Breast cancer is the commonest type of cancer among women worldwide, accounting for approximately 20% of all malignancy and higher in developed western countries (Boyle and Ferlay, 2004; Parkin *et al*, 2005); its incidence has been rising in the United States, Canada, Europe, Singapore and Japan. Many prognostic factors are well described, but socio-economic factors and screening mammography have produced contradictory results (Klemi *et al*, 2003; Gill *et al*, 2004; Joensuu *et al*, 2004). In France, population-based cancer survival data collected by cancer registries are useful in assessing the effectiveness of strategies to control cancer incidence (Chia *et al*, 2001), but only the Côte d'Or breast and gynaecologic cancer registry focuses on breast and gynaecologic cancer. It has been collecting comprehensive population-based data since 1982.

In this study, we have investigated socio-economic and surveillance characteristics as prognostic factors for breast cancer stage at diagnosis and overall survival. We also examined screening mammography as a prognostic factor for overall survival of patients with the same stage of breast cancer at diagnosis, and of patients in the same age group.

*Correspondence: Dr P Arveux, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, Dijon 21000, France; E-mail: parveux@dijon.fnclcc.fr
Revised 29 October 2007; accepted 28 November 2007; published online 8 January 2008

MATERIALS AND METHODS

Patients

A sample of 1150 women diagnosed with invasive breast cancer in 1995–1997 was followed up in 2006 to examine the relation of socio-economic and surveillance characteristics to survival. This sample was built from five population-based cancer registries in France and included the following: cases of all breast cancer diagnosed in incidents in the counties of Doubs ($n = 248$) and Tarn ($n = 212$) in 1997, Côte d'Or ($n = 228$) over 10 months of 1997 and as was a random sample of cases in the counties of Bas-Rhin ($n = 193$) in 1995 and Isère ($n = 269$) in 1997; *in situ* breast cancer and cases in men were not included.

For all patients, we gathered follow-up data such as life status, last news or date of death, the date of any relapse or metastasis of breast cancer and type and place of treatment. Follow-up questionnaires were completed by the registries and centralized in the Côte d'Or registry, where the data were entered into a database. The registries ascertained the life status of patients from various sources (e.g., RNIPP (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques), town hall of place of birth, death certificates, medical records, general practitioner or CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie)). Clinical details and treatments were obtained from clinical records, but when these were incomplete, the missing data were obtained from the general practitioner or the specialist using a questionnaire.

The variable 'socio-economic status' was determined from occupational status and, when data were missing, from the level of education. The occupational status was split into two classes: low or middle (farmers, artisans, manual workers, unemployed) and high (executives, middle professional group, clerical employees). The education level was also split into two classes: low (no diploma, certificate of primary education, low-level vocational certificate, low-level professional diploma) and high (high-school diploma, higher education). The socio-economic status was low or high when the occupational status was low or high, respectively, and if the latter was unknown, the socio-economic status was low or high when the education level was low or high, respectively.

The stage of the primary breast cancer was determined using the TNM staging system for breast cancer and classified into one of four categories as follows: stage 1, T1a and T1b N0 M0; stage 2, T1c N0 M0; stage 3, T2 and/or N+ (whether 1, 2 or 3) M0 and stage 4, T3 and 4 and/or M1, whatever the N (0–3).

The five circumstances of diagnostic mammography reduced to two categories: screening or no screening. The first includes mammography screening programmes and symptom-free screening mammography, and the second includes mammographies performed on clinical symptoms observed by the doctor or the woman herself, or for women with a high-risk for breast cancer.

Statistical analysis

The statistical analysis was carried out at the Côte d'Or breast cancer registry. Continuous and qualitative variables were respectively described by mean, standard deviation, median and percentage. The percentage of missing values was also provided. Univariate and multivariate analyses of prognostic factors for stage 1 (T1a or T1b N0 M0) cancer *vs* all other stages together were carried out using logistic regression, and the significance level $\alpha = 0.05$ was used to select variables for the multivariate model. The following variables were included: place of residence (Bas-Rhin, Côte d'Or, Doubs, Isère, Tarn), age at diagnosis (<50 years old, 50–70 years old, >70 years old), way of life according to marital status (alone or not), number of children (0 or 1, 2 or more); occupational status was divided into two categories, as described above, socio-economic status (low or high, according to occupational status and education), number of mammographies during the 6 years before diagnosis (none or at least one), gynaecological prevention consultations during the 3 years before diagnosis (none or at least one). All variables were included in the multivariate model to calculate the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). The correlation between these variables was tested beforehand to explore associations and multi-collinearity.

The follow-up period continued from the date of diagnosis until death or until June 30, 2006 (data cut-off) if patients were still living. Overall survival, measured from diagnosis until death (all causes) or last follow-up, was estimated using the Kaplan–Meier method, and survival curves were compared using log-rank tests. For multivariate analysis, the Cox regression model was applied and the variables analysed were the same as those in the study of prognostic factors by stage at diagnosis, cancer detected by screening mammography or not. Hazard ratios (HRs) and their 95% CIs were calculated. Multivariate survival analysis was first based on significant factors for stage at diagnosis, and then using stage in the same model. Univariate analyses of survival according to the circumstances of the diagnosis mammography, including age and clinical stage subgroups (*post hoc* analysis), were performed. For clinical stage subgroups, our original intention was to analyse the impact of screening on mortality for each stage separately, but women with stage 1 (T1a or T1b N0 M0) at diagnosis had much higher survival: among 158 patients, only three died within 5 years of diagnosis, and so this was combined with stage 2 (T1c N0 M0) subgroup in the analysis. The same analysis was performed after separating stage 3 (T2 N0/+ M0) into three classes: T1 N+ M0, T2 N0 M0 and T2 N+ M0. All calculations were carried out using SAS v 9.1 software and the significance level $\alpha = 0.05$ was used.

RESULTS

The patients' socio-economic and surveillance characteristics are shown in Table 1. The mean age of patients at diagnosis was 59.9 years (95% CI = [33.2–86.7]), and was not significantly different according to the county of residence; 280 (24.3%) were under 50 years old, 569 (49.5%) were 50–70 years old and 292 (25.4%) were over 70 years old. Three hundred and fifty-four women were living alone (30.8%), while 705 (61.3%) were not alone. Four hundred and twenty (36.5%) had either no children or one child, and 730 (63.5%) had two children or more. The two categories of occupational status were almost equal: 470 (40.9%) were farmers, artisans, manual workers or unemployed, and 489 (42.5%) were executives, middle professional group or clerical employees. Socio-economic status was low for 761 (66.2%) and high for 217 (18.9%) patients.

With regard to prevention practices, 355 (30.9%) women had no mammography in the 6 years before diagnosis, and 598 (52.0%) had had at least one; 194 (16.8%) patients had no gynaecological consultation in the 3 years before diagnosis, while 547 (47.6%) had had at least one for contraception, cervical smear or hormone therapy.

As shown in Table 1, univariate statistical analyses highlighted the fact that the socio-economic and surveillance characteristics of the 1150 women with primary breast cancer were significantly associated with the stage of cancer at diagnosis (stage 1 *vs* 2, 3 and 4 together), county of residence ($P<0.001$), age at diagnosis ($P<0.001$), way of life according to marital status ($P<0.05$), number of children ($P<0.001$), occupational status ($P<0.001$), socio-economic status ($P<0.05$), number of mammographies during the 6 years before diagnosis ($P<0.001$) and gynaecological prevention consultations during the 3 years before diagnosis ($P<0.001$). In multivariate logistic regression analysis, the factors associated with the probability of having breast cancer diagnosed stage 1 rather than stage 2, 3 or 4 were county of residence (Côte d'Or OR = 2.0, 95% CI = [1.4–3.0]; Isère OR = 2.6, 95% CI = [1.8–3.8]; Tarn OR = 1.9, 95% CI = [1.3–2.9]; $P<0.001$), having two children or more (OR = 1.9, 95% CI = [1.4–2.6]; $P<0.001$), occupational status 'executives, middle professional group, clerical employees' (OR = 1.4, 95% CI = [1.02–1.8]; $P<0.05$), at least one mammography in the 6 years before diagnosis (OR = 1.8 95% CI = [1.3–2.4]; $P<0.001$), and at least one gynaecological prevention consultation in the 3 years before diagnosis (OR = 1.6, 95% CI = [1.2–2.2]; $P<0.001$).

Among the 1150 women with breast cancer in the study sample, 1135 (98.7%) were followed until June 2006: 815 (70.9%) women were still alive, 320 (27.8%) had died and 15 (1.3%) were lost to follow-up. Among the 1011 women without metastasis at the diagnosis, 515 (50.9%) were still alive without recurrence or metastasis, 99 (9.8%) were alive but with recurrence of their cancer, 158 (15.6%) were alive, but had developed metastases more than six months after diagnosis, while 239 (23.6%) had died. Among the 1135 patients followed-up, for 250 (22.0%) the cancer was detected, thanks to a symptom-free screening mammography, whereas for 755 (66.5%), the diagnosis mammography was performed because of clinical symptoms observed by the doctor or the woman herself, or if she was at a high risk for breast cancer. These data were unknown for 130 (11.5%) patients.

Table 2 shows 5- and 7-year survival rates with the log-rank test, and the results of the Cox multivariate analysis for overall survival. Five-year overall survival was 82.3% and 7-year overall survival was 75.0%.

© 2008 Cancer Research UK

Table 1 Patients' socio-economic and surveillance characteristics, univariate and multivariate logistic regression analysis of prognostic factors for stage at diagnosis (stage 1 vs stages 2, 3 and 4 together)

		Univariate analysis (logistic regression)[a]		Multivariate analysis (logistic regression)[a]	
	$n = 1150$ (%)	Odds ratio [95% CI]	P-value	Odds ratio [95% CI]	P-value
County of residence				1	Doubs and Bas-Rhin together
Doubs	248 (21.6)	1			
Bas-Rhin	193 (16.8)	1.2 [0.7–2.0]	<0.001		
Côte d'Or	228 (19.8)	2.0 [1.3–3.1]		2.0 [1.4–3.0]	
Isère	269 (23.4)	2.5 [1.6–3.7]		2.6 [1.8–3.8]	<0.001
Tarn	212 (18.4)	1.6 [1.03–2.5]		1.9 [1.3–2.9]	
Age at diagnosis					
<50 years old	280 (24.3)	1.7 [1.2–2.6]			
50–70 years old	569 (49.5)	2.0 [1.5–2.0]	<0.001	NS	
>70 years old	292 (25.4)	1			
Unknown	9 (0.8)				
Marital status					
Alone	354 (30.8)	1	<0.05	NS	
Not alone	705 (61.3)	1.4 [1.04–1.9]			
Unknown	91 (7.9)				
Number of children					
0 or 1	420 (36.5)	1	<0.001	1	
2 or more	730 (63.5)	1.6 [1.2–2.2]		1.9 [1.4–2.6]	<0.001
Occupational status					
Farmers, artisans, manual workers, unemployed	470 (40.9)	1	<0.001	1	
Executives, middle professional group, employees	489 (42.5)	1.7 [1.6–2.4]		1.4 [1.02–1.8]	<0.05
Unknown	191 (16.6)				
Socio-economic status					
Low	761 (66.2)	1	<0.05	NS	
High	217 (18.9)	1.4 [1.02–2.0]			
Unknown	172 (14.9)				
Mammographies during the 6 years before diagnosis					
None	355 (30.9)	1		1	<0.001
One or more	598 (52.0)	2.4 [1.9–3.0]	<0.001	1.8 [1.3–2.4]	
Unknown	197 (17.1)				
Gynaecological prevention consultation during the 3 years before diagnosis					
None	194 (16.8)	1	<0.001	1	
One or more	547 (47.6)	2.4 [1.8–3.2]		1.6 [1.2–2.2]	<0.001
Unknown	409 (35.6)				

Abbreviations: CI = confidence interval; NS = not significant. [a]Unknown data were not used for the statistical analyses.

The univariate survival analysis highlighted the fact that the county of residence ($P = 0.002$), age at diagnosis ($P < 0.001$), way of life (alone or not) ($P = 0.003$), number of children ($P = 0.004$), occupational status ($P < 0.001$), socio-economic status ($P = 0.002$), none or at least one mammography during the 6 years before diagnosis ($P < 0.001$), none or at least one gynaecological prevention consultation during the 3 years before diagnosis ($P < 0.001$) and cancer detected by screening mammography or not ($P < 0.001$) were significantly associated with overall survival.

In multivariate analysis, the county of Isère (HR = 0.7, 95% CI = [0.5–0.95]; $P = 0.024$); age over 70 years at diagnosis (HR = 2.0, 95% CI = [1.5–2.7]; $P < 0.001$); occupational status including farmers, artisans, manual workers and unemployed (HR = 1.4, 95% CI = [1.0–1.9]; $P = 0.050$); no mammography in the 6 years before diagnosis (HR = 1.8, 95% CI = [1.4–2.3]; $P < 0.001$); no gynaecological prevention consultation in the 3 years before diagnosis (HR = 1.8, 95% CI = [1.3–2.6]; $P < 0.001$) and cancer detected on clinical symptoms and not by screening mammography (HR = 2.2, 95% CI = [1.5–3.2]; $P < 0.001$) were significantly associated with overall survival.

After adjustment for stage (Table 3), the factors that were significant were age above 70 years at diagnosis (HR = 2.0, 95% CI = [1.5–2.6]; $P < 0.001$), no mammography during the 6 years before diagnosis (HR = 1.5, 95% CI = [1.1–2.0]; $P = 0.004$), no gynaecological prevention consultation during the 3 years before diagnosis (HR = 1.5, 95% CI = [1.1–2.2]; $P = 0.017$) and cancer detected on clinical symptoms and not by screening mammography (HR = 1.6, 95% CI = [1.05–2.3]; $P = 0.030$).

In the same analysis, stage was significantly associated with overall survival, in comparison with stage T1 N0 M0: T2 and/or N+ (1, 2 or 3) M0 (HR = 2.6, 95% CI = [1.9–3.6]; $P < 0.001$) and T3 or T4 and/or M1 whatever the N (HR = 7.1, 95% CI = [4.9–10.3]; $P < 0.001$).

Screening mammography as a prognostic factor of survival that is independent of age and cancer stage at diagnosis

Because screening mammography, as well as age and stage, is a prognostic factor (Table 2), we analysed it as a prognostic factor for overall survival within similar stages and age groups.

Epidemiology

© 2008 Cancer Research UK

Table 2 Univariate and multivariate analyses of overall survival according to socio-economic and surveillance characteristics ($n = 1138$)

	Overall survival (%)			Cox multivariate analysis	
	5-year survival (%)	7-year survival (%)	Univariate analysis log-rank P-value	Hazard ratio [95% CI]	P-value
County of residence					
Doubs	82.4	74.4		1	Doubs and Bas-Rhin together
Bas-Rhin	79.2	75.5			
Côte d'Or	82.2	78.2	0.002	0.9 [0.7–1.3]	0.660
Isère	88.9	79.6		0.7 [0.5–0.95]	0.024
Tarn	76.7	66.2		1.0 [0.7–1.4]	0.963
Age at diagnosis					
<50 years old	86.2	82.3		1.1 [0.8–1.6]	0.441
50–70 years old	87.9	83.1	<0.001	1	
>70 years old	67.6	52.4		2.0 [1.5–2.7]	<0.001
Marital status					
Alone	78.5	69.9	0.003	0.9 [0.7–1.2]	0.557
Not alone	84.2	78.1		1	
Number of children					
0 or 1	78.3	69.6	0.004	1.2 [0.9–1.5]	0.241
2 or more	84.6	78.2		1	
Occupational status					
Farmers, artisans, manual workers, unemployed	77.4	69.4	<0.001	1.4 [1.0–1.9]	0.050
Executives, middle professional group, clerical employees	88.2	83.0		1	
Socio-economic status					
Low	81.9	74.0	0.002	1.0 [0.7–1.5]	0.991
High	89.7	84.5		1	
Mammographies during the 6 years before diagnosis					
None	72.0	62.9	<0.001	1.8 [1.4–2.3]	<0.001
One or more	90.0	85.3		1	
Gynaecological consultation					
None	73.7	60.5	<0.001	1.8 [1.3–2.6]	<0.001
One or more	89.5	85.4		1	
Cancer detected by screening mammography					
No	80.7	72.6	<0.001	2.2 [1.5–3.2]	<0.001
Yes	94.0	91.2		1	

Abbreviation: CI = confidence interval.

Figure 1 describes the overall survival distribution according to the type of diagnosis mammography (screening or not). The results for 5-year overall survival and univariate analysis (log-rank test) by age group and by stage at diagnosis, according to the circumstances of the diagnosis mammography, are shown in Table 4.

Among the 253 women under 50 years, 18.2% had their diagnosis mammography within a screening framework and 81.8% on clinical symptoms or because of a high risk of breast cancer; 5-year survival for these two groups was 95.7 and 84.1%, respectively. Among the 514 women aged 50–70 years, the corresponding proportions were 33.5 and 66.5%, respectively, for those with 5-year survival of 93.6 and 87.1%, respectively, while among the 234 women aged over 70 years, these proportions were 13.2 and 86.8% with 5-year survival 93.7 and 66.5%, respectively. For each age group, patients for whom diagnosis was made in a screening mammography had significantly better overall survival than those who underwent mammography after onset of clinical symptoms, or because they had a high risk of breast cancer ($P = 0.005$, $P = 0.011$ and $P < 0.001$, respectively, for the three age ranges).

Among the 343 women with stage 1 or 2 cancers (T1 N0 M0), 126 (36.7%) had their diagnosis mammography within a screening framework and 217 (63.3%) on clinical symptoms or because of a high risk of breast cancer; 5-year survival for the two groups was 94.4 and 93.1%, respectively; not significantly different. Among the 391 women with stage 3 cancer (T2 and/or N+ M0), the corresponding proportions were 13.3 and 86.7%, respectively, and 5-year survival for the two groups was 98.1 and 77.9%, respectively, a significant difference ($P = 0.002$). Among the 91 women with stage 4 cancer (T3 or T4, N0 or +, and/or M1), these proportions were 5.7 and 94.3%, respectively, and 5-year survival for the two groups was 80.0 and 50.6%, respectively.

Survival analysis for the three subclasses of stage 3, T1 N+ M0, T2 N0 M0 and T2 N+ M0, provided significant results. Among the 133 women with stage T1 N+ M0, 26 (19.5%) had their diagnosis mammography within screening and 107 (80.5%) on clinical symptoms or because of a high risk of breast cancer, 5-year survival for the two groups being 100 and 78.5%, respectively ($P = 0.009$); among the 128 women with stage T2 N0 M0, 17 (13.3%) had their diagnosis mammography within the framework of screening and 111 (86.7%) on clinical symptoms or because of a high risk of breast cancer, 5-year survival being 94.1 and 82.9%, respectively ($P = 0.046$); among the 126 women with stage T2 N+ M0, eight (6.3%) had their diagnosis mammography within screening and 118 (93.7%) on clinical symptoms or because of a

Epidemiology

© 2008 Cancer Research UK

Table 3 Univariate and multivariate analyses of overall survival according to socio-economic and surveillance characteristics plus breast cancer stage at diagnosis ($n = 1138$)

	Overall survival (%)			Cox multivariate analysis	
	5-year survival (%)	7-year survival (%)	Univariate analysis log-rank P-value	Hazard ratio [95% CI]	P-value
County of residence				1	Doubs and Bas-Rhin together
Doubs	82.4	74.4			
Bas-Rhin	79.2	75.5			
Côte d'Or	82.2	78.2	0.002	0.9 [0.6–1.2]	0.401
Isère	88.9	79.6		0.7 [0.5–1.0]	0.068
Tarn	76.7	66.2		1.1 [0.8–1.4]	0.738
Age at diagnosis					
<50 years old	86.2	82.3		1.1 [0.8–1.6]	0.576
50–70 years old	87.9	83.1	<0.001	1	
>70 years old	67.6	52.4		2.0 [1.5–2.6]	<0.001
Marital status					
Alone	78.5	69.9	0.003	0.9 [0.7–1.2]	0.521
Not alone	84.2	78.1		1	
Number of children					
0 or 1	78.3	69.6	0.004	1.0 [0.8–1.3]	0.754
2 or more	84.6	78.2		1	
Occupational status					
Farmers, artisans, manual workers, unemployed	77.4	69.4	<0.001	1.3 [0.9–1.8]	0.106
Executives, middle professional group, clerical employees	88.2	83.0		1	
Socio-economic status					
Low	81.9	74.0	0.002	1.1 [0.8–1.7]	0.568
High	89.7	84.5		1	
Mammographies during the 6 years before diagnosis					
None	72.0	62.9	<0.001	1.5 [1.1–2.0]	0.004
One or more	90.0	85.3		1	
Gynaecological consultation					
None	73.7	60.5	<0.001	1.5 [1.1–2.2]	0.017
One or more	89.5	85.4		1	
Cancer detected by screening mammography					
No	80.7	72.6	<0.001	1.6 [1.05–2.3]	0.030
Yes	94.0	91.2		1	
Stage TNM					
T1 N0 M0	93.8	89.2		1	
T2 and/or N+ M0	80.7	71.7	<0.001	2.6 [1.9–3.6]	<0.001
T3 or T4 and/or M1	44.6	33.9		7.1 [4.9–10.3]	<0.001

Abbreviation: CI = confidence interval.

high risk of breast cancer, 5-year survival being 100 and 72.9%, respectively ($P = 0.833$).

The number of patients who died, in the three subclasses of stage 3, was too low to make a survival analysis these results must be then considered as exploratory results.

DISCUSSION

Many studies on breast cancer survival are hospital-based and/or use basic data on patient and tumour characteristics. As a complement to studies comparing screening mammography within a clinical trial (Nyström *et al*, 2002) or before and after a mammography screening programme (Tabar *et al*, 2003), our cancer registry data were collected from a well-defined French population and could thus be considered representative.

Our results support the major role of socio-economic data, surveillance characteristics and the circumstances of the diagnostic mammography on overall breast cancer survival, and confirm that they should be used to improve public health guidance for breast cancer.

Overall 5- and 7-year crude survival rates were 82.3 and 75.0%, respectively, for the whole sample. These results are in agreement with the 5-year relative survival rate of 81.3% published in the EUROCARE-3 study from French population-based registries diagnosed in 1990–1994 (Sant *et al*, 2003a). As highlighted in our study, survival varied significantly by county (Sant *et al*, 2003b). This is probably due to differences in the distribution of stage at diagnosis (Sant *et al*, 2003b) or to differences in the nature of the county (more urban or more rural) (Mitchell *et al*, 2006). We suggest that surveillance practices (a gynaecology consultation or a mammography during the years before diagnosis) as well as the

Epidemiology

© 2008 Cancer Research UK

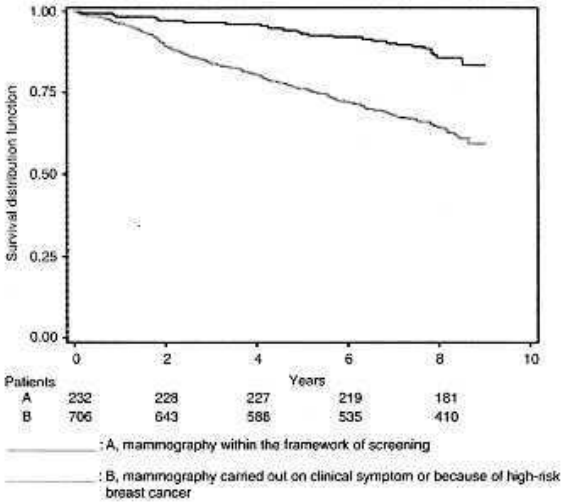


Figure 1 Overall survival distribution according to the circumstances of diagnosis mammography (Kaplan–Meier estimate).

circumstances of the mammography (screening or not) resulting from differences in the screening programmes in the counties may have influenced the stage at diagnosis. In addition, survival in the Bas-Rhin county was affected because it was included from 1995, when detection practices were not as good, and not 1997 as in other counties.

The surrogate way of life according to marital status (alone or not) was no longer significant in multivariate survival analyses, partly because of its correlation with age at diagnosis (older women are more often alone), surveillance practices (women not alone had better medical follow-up: more often went to a gynaecologist, had a mammography and their diagnosis mammography was more often performed in a screening framework) and number of children (such women are not alone). Furthermore, age and surveillance practices were independently associated with length of survival.

In contrast to another study (Kroman *et al*, 1998), parity was significant in multivariate analysis: as expected, it was associated having a partner, and with occupational and socio-economic status, but not in the same way; women in manual jobs and those with a low socio-economic status were more likely to have two or more children compared with those in the professions and with a high socio-economic status. However, the association with earlier stage at diagnosis was due to surveillance practices: women who

Table 4 Screening mammography as a prognostic factor of survival, by age and by stage at diagnosis: descriptive, 5-year overall survival rate and overall survival in univariate analysis

Circumstances of diagnosis mammography	n (%)	5-year overall survival (%)	Univariate analysis P-value (log rank)
Age at diagnosis			
<50 years old	n=253		
Screening mammography	46 (18.2)	95.7	0.005
On clinical symptom or high-risk	207 (81.8)	84.1	
From 50 to 70 years old	n=514		
Screening mammography	172 (33.5)	93.6	0.011
On clinical symptom or high-risk	342 (66.5)	87.1	
>70 years old	n=234		
Screening mammography	31 (13.2)	93.7	<0.001
On clinical symptom or high-risk	203 (86.8)	66.5	
Cancer stage at diagnosis			
1 and 2: T1 N0 M0	n=343		
Screening mammography	126 (36.7)	94.4	0.417
On clinical symptom or high-risk	217 (63.3)	93.1	
3: T2 and/or N+ M0	n=391		
Screening mammography	52 (13.3)	98.1	0.002
On clinical symptom or high-risk	339 (86.7)	77.9	
T1 N+ M0	n=133		
Screening mammography	26 (19.5)	100	0.009
On clinical symptom or high-risk	107 (80.5)	78.5	
T2 N0 M0	n=128		
Screening mammography	17 (13.3)	94.11	0.046
On clinical symptom or high-risk	111 (86.7)	82.9	
T2 N+ M0	n=126		
Screening mammography	8 (6.3)	100	0.833
On clinical symptom or high-risk	118 (93.7)	72.9	
4: T3 or T4 and/or M1	n=88		
Screening mammography	5 (5.7)	80.0	0.159
On clinical symptom or high-risk	83 (94.3)	50.6	

Epidemiology

© 2008 Cancer Research UK

had two or more children more often had gynaecology consultation or mammography than other women had. Finally, the number of children was also associated with age at diagnosis: women below 70 at diagnosis were more likely to have two or more children compared with those diagnosed at an older age.

In our study, the socio-economic variable 'occupational' was an independent prognostic factor of stage at diagnosis and of overall survival: the higher the occupational status, the better the stage and the longer the survival, as found in other studies (Thomson *et al*, 2001; Cross *et al*, 2002; Taylor and Cheng, 2003; Lagerlund *et al*, 2005; Downing *et al*, 2007). In France, it is difficult to obtain individual socio-economic data and to make comparisons with other varied studies. Our occupational subgroups probably encompassed varied social conditions, and our variable socio-economic status has no impact after adjustment. In Denmark, a population-based study of 28 765 cases (Dalton *et al*, 2006) showed that the risk of a high-risk breast cancer increased with reduced income, and with lower educational level. In the United States, SEER data showed that African-Americans had higher mortality even after adjustment for socio-economic factors (Grann *et al*, 2006). Even though stage at diagnosis explain part of the socio-economic differences in survival (Kaffashian *et al*, 2003; Lehto *et al*, 2006), future studies in France should use both patient data and area-based methods to quantify the effect of socio-economic variables on stage and survival more precisely; the role of financial difficulties, accessibility of health care and lifestyle need exploring in greater depth, as well as definitions of socio-economic profiles.

Surveillance and prevention practices were found to be major prognostic factors for survival. Having no mammography in the 6 years preceding diagnosis decreases 5-year survival by 18% and 7-year survival by more than 22% ($P<0.001$). Comparing women with one or more mammography to those who had none, we observed a reduced death risk hazard of 1.8 (95% CI = [1.4–2.3]; $P<0.001$) 9 years after diagnosis. Similarly, women who regularly consulted a gynaecologist had a survival benefit of 25%, 7 years after diagnosis, whereas those with none in the 3 years before diagnosis had an increased death risk hazard of 1.8 (95% CI = [1.3–2.6]; $P<0.001$). With respect to public health policy, these results suggest ways to improve survival.

We also found in multivariate analysis that asymptomatic mammographic detection, rather than mammography performed on clinical symptoms or because of a high risk of breast cancer, was a prognostic factor of survival. Patients who had their diagnosis mammography performed within the screening framework had better survival of 13.3% at 5 years, and 18.6% at 7 years ($P<0.001$), whereas the others who had mammography after the onset of clinical symptoms, or because they belonged to a high risk group, had an increased death risk hazard of 2.2 (95% CI = [1.5–3.2]; $P<0.001$). Other studies have also found that screening detected smaller tumours with a more favourable prognosis compared with those clinically detected (Fracheboud *et al*, 2004; Anttinen *et al*, 2006).

However, to our knowledge, mammography itself as a mode of detection has rarely been demonstrated as an independent prognostic factor in women who all had a diagnosis mammography, and in a population-based study, that is to say without any intervention or evaluation. In one study breast cancers detected initially by mammography, and after adjusting for stage, showed significantly higher survival than symptomatic cases (Gill *et al*, 2004); this persisted throughout the 9-year-period of follow-up, as in our study. Another showed that screening-detected tumours were associated with better 10-year disease-free survival than women those found outside screening (Joensuu *et al*, 2004). There could also be a reduction in advanced-stage tumours and an increase of more favourable low-stage tumours after several years of ongoing screening (McCann *et al*, 1998; Buiatti *et al*, 2003).

Whatever the stage at diagnosis, surveillance practices and the circumstances of the diagnosis mammography remain significant in multivariate analysis. Even though screening mammography offers better survival by way of a lower stage, unsurprisingly it is also an independent prognostic factor, whatever the stage. It is no surprise that the stage at diagnosis is a very strong prognostic factor for survival. Lastly, it is that in multivariate analysis, county of residence is no longer significant, these pre-diagnosis disparities disappearing with treatment.

Mass screening programmes are offered only to women aged 50–74 years. Breast cancer has increased in women under 50 in recent years, and as shown by Brenner and Hakulinen (2004), the protective effect of asymptomatic detection persists for decades. We thus studied screening mammography as a prognostic factor more closely. After adjusting for age, we showed that whatever their age, women who had their diagnosis mammography within the framework of screening had better survival more than 9 years after diagnosis ($P=0.005$, $P=0.011$ and $P<0.001$, respectively).

We could not demonstrate any difference between screening-detected cancers and clinically detected for stages 1, 2 and 4; but for stage 3 (T2 and/or N+ M0), we found much better survival with tumours detected by screening mammography ($P=0.002$). This benefit is apparent for tumours larger than 2 cm, which is unlikely to be a result of lead time or length bias, but these subclasses seem to be the more responsive to mass screening, and it may be thought that when the tumour is small, whatever the extent of node invasion, survival is better. However, due to sample size limitations in the subgroups, these results should be interpreted carefully and validated on a large sample.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Ligue Nationale Contre le Cancer and The Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). We would like to thank Coralie Deville and Marie-Laure Poillot from the Breast Cancer Registry of Côte d'Or, Romain Cailliod from Medical Information Department of Dijon Hospital and Philip Bastable for their precious help.

REFERENCES

Anttinen J, Kautiainen H, Kuopio T (2006) Role of mammography screening as a predictor of survival in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer* **94**: 147–151

Boyle P, Ferlay J (2004) Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol* **16**: 481–488

Brenner H, Hakulinen T (2004) Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *J Clin Oncol* **22**: 432–438

Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, Federico M, De Lisi V, Bucchi L, Ferretti S, Paci E, Segnan N, Tumino R, SCREENREG Working Group (2003) The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur J Cancer* **39**: 1776–1782

Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Seow A, Lee HP (2001) Population-based cancer survival in Singapore, 1968 to 1992: an overview. *Int J Cancer* **93**: 142–147

Cross CK, Harris J, Recht A (2002) Race, socioeconomic status, and breast carcinoma in the US: what have we learned from clinical studies. *Cancer* **95**: 1988–1999

Dalton SO, Düring M, Ross L, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, Johansen C (2006) The relation between socioeconomic and demographic factors

© 2008 Cancer Research UK

and tumour stage in women diagnosed with breast cancer in Denmark, 1983–1999. *Br J Cancer* **95**: 653–659

Downing A, Prakash K, Gilthorpe MS, Mikeljevic JS, Forman D (2007) Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer. *Br J Cancer* **96**: 836–840

Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ, National Evaluation Team for Breast Cancer Screening (NETB) (2004) Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in the Netherlands. *Br J Cancer* **91**: 861–867

Gill PG, Farshid G, Luke CG, Roder DM (2004) Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer. *Breast* **13**: 15–22

Grann V, Troxel AB, Zojwalla N, Hershman D, Glied SA, Jacobson JS (2006) Regional and racial disparities in breast cancer-specific mortality. *Soc Sci Med* **62**: 337–347

Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, Anttila A, Lundin M, Isola J, Lundin J (2004) Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* **292**: 1064–1073

Kaffashian F, Godward S, Davies T, Solomon L, McCann J, Duffy SW (2003) Socioeconomic effects on breast cancer survival: proportion attributable to stage and morphology. *Br J Cancer* **89**: 1693–1696

Klemi PJ, Parvinen I, Pylkkänen L, Kauhava L, Immonen-Räihä P, Räsänen O, Helenius H (2003) Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. *Breast* **12**: 308–313

Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T, Melbye M (1998) Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer* **78**: 1529–1533

Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P, Tejler G, Lambe M (2005) Socio-economic factors and breast cancer survival—a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes Control* **16**: 419–430

Lehto US, Ojanen M, Dyba T, Aromaa A, Kellokumpu-Lehtinen P (2006) Baseline psychosocial predictors of survival in localised breast cancer. *Br J Cancer* **94**: 1245–1252

McCann J, Stockton D, Day N (1998) Breast cancer in East Anglia: the impact of the breast screening programme on stage at diagnosis. *J Med Screen* **5**: 42–48

Mitchell KJ, Fritschi L, Reid A, McEvoy SP, Ingram DM, Jamrozik K, Clayforth C, Byrne MJ (2006) Rural–urban differences in the presentation, management and survival of breast cancer in Western Australia. *Breast* **15**: 769–776

Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* **359**: 909–919

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) 2002 Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **55**: 74–108

Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hédelin G, Matsuda T, Møller H, Möller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D, EUROCARE Working Group (2003a) EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94—results and commentary. *Ann Oncol* **14**(Suppl 5): 61–118

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

Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW (2003) Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* **361**: 1405–1410

Taylor A, Cheng KK (2003) Social deprivation and breast cancer. *J Public Health Med* **25**: 228–233

Thomson CS, Hole DJ, Twelves CJ, Brewster DH, Black RJ, Scottish Cancer Therapy Network (2001) Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. *J Epidemiol Community Health* **55**: 308–315

Epidemiology

© 2008 Cancer Research UK

ANNEXE 3 : Questionnaire initial de 1997

marital : _____Prénom

_____

e jeune fille : _____

Numéro d'identification de la patiente __/__/ __/__/ __/__/__/

Numéro d'identification de la patiente __/__/ __/__/ __/__/__/__/

Renseignements individuels (1/2)

Etat civil

Date de naissance (jj/mm/aa) : __/__/ __/__/19__/__/

Commune de Naissance : _____ dpt : __/__/ com : __/__/__/

Commune de Résidence : _____ dpt : __/__/ com : __/__/__/

Régime d'affiliation à la Sécurité Sociale :

❒ CNAMTS (1) ❒ MSA (2) ❒ CANAM (3)
❒ Autre (7) ❒ Non affilié (8) ❒ Non communiqué (9)

Protection sociale complémentaire :

❒ Mutuelle (1) ❒ Assurance privée (2) ❒ Autre (7)
❒ Non affilié (8) ❒ Non communiqué (9)

Date de début de résidence dans le département : __/__/ __/__/19__/__/

Niveau socio-économique :

Statut marital actuel

❒ Marié/vie maritale (1) ❒ Célibataire (2)
❒ Divorcé/séparé (3) ❒ Veuf (4) ❒ Non précisé (9)

Nombre d'enfants : (nés vivants) __/__/

Niveau d'étude

❒ Aucun diplôme (1)
❒ Certificat d'études primaires (2)
❒ Apprentissage ou Certificat d'aptitudes professionnelles (CAP) (3)
❒ Brevet d'études professionnelles (BEP) (4)
❒ Baccalauréat, Brevet professionnel, ou Niveau équivalent (5)
❒ Etudes supérieures ou Niveau équivalent (6)

Catégorie socioprofessionnelle

Profession actuelle : _____
Profession le plus longtemps exercée : _____
Profession actuelle du conjoint : _____
Profession le plus longtemps exercée par le conjoint : _____

Numéro d'identification de la patiente __/__/ __/__/ .

Renseignements individuels (2/2)

Etat général (code WHO)

legré 0 : capable d'une activité professionnelle ou physique normale
legré 1 : activité physique intense restreinte mais patient ambulatoire et capable de travaux légers
legré 2 : ambulatoire, capable de soins personnels, incapable de tout travaux mais levé plus de 5
legré 3 : capacité de soins personnels restreinte, confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % du ter
legré 4 : incapable de soins personnels, confiné au lit

Antécédents de surveillance mammographique :

Nombre de mammographies réalisées au cours des 6 années précédentes :

Date de réalisation des dernières mammographies : __/__/ __
__/__/ __
__/__/ __
__/__/ __
__/__/ __

Antérieurement au diagnostic actuel, y a-t-il eu une?

- ponction-cytologie du sein ☐ non (1) ☐ non précisé (9) ☐ oui (2), date : __/__/ __
- biopsie du sein ☐ non (1) ☐ non précisé (9) ☐ oui (2), date : __/__/ __
- chirurgie du sein ☐ non (1) ☐ non précisé (9) ☐ oui (2), date : __/__/ __

Pratiques de surveillance ou de prévention :

Pratique d'un frottis cervico-vaginal dans les 3 dernières années :

☐ Non (1) ☐ Oui (2) ☐ Non précisé (9)

Si Oui, ☐ Médecin Généraliste (1) ☐ par Gynécologue (2)

Si non, dernier frottis pratiqué :

☐ jamais (1) ☐ 5 ans et + (2) ☐ 10 ans et + (3)

Surveillance médicale pour contraception orale dans les 3 dernières années :

☐ Non (1) ☐ Oui (2) ☐ Non précisé (9)

Si Oui, ☐ Médecin Généraliste (1) ☐ par Gynécologue (2)

Surveillance médicale pour hormonothérapie substitutive dans les 3 dernières a

☐ Non (1) ☐ Oui (2) ☐ Non précisé (9)

Numéro d'identification de la patiente __/__/ __/__/ __/__/__/__/

Renseignements relatifs au diagnostic (1/2)

Diagnostic sans mammographie :

❒ oui, sans mammographie passer à "bilan diagnostic et pré-thérapeutique p2/2".
❒ non

Diagnostic avec mammographie :

Prescription :

Date de prescription : __/__/ __/__/19__/__/
Prescripteur : __/__/__/
(cf code médecin, si non précisé : 999 ; centre de santé 111, association de dépistage 222 : sans prescription préalable/ demande de la patiente, accepté par le radiologue : 777)

Circonstances de prescription : (1 réponse)

❒ campagne de dépistage de masse organisée (DMO) (1)
❒ dépistage systématique hors DMO (offre médicale ou demande de la patiente) (2)
❒ signe(s) clinique(s) observé(s) par la patiente (3)
❒ signe(s) clinique(s) observé(s) par le médecin lors d'un examen systématique (4)
❒ motif particulier ou suivi de femme à risque (5):
.....
❒ non précisé (9)

Réalisation :

Date de réalisation : __/__/ __/__/19__/__/
Réalisateur : (cf code médecin, si non précisé : 999) __/__/__/

Résultat sur compte-rendu radiologique : (1 réponse)

❒ aspects pathognomoniques (± recommandation chirurgicale) (1)
❒ image suspecte et indication chirurgicale (2)
❒ image suspecte et proposition de contrôle mammographique à 3 ou 6 mois (3)
❒ mammographie normale, diagnostic par échographie (4)
❒ mammographie normale, autres techniques d'imagerie normales (5)

Numéro d'identification de la patiente __/__/ __/__/ __/__/__/__/

Renseignements relatifs au diagnostic (2/2)

Bilan diagnostic et pré-thérapeutique réalisé :

	Date	Réalisateur
❒ Echographie mammaire	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ ponction - cytologie du sein	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ ponction - cytologie ganglionnaire	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ IRM du sein	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ Echographie hépatique	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ Radiologie Pulmonaire	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ Scintigraphie osseuse	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ Scanner cérébral	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ Autre[3] : _____	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ Autre : _____	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/

	Date	Prescripteur
❒ ACE	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ CA 125	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/
❒ CA 15-3	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/

[3] Ex.: Ponction Biopsie Osseuse (PBO) ; hématologique spécialisée (avant chimiothérapie) ; Exploration Cardiovasculaire avant chimiothérapie (FEV)

Traitements (aux maximum 6 premiers mois après le diagnostic) (1/1)

N°	TYPE DE TRAITEMENT	DATE DEBUT	DATE FIN	REALISATEUR	Sources consultées et dates
1	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____ _____
2	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____
3	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____
4	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____
5	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____
6	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____
7	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____
8	__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/ __/__/19__/__/	__/__/__/	_____

Remarques de l'enquêteur :

Recensement des médecins traitants 1/1

	CODE	NOM MEDECIN ou STRUCTURE	TYPE[1] STRUCTURE	SECTEUR[2]	DOSSIERS CONSULTES	
					date	enquêteur
médecin généraliste	MG 1 MG 2					
gynécologie	GY 1 GY 2					
radiodiagnostic/imagerie	RA 1 RA 2					
chirurgie	CH 1 CH 2					
radiothérapie	RX 1 RX 2					
oncologie/chimiothérapie	ON 1 ON 2					
autres spécialistes	AU 1					
anathomie pathologique	AP 1 AP 2					

[1] CHU, CRLCC, CH, clinique privée, cabinet groupe, cabinet individuel, autre (dispensaire, Centre de dépistage, CPAM)
[2] Secteur privé, secteur public

ANNEXE 4 : Questionnaire de suivi de 2006

Cancers du sein 1997 - suivi 2006 FRANCIM
Date de point : 30/06/2006

Registre : __ __ **N° identification patiente** : _ __ __ __

Date de recherche des informations : __ __/__ __ __ __

Dernières nouvelles : date __ __/__ __/__ __ __ __ source : ___

Statut vital : ❒ vivante ❒ décédée
Cause décès : ❒ cancer du sein ❒ autre cause

Evolution après traitement initial :
Le traitement a permis un contrôle local : ❒ oui ❒ non ❒ nsp
(disparition de la tumeur primitive : R0)

Le cancer était métastatique lors du diagnostic : ❒ oui ❒ non ❒ nsp
→Si oui : toutes les métastases initiales ont fait l'objet d'une exérèse chirurgicale complète :
❒ oui ❒ non ❒ nsp

Récidive locale (> 6mois après diagnostic initial) : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Date de la 1ère récidive : __ __/__ __ __ __
Extension ganglionnaire : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Traitement : ❒ chirurgie ❒ chimiothérapie ❒ radiothérapie ❒ nsp
❒ hormonothérapie ❒ palliatif ou symptomatique ❒ autre

Date de traitement chirurgical : __ __/__ __ __ __

Lieu de traitement : ❒ CHU ❒ CH ❒ CRLCC
❒ clinique privée ❒ nsp ❒ autre
→ Contrôle local : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Si oui, reprise évolutive par la suite : ❒ oui ❒ non ❒ nsp
Si oui, date de la 2ème récidive : __ __/__ __ __ __

2ème cancer du sein : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Date du cancer : __ __/__ __ __ __
Extension ganglionnaire : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Traitement : ❒ chirurgie ❒ chimiothérapie ❒ radiothérapie ❒ nsp
❒ hormonothérapie ❒ palliatif ou symptomatique ❒ autre

Date de traitement chirurgical : __ __/__ __ __ __

Lieu de traitement : ❒ CHU ❒ CH ❒ CRLCC
❒ clinique privée ❒ nsp ❒ autre
→ Contrôle local (disparition de la tumeur primitive : R0) : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Si oui, reprise évolutive par la suite : ❒ oui ❒ non ❒ nsp
Si oui, date de la 1ère récidive : __ __/__ __ __ __

Métastases à distance (> 6mois après diagnostic initial): ❒ oui ❒ non ❒ nsp
Date de la 1ère découverte : __ __/__ __ __ __
Localisation : ❒ poumon ❒ os ❒ foie ❒ cerveau ❒ autres

Traitement : ❒ chirurgie ❒ chimiothérapie ❒ radiothérapie ❒ nsp
❒ hormonothérapie ❒ palliatif ou symptomatique ❒ autre

Si métastases apparues après 2003 : dosage récepteurs HER2 : ❒ oui ❒ non ❒ nsp
Si oui : ❒ positifs ❒ négatifs ❒ nsp
Si positifs : traitement par Trastuzumab (Herceptin®) : ❒ oui ❒ non ❒ nsp

Date de traitement chirurgical : __ __/__ __ __ __

Lieu de traitement : ❒ CHU ❒ CH ❒ CRLCC
❒ clinique privée ❒ nsp ❒ autre

ANNEXE 5 : Article 2012 BMC Cancer

Gentil et al. BMC Cancer 2012, 12:351
http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/351

BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE Open Access

For patients with breast cancer, geographic and social disparities are independent determinants of access to specialized surgeons. A eleven-year population-based multilevel analysis

Julie Gentil[1,2*], Tienhan Sandrine Dabakuyo[1,2], Samiratou Ouedraogo[1,2], Marie-Laure Poillot[1,2], Olivier Dejardin[3] and Patrick Arveux[1,2]

Abstract

Background: It has been shown in several studies that survival in cancer patients who were operated on by a high-volume surgeon was better. Why then do all patients not benefit from treatment by these experienced surgeons? The aim of our work was to study the hypothesis that in breast cancer, geographical isolation and the socio-economic level have an impact on the likelihood of being treated by a specialized breast-cancer surgeon.

Methods: All cases of primary invasive breast cancer diagnosed in the Côte d'Or from 1998 to 2008 were included. Individual clinical data and distance to the nearest reference care centre were collected. The Townsend Index of each residence area was calculated. A Log Rank test and a Cox model were used for survival analysis, and a multilevel logistic regression model was used to determine predictive factors of being treated or not by a specialized breast cancer surgeon.

Results: Among our 3928 patients, the ten-year survival of the 2931 (74.6 %) patients operated on by a high-volume breast cancer surgeon was significantly better (LogRank $p < 0.001$), independently of age at diagnosis, the presence of at least one comorbidity, circumstances of diagnosis (screening or not) and TNM status (Cox HR = 0.81 [0.67-0.98]; $p = 0.027$). In multivariate logistic regression analysis, patients who lived 20 to 35 minutes, and more than 35 minutes away from the nearest reference care centre were less likely to be operated on by a specialized surgeon than were patients living less than 10 minutes away (OR = 0.56 [0.43; 0.73] and 0.38 [0.29; 0.50], respectively). This was also the case for patients living in rural areas compared with those living in urban areas (OR = 0.68 [0.53; 0.87]), and for patients living in the two most deprived areas (OR = 0.69 [0.48; 0.97] and 0.61 [0.44; 0.85] respectively) compared with those who lived in the most affluent area.

Conclusions: A disadvantageous socio-economic environment, a rural lifestyle and living far from large specialized treatment centres were significant independent predictors of not gaining access to surgeons specialized in breast cancer. Not being treated by a specialist surgeon implies a less favourable outcome in terms of survival.

* Correspondence: jgentil@cgfl.fr
[1]Côte d'Or Breast and Gynaecological Cancers Registry, Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France
[2]EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000, Dijon, France
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2012 Gentil et al., licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/2.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background

As shown in many studies, being treated in a specialized medical centre or by a high-volume surgeon is an independent prognostic factor for survival in patients with cancer, breast cancer particularly [1-9]. Moreover it is now well known that the socio-economic level is also an independent factor of survival in women with breast cancer [10-13]. For some cancers, socioeconomic deprivation and the distance to reference care centres have been studied and shown to be predictive factors of access to specialized care [14,15], but to our knowledge this has not been studied for breast cancer. In addition, there are disparities between a country's socioeconomic level and rural/urban distribution: in the United States of America and the United Kingdom, city centres tend to be occupied by the most deprived people, whereas the wealthy live in suburbs around the cities. In France, it is the other way around: the most privileged classes live in the centre of big cities, whereas the most deprived people live further away in the suburbs or in rural towns. This study is one of the first to analyse the impact of surgeons' experience on survival and the link between social characteristics and access to specialized surgeons.

In our population, we first studied the impact on survival of being operated on by a specialized breast cancer surgeon. We then determined whether the educational, social and economic environment of patients, the fact of living in a town or in the countryside, and the distance to the nearest reference care centre, independently of individual characteristics, such as age or stage at diagnosis, had an impact on being treated by one of the specialized breast cancer surgeons, all of whom work in one of the two reference care centres of the district.

Methods

Patients

We used the data from the Breast Cancer Registry of Côte d'Or, which has collected exhaustive and continuous medical information on all patients with breast cancer in the French administrative district of Côte d'Or, since 1982. The registry is part of the FRANCIM Network and as such, its exhaustiveness and data quality are regularly checked by the French Institute of Health and Medical Research (INSERM) and the International Agency for Research on Cancer (IARC). All cases of primary invasive breast cancer diagnosed over a period of eleven years, between 1st January 1998 and 31st December 2008 in women living in the Côte d'Or, were included. The Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Cote d'Or was approved by the CNIL (National Commission on Informatics and Liberties) for the collection and recording of data for research purposes (authorization number DR-2012-038).

Data collection and studied variables

High-volume surgeons were defined as those who had performed more than 100 breast cancer operations (from 130 to 602) during the study period: 8 (8.7 %) surgeons accounted for 74.6 % of all interventions. They all worked in one of the two reference care centres of the district, four in the private centre and four in the public centre, both located in the regional capital. Reference cancer care centres have been defined by the French Public Health authorities. In Côte d'Or it corresponds to the two highest-volume centres for breast cancer treatment, where more than 90 % of primary breast cancer surgery is performed.

Individual data

Age at diagnosis, year of diagnosis, TNM stage, the presence of at least one comorbid condition (diabetes, arterial hypertension, obesity, neurological and psychiatric diseases), time to travel to the nearest reference care centre by car and the circumstances of diagnosis were collected. All of the patients were staged according to the system described in the 5th TNM edition [16]. Staging was based on pathological findings; clinical information was used when pathological data were missing. The T stage was divided into three classes: T1, T2 and T3-T4, and the N and M stages into two classes, N+/N- and M+/M-. Time to the nearest cancer reference care centre was calculated using MAPINFO 9.1 (MapInfo Corporation), CHRONOMAP (Magellan engineering) and the Multinet Teleatlas road database, and divided into four classes: less than 10 minutes, 10 to 20 minutes, 20 to 35 minutes and more than 35 minutes. The circumstances of diagnosis were divided into 2 classes: patients who were diagnosed with cancer within the context of a screening program, and those with tumours discovered on clinical symptoms.

The year used for place of residence variables was the year of diagnosis.

Aggregate data

For all patients, we collected the INSEE (National Institute for Statistics and Economic Studies) socioeconomic aggregate data of their residence IRIS (Merged Islet for Statistical Information) and we calculated the Townsend index for each IRIS. The Townsend Index is a deprivation score calculated from four aggregated variables: the percentage of economically active residents aged 16-59/64 who are unemployed, the percentage of private households that do not possess a car, the percentage of private households that are not owner-occupied and the percentage of private households with more than one person per room [17] . The Townsend index was divided into quintiles. We also studied access to a reference surgeon according to whether the place of

residence was in a rural or urban zone. A rural zone was defined by the Insee, as an IRIS including fewer than 10,000 inhabitants and not located in an urban area.

Statistical analysis

Continuous variables were described as means, standard deviations and medians. Qualitative variables were given as percentages.

Survival was calculated from the date of diagnosis to the date of death or last follow-up. Overall survival was estimated using the Kaplan Meier method, and survival curves were compared using the Log-Rank test. For multivariate analysis, the Cox regression model was applied. Hazard Ratios (HR) and their 95 % confidence intervals were calculated. Age and stage at diagnosis, year of diagnosis, the presence of comorbidities and the circumstances of the diagnosis (screening or not) were included in the multivariate model as adjustment variables. Multivariate Cox proportional hazards' modelling was applied to assess the independent prognostic effect for crude survival.

Our population presented a clear multilevel structure with patients (level 1) nested within the IRIS (level 2). The association between geographical and socioeconomic factors and being operated on by a high-volume surgeon was investigated using a multilevel logistic model. Univariate logistic regression was performed, giving p-values and Odds Ratios with their 95 % confidence intervals. All variables with a p value less than 0.05 were included in the multivariate model, always with age and stage as adjustment variables. Multivariate analysis of the predictive factors associated with being operated on by a high-volume breast-cancer surgeon was carried out using a multilevel logistic regression analysis: individual data were level one, aggregate data were level two. Level 2 variance and the variance partition coefficient, which represents the percentage of variance explained by the level 2, are given.

All analyses were carried out using SAS v 9.1 software and the final significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Population

Our eleven-year registry population included 4646 patients. Among them, 3956 (85.1 %) had undergone surgery for their primary tumour. For 28 patients, the surgeon's name was missing; these patients were therefore excluded. The characteristics of the 3928 remaining patients, according to the type of surgeon (high-volume or not) are presented in table 1. The mean age of our patients was 60.1 years old, and 2931 (74.6 %) were operated on by a high-volume surgeon. The proportion of operations by year in the two groups was 69.3 % in 1998 and then 77.6, 75.3, 71.7, 72.6, 66.6, 73.0, 79.3, 79.5, 77.3 and 78.8 % for consecutive years between 1999 and 2008, respectively.

Follow-up and survival according to whether or not the patient was operated on by a high-volume surgeon

The follow-up was available for 3924 (99.9 %) patients: 3365 (85.8 %) women were still alive and 559 (14.2 %) had died.

Figure 1 shows the overall survival curves (Kaplan-Meier) according to the surgeon class: high-volume breast-cancer surgeon (surgeon class = 1) or not (surgeon class = 2). Table 2 shows the proportions, the Log-Rank test and the results of the Cox multivariate analysis for overall survival according to the surgeon's class.

The multivariate survival analysis highlighted the fact that patients who were operated on by a high-volume breast-cancer surgeon had significantly better survival (Hazard ratio HR = 0.81, 95%CI = [0.67-0.98]; p = 0.027), independently of age, year of diagnosis, TNM status, the presence of at least one comorbidity and the circumstances of diagnosis. As expected, age class and T, N and M status were also significant independent prognostic factors.

The presence of at least one comorbidity was a significant factor in univariate analysis, but no longer so in multivariate analysis. Indeed, it is strongly linked to the size of the most advanced tumour, to a positive N stage and the third age group (correlation coefficient $p < 0.001$ for all).

Prognostic factors of being operated on by a high-volume breast-cancer surgeon

The univariate logistic regression model, which analyzed the relationship between the geographic and socioeconomic characteristics of patients and the likelihood of being operated on by a high-volume surgeon, showed that all variables were significant, except for node and metastasis status, which were then excluded from the multivariate analysis. The results of the univariate and multilevel logistic regression analyses are presented in table 3.

The circumstances of the diagnosis remained significant in multivariate analysis: detection of the cancer during a mass screening programme, or during individual screening was a predictor of being operated on by a specialized surgeon. Patients who lived 20 to 35 minutes, and more than 35 minutes from the centres were less likely to be operated on by one of the high-volume breast-cancer surgeons than were patients who lived less than 10 minutes by car from one of the two reference care centres of the district. (OR = 0.56 [0.43; 0.73] and 0.38 [0.29; 0.50] respectively; $p < 0.001$). This was also the case for patients living in a rural area (OR = 0.68 [0.53; 0.87]; p = 0.002). Similarly, patients living in the two most deprived areas were less likely to be operated on by one of the high-volume breast-cancer surgeons than were patients living in the most

Table 1 Characteristics of patients according to the surgeon class (high-volume or not)

	Total N = 3928		High-volume surgeon N = 2931		Others N = 997		P for heterogeneity
	N	%	N	%	N	%	
Individual data							
Age							
< 50 years old	946	24.1	702	23.9	244	24.5	<0.001
50 to 74 years old	2438	62.1	1857	63.4	581	58.3	
> 74 years old	544	13.8	372	12.7	172	17.2	
Circumstances of diagnosis							
Screening	1907	51.1	1501	53.2	406	44.8	<0.001
Not screening	1823	48.9	1323	48.8	500	55.2	
Unknown	198						
T Stage - size							
T1	2875	75.7	2185	77.1	690	71.6	<0.001
T2	767	20.2	548	19.3	219	22.7	
T3 and T4	156	4.1	101	3.6	55	5.7	
Unknown	130						
N Stage - nodes							
N0	2591	68.2	1936	68.2	655	68.1	0.962
N1 and more	1211	31.8	904	31.8	307	31.9	
Unknown	126						
M Stage - metastasis							
M0	3809	98.2	2843	98.3	966	98.0	0.500
M1	69	1.8	49	1.7	20	2.0	
Unknown	50						
At least one comorbidity							
Yes	861	21.9	627	21.4	234	23.5	0.171
No	3067	78.1	2304	78.6	763	76.5	
Time to the nearest reference cancer care centre							
< 10 minutes	1153	29.3	917	31.3	236	23.7	<0.001
10 to 20 minutes	1049	26.7	831	28.4	218	21.8	
20 to 35 minutes	599	15.3	438	14.9	161	16.2	
> 35 minutes	1127	28.7	745	25.4	382	38.3	
Aggregate data							
Place of residence							
Rural	1067	27.2	746	25.5	321	32.2	<0.001
Urban	2860	72.8	2184	74.5	676	67.8	
Unknown	1						
Townsend index							
Quintile 1 (most affluent)	323	8.2	260	8.9	63	6.3	0.021
Quintile 2	557	14.2	432	14.8	125	12.5	
Quintile 3	484	12.3	363	12.4	121	12.1	
Quintile 4	722	18.4	531	18.1	191	19.2	
Quintile 5 (most deprived)	1839	46.9	1342	45.8	497	49.9	
Unknown	3						

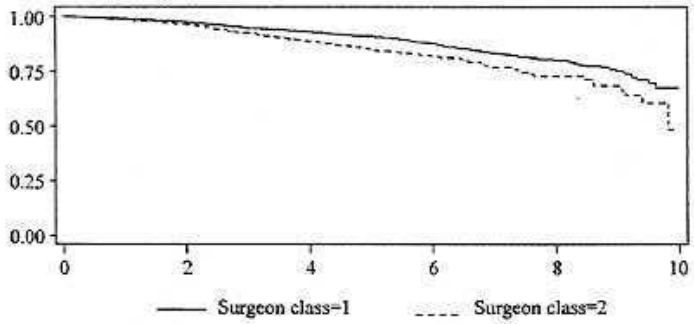


Figure 1 Overall survival curves (Kaplan-Meier) according to surgeon class, high-volume breast cancer surgeon (surgeon class = 1) or not (surgeon class = 2) (p < 0.001).

affluent area (OR = 0.69 [0.48; 0.97]) and 0.61 [0.44; 0.85] respectively; p = 0.013).

The adjusted total variance between patients in the IRIS can be partitioned into variance between IRIS and variance between patients within the IRIS. Total variance can be broken down as follows: variance in the individual level was calculated at 249.7 (standard error SE = 3.5), variance in level 2 was calculated at 25.5 (6.1), and the variance partition coefficient was equal to 0.09.

Table 2 Univariate and multivariate analyses of overall survival according to the surgeon class (N = 3928)

	Overall survival (%)	Univariate analysis Log-Rank p-value	Cox Multivariate analysis	
			Hazard ratio (95% CI*)	p-value
Surgeon class				
High-volume	87.2		0.81 (0.67-0.98)	0.027
Others	81.6	< 0.001	1	
Age at diagnosis				
< 50 years old	90.0		0.87 (0.68-1.11)	0.267
50 to 74 years old	89.6	< 0.001	1	
> 74 years old	61.2		3.31 (2.71-4.04)	< 0.001
T stage				
T1	90.4		1	
T2	76.6	< 0.001	1.67 (1.35-2.05)	< 0.001
T3 or 4	51.9		2.70 (2.00-3.63)	< 0.001
Node status				
N0	90.4	< 0.001	1	< 0.001
N+	76.2		1.92 (1.58-2.32)	
Metastasis status				
M0	86.8	< 0.001	1	< 0.001
M+	34.8		3.32 (2.37-4.64)	
At least one comorbidity				
Yes	87.5	< 0.001	1.04 (0.85-1.26)	0.720
No	79.7		1	
Circumstances of diagnosis				
Screening	93.0	< 0.001	0.54 (0.43-0.68)	< 0.001
Clinical symptoms	83.1		1	

* CI: Confidence Interval.

Table 3 Remoteness and patients' socio-economic characteristics: univariate and multilevel logistic regression analysis as predictive factors of being operated on by a high-volume breast cancer surgeon

	Univariate logistic regression analysis		Multilevel logistic regression analysis	
	Odds ratio (95 % CI*)	p-value	Odds ratio (95 % CI*)	p-value
Individual data				
Age				
< 50 years old	0.90 (0.76; 1.07)			
50 to 74 years old	1	<0.001		0.179
> 74 years old	0.68 (0.55; 0.83)			
T Stage - size				
T1	1			
T2	0.79 (0.66-0.95)	<0.001		0.189
T3 and T4	0.58 (0.41-0.81)			
Circumstances of diagnosis				
Screening	1	<0.001	1	0.005
Not screening	0.72 (0.62; 0.83)		0.78 (0.66-0.93)	
Time to go to the nearest reference cancer care centre				
< 10 minutes	1		1	
10 to 20 minutes	0.98 (0.80; 1.21)	<0.001	0.86 (0.68-1.07)	<0.001
20 to 35 minutes	0.70 (0.56; 0.88)		0.56 (0.43-0.73)	
> 35 minutes	0.50 (0.42; 0.61)		0.38 (0.29-0.50)	
Aggregate data				
Place of residence				
Rural	0.72 (0.62; 0.84)	<0.001	0.68 (0.53-0.87)	0.002
Urban	1		1	
Townsend index				
Quintile 1 (most affluent)	1		1	
Quintile 2	0.84 (0.60; 1.18)		0.84 (0.58-1.21)	
Quintile 3	0.73 (0.52; 1.03)	<0.001	0.74 (0.52-1.06)	0.013
Quintile 4	0.67 (0.49; 0.93)		0.69 (0.48-0.97)	
Quintile 5 (most deprived)	0.65 (0.49; 0.88)		0.61 (0.44-0.85)	

* CI: Confidence Interval.

Discussion

Since the Calman and Hile report in 1995 [18] , the trend in European countries is to concentrate care supply in specialized cancer-care centres. In France, the Cancer Plan and the ministerial decree of March 29th 2007, which established the minimal threshold for cancer operations illustrates this intention to concentrate cancer care. This policy decision was based on the hypothesis that patients are more likely to receive high-quality treatment if their surgeon has experience in operating on their particular cancer. This hypothesis is confirmed in our study: survival in patients operated on by one of the highest-volume breast cancer surgeons was significantly higher than in others.

Our study has several limits. First of all, the survival analysis did not take into account all of the possible confounding factors. Moreover, in order to simplify the analysis, we established a threshold to define two classes of surgeons: we used a threshold of 100 operations, as we had done several survival analyses using various categories of reference surgeons: there was no significant difference among surgeons who had operated on more than 100 breast cancers, but there was a significant difference between the above surgeons and those who had done fewer than 100 operations, among whom there was no significant difference either.

In addition, in practice, among the 92 surgeons who had operated on at least one breast cancer between 1998 and 2008, the eight who had performed the most operations, in a regular manner during their years of practice, and were known to be surgeons of the department specialized in breast cancer surgery, were those who had done more than 100 operations each, the ninth and the following surgeons had all done less than 100 operations over the study period.

Nonetheless, we adjusted our multivariate survival analysis for age, year of diagnosis, TNM stage, comorbidities and the circumstances of the diagnosis, in order to minimize the number of confounding factors. In contrast, our analysis was not adjusted for other cancer treatments, notably chemotherapy and radiotherapy, which also have an impact on survival. But, very often, surgery is the first step in the treatment, and the surgeon or the centre the patient is referred to is the gateway to the rest of the treatment. Access to one of these surgeons is therefore a prognostic factor in breast cancer. More than a quarter of our patients was not referred to and did not see a specialized surgeon.

The results of our study suggest that remoteness from a reference care centre, meaning remoteness from a regional capital, and a socioeconomically deprived environment have an impact on access to surgeons specialized in breast cancer. The most deprived patients and patients who lived far from their regional reference care centre for breast cancer were less likely to be operated on by a high-volume surgeon. Our study showed that the probability of being operated on by a specialized surgeon is inversely proportional to the socio-economic level of the place of residence as determined by the IRIS. Though the difference was not statistically significant for the 2nd and 3rd quintiles in comparison with patients of the most affluent Townsend Index quintile, patients of the two most deprived quintiles were respectively 1.5 and 1.6 times more likely to be operated on by a non-specialist surgeon.

The same was true for remoteness; there was no significant difference between patients who lived less than 10 minutes by car, and those who lived between 10 and 20 minutes by car from one of the two reference treatment centres of the Cote d'Or. However, patients who lived 20 to 35 and more than 35 minutes away from a reference care centre were respectively 1.8 and 2.6 times more likely to be operated on by a non-specialist surgeon than were patients living closest to the centres. In our study, the likelihood of being treated by a high-volume surgeon decreased with distance from the specialized centre. This means that unfavourable geographical and social characteristics have to be considered as potential predictive factors of a less than optimal surgical result, of potential recurrence and worse survival, as suggested by a French report on the risk of being less well treated in a low-volume hospital [19]. Moreover, patients who are less likely to be treated in reference centres are generally the same as those who are less likely to receive optimal overall disease management. Geographical and socioeconomic disparities remained significant even after adjustment for TNM status and age at diagnosis. Our findings showed a trend towards the results of similar studies about cancer treatment in reference centres, especially for colorectal cancer [14,15].

Another interesting point is that women who were diagnosed within the context of a screening program were significantly more likely to be operated on by a high-volume surgeon than were patients who were diagnosed on clinical symptoms. This parameter was included in the analysis as an adjustment variable to study the hypothesis that patients with disadvantageous geographic and socio-economic characteristics were less likely to be referred to a high-volume surgeon because they were less likely to take part in mass screening programs. The result underpins the hypothesis that women who take part in mass screening programs for breast cancer are indeed more likely to be operated on by a specialized surgeon and this independently of remoteness and socio-economic level of their place of residence.

This raises other hypotheses on cancer detection and treatment patterns that need to be explored in specific studies.

Conclusions

Though we showed that socioeconomic deprivation and remoteness were independent predictors of access to a specialized surgeon, and as such, could be linked to survival, we were unable to explain why underprivileged patients or those living far from reference care centres were less likely to be referred to specialized surgeons. Though it can be understood that patients who live far from a reference care centre may prefer to be treated locally rather than travel, it is difficult to explain why the most deprived patients, independently of the distance, were less likely to receive specialized care.

Nevertheless, social and geographical disparities with regard to access to care for patients with breast cancer remain, and these disparities can affect the chances of survival. Improvements need to be made in the quality of care in non-reference care centres, or in the distribution of specialized care centres around the country, to avoid aggravating these differences.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JG and PA conceived and designed the study; JG, TSD, SO and MLP participated in the quality control and data acquisition; JG and OD performed statistical analyses and interpreted the data; JG and TSD wrote the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Philip Bastable for correcting the manuscript.

Author details

[1]Côte d'Or Breast and Gynaecological Cancers Registry, Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France. [2]EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000, Dijon, France. [3]Cancers & Preventions INSERM U1086 Faculté de médecine Université de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14032 Caen, Cedex, France.

Received: 14 December 2011 Accepted: 1 August 2012
Published: 13 August 2012

References

1. Chen CS, Liu TC, Lin HC, Lien YC: **Does high surgeon and hospital surgical volume raise the five-year survival rate for breast cancer? A population-based study.** *Breast Cancer Res Treat* 2008, **110**:349–356.
2. Eppsteiner RW, Csikesz NG, Simons JP, Tseng JF, Shah SA: **High volume and outcome after liver resection: surgeon or center?** *J Gastrointest Surg* 2008, **12**:1709–1716.
3. Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT, Tseng JF, Shah SA: **Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection.** *Ann Surg* 2009, **249**:635–640.
4. Gilligan MA, Neuner J, Zhang X, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB: **Relationship between number of breast cancer operations performed and 5-year survival after treatment for early-stage breast cancer.** *Am J Public Health* 2007, **97**:539–544.
5. Gillis CR, Hole DJ: **Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland.** *BMJ* 1996, **312**:145–148.
6. Kingsmore D, Ssemwogerere A, Hole D, Gillis C: **Specialisation and breast cancer survival in the screening era.** *Br J Cancer* 2003, **88**:1708–1712.
7. Kingsmore D, Hole D, Gillis C: **Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management.** *Br J Cancer* 2004, **90**:1920–1925.
8. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C: **Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer.** *Lancet* 1995, **345**:1265–1270.
9. Stefoski MJ, Haward RA, Johnston C, Sainsbury R, Forman D: **Surgeon workload and survival from breast cancer.** *Br J Cancer* 2003, **89**:487–491.
10. Bradley CJ, Given CW, Roberts C: **Disparities in cancer diagnosis and survival.** *Cancer* 2001, **91**(1):178–188.
11. Dalton SO, Ross L, During M, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, *et al*: **Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer–a nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983–1999.** *Int J Cancer* 2007, **121**(11):2524–2531.
12. Downing A, Prakash K, Gilthorpe MS, Mikeljevic JS, Forman D: **Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer.** *Br J Cancer* 2007, **96**(5):836–840.
13. Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P, Tejler G, Lambe M: **Socio-economic factors and breast cancer survival–a population-based cohort study (Sweden).** *Cancer Causes Control* 2005, **16**(4):419–430.
14. Blais S, Dejardin O, Boutreux S, Launoy G: **Social determinants of access to reference care centres for patients with colorectal cancer–a multilevel analysis.** *Eur J Cancer* 2006, **42**:3041–3048.
15. Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, *et al*: **Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France.** *Br J Cancer* 2005, **92**:1842–1845.
16. Sobin LH, Wittekind C (Eds): *International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors*. 5th edition. New York, NY: Wiley-Liss, 1997.
17. Townsend P: **Deprivation.** *J Soc Pol* 1987, **16**:125–146.
18. Calman KDH: *A policy framework for commissioning cancer service: A report by the expert advisory group on cancer to the chief medical officers for england and wales*. London: Departement of health, ed; 1995.
19. Vallancien G: *L'évaluation de la sécurité, de la qualité et de la continuité des soins chirurgicaux dans les petits hôpitaux publics en France*; 2006.

doi:10.1186/1471-2407-12-351
Cite this article as: Gentil *et al.* **For patients with breast cancer, geographic and social disparities are independent determinants of access to specialized surgeons. A eleven-year population-based multilevel analysis.** *BMC Cancer* 2012 12:351.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

ANNEXE 6 : Questionnaire « Inégalités sociales et cancer »

Numéro d'identification anonyme : _____

1- Pouvez-vous indiquer :

Votre nom : _____

Votre nom de jeune fille : _____

Votre prénom : _____

Votre adresse : _____

_____

Commune : _____ Code Postal_____

Votre date de naissance : ___/___/_____/

Numéro d'identification anonyme : _____

2- Selon vous, quel est votre état de santé actuellement ?

Cochez la case de votre choix sur cette échelle d'état de santé de 1, le moins bon, à 10, le meilleur

1❒ 2❒ 3❒ 4❒ 5❒ 6❒ 7❒ 8❒ 9❒ 10❒

3 - Qui habite avec vous dans votre logement ?

❒ Votre conjoint(e)

❒ Des personnes âgées de moins de 14 ans. Combien : _____

❒ Des personnes âgées de 14 ans et plus. Combien : _____

4 - Actuellement :

❒ Vous avez une activité professionnelle
❒ Vous êtes retraité(e) ou préretraité(e)
❒ Vous êtes au chômage
❒ Vous êtes sans activité professionnelle

5 - Votre activité professionnelle s'exerce :

A - ❒ A temps plein ou

❒ A temps partiel

B - ❒ Emploi sans limite de durée (CDI, travailleur indépendant) ou
❒ Emploi à durée limitée (CDD, intérim..)

C – Vous êtes en congé maladie
❒ oui
❒ non

6 - Quelle est votre profession actuelle (ou celle exercée avant la retraite, le chômage ou la cessation d'activité ?) :

_____

7 - Actuellement vous êtes (ou vous étiez avant le chômage, la retraite ou la cessation d'activité) :

❒ Salarié(e) d'une entreprise ou d'une association
❒ Fonctionnaire
❒ Employeur ou travailleur indépendant

8 – Pour les salariés et fonctionnaires précisez votre catégorie d'emploi :

Salariés du secteur privé
❒ Manœuvre, ouvrier spécialisé
❒ Ouvrier qualifié ou hautement qualifié, technicien d'atelier
❒ Employé (par exemple : de bureau, de commerce, de la restauration, de maison…)
❒ Technicien (non cadre)
❒ Agent de maîtrise, maîtrise administrative ou commerciale, VRP
❒ Ingénieur, cadre d'entreprise

Salariés du secteur public
❒ Agent de catégorie A de la fonction publique
❒ Agent de catégorie B de la fonction publique
❒ Agent de catégorie C ou D de la fonction publique

9 - Si vous êtes marié(e) ou si vous vivez avec un(e) partenaire, quel est son statut actuel ?

❒ En activité professionnelle
❒ Retraité(e), préretraité(e)
❒ Au chômage
❒ Sans activité professionnelle

10 – Cette activité professionnelle s'exerce :

A - ❒ A temps plein ou
❒ A temps partiel

B - ❒ Emploi sans limite de durée (CDI, travailleur indépendant) ou
❒ Emploi à durée limitée (CDD, intérim..)

C – Congé maladie
❒ oui
❒ non

11 - Quelle est la profession actuelle de votre conjoint(e) ou partenaire, (ou celle exercée avant la retraite, le chômage ou la cessation d'activité) ?

_____

12 - Actuellement votre conjoint(e) ou partenaire est (ou était avant le chômage, la retraite ou la cessation d'activité) :

❒ Salarié(e) d'une entreprise
❒ Fonctionnaire
❒ Employeur ou travailleur indépendant

13 – Dans son emploi, votre conjoint(e) ou partenaire est (ou était) :

Salariés du secteur privé
❒ Manœuvre, ouvrier spécialisé
❒ Ouvrier qualifié ou hautement qualifié, technicien d'atelier
❒ Employé (par exemple : de bureau, de commerce, de la restauration, de maison…)
❒ Technicien (non cadre)
❒ Agent de maîtrise, maîtrise administrative ou commerciale, VRP
❒ Ingénieur, cadre d'entreprise

Salariés du secteur public
❒ Agent de catégorie A de la fonction publique
❒ Agent de catégorie B de la fonction publique
❒ Agent de catégorie C ou D de la fonction publique

14 - Pour vous actuellement (cocher la case correspondante) :

	très facile	facile	difficile	très difficile
Aller consulter votre médecin généraliste est				
Aller consulter un spécialiste est				
Faire un examen radiologique est				

15 - Pouvez-vous indiquer la difficulté la plus importante que vous rencontrez pour :

Aller chez le généraliste (une seule réponse possible) :

❒ Le moyen de transport
❒ Obtenir un rendez-vous
❒ Se libérer de ses obligations professionnelles
❒ Le coût financier
❒ Autre (préciser) :
❒ Pas de difficulté

Aller chez le spécialiste (une seule réponse possible):

❒ Le moyen de transport
❒ Obtenir un rendez-vous
❒ Se libérer de ses obligations professionnelles
❒ Le coût financier
❒ Autre (préciser) :
❒ Pas de difficulté

Faire un examen radiologique (une seule réponse possible):

❒ Le moyen de transport
❒ Obtenir un rendez-vous
❒ Se libérer de ses obligations professionnelles
❒ Le coût financier
❒ Autre (préciser) :
❒ Pas de difficulté

16 - Avant votre maladie, combien de fois rencontriez-vous les membres de votre famille, vos amis ou vos connaissances, hors ceux vivant à votre domicile ? Cocher la case correspondante.

	Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	Au moins une fois par semaine	Environ une fois par mois	Moins d'une fois par mois
Personnes de votre famille					
Amis					
Connaissances					

17 - Avant votre maladie, participiez- vous aux activités suivantes ? Cocher la case correspondante.

	Participation régulière	Participation irrégulière	Pas de participation
Association sportive, culturelle, de loisirs			
Association caritative			
Syndicat, parti politique, élu local			
Communauté religieuse			
Autres (préciser)			

18 - Pouvez-vous préciser votre niveau d'étude ?

❒ Vous n'avez pas été scolarisé
❒ Sortie de l'enseignement obligatoire sans diplôme
❒ Certificat d'études primaires (CEP)
❒ BEPC, brevet élémentaire, CAP, BEP
❒ Bac, brevet supérieur, brevet professionnel
❒ Bac + 2
❒ Bac + 4 et plus

19 - Pouvez-vous préciser quelle est votre caisse d'assurance maladie ?

❒ Caisse primaire d'assurance maladie
❒ Mutualité sociale agricole
❒ Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes
❒ CMU (Couverture maladie universelle)

❒ Autre, précisez : _____

20 - Avez-vous une mutuelle ou assurance complémentaire ?

❒ Oui ❒ Non

Si oui, précisez laquelle :

❒ CMU complémentaire
❒ Mutuelle
❒ Compagnie d'assurance

21 - Comment vous tenez vous informé des questions de santé ? (plusieurs réponses sont possibles) :

❒ Journaux et magazines non spécialisés
❒ Magazines spécialisés
❒ Livres
❒ Emissions radio-télévision
❒ Internet
❒ Votre médecin
❒ Personnes de votre entourage

22 - Avez-vous dans votre entourage familial ou amical une personne qui exerce une profession dans le domaine de la santé ?

❒ Oui ❒ Non

23 - A l'aide de la liste ci-dessous, pouvez-vous préciser *le montant de vos revenus mensuels personnels* (salaire, revenu d'activité d'indépendant, retraite, indemnités chômage, pension d'invalidité, pension perçue d'un(e) ex-conjoint(e)) ?

1 ❒ Pas de revenu personnel

2 ❒ Moins de 500 euros/ *3.279 F*

3 ❒ 500 à 799 euros/*3.280 à 5.248 F*

4 ❒ 800 à 1 099 euros/*5.249 à 7.214 F*

5 ❒ 1 100 à 1 499 euros/*7.215 à 9.839 F*

6 ❒ 1500 à 2199 euros/*9.840 à 14.430 F*

7 ❒ 2 200 à 2 999 euros/*14.431 à 19.679 F*

8 ❒ 3 000 à 4 499 euros/*19.680 à 29.518 F*

9 ❒ 4 500 à 6 499 euros/*29.518 à 42.637 F*

10 ❒ Plus de 6 500 euros/*plus de 42.637 F*

❒ Ne sait pas ❒ Refus

6

24 - A l'aide de la liste ci-dessous, pouvez-vous préciser *le montant des revenus mensuels de votre conjoint(e)* (salaire, revenu d'activité d'indépendant, retraite, indemnités chômage, pension d'invalidité, pension perçue d'un(e) ex-conjoint(e)) ?

1 ❒ Pas de revenu personnel

2 ❒ Moins de 500 euros/ *3.279 F*

3 ❒ 500 à 799 euros/*3.280 à 5.248 F*

4 ❒ 800 à 1 099 euros/*5.249 à 7.214 F*

5 ❒ 1 100 à 1 499 euros/*7.215 à 9.839 F*

6 ❒ 1500 à 2199 euros/*9.840 à 14.430 F*

7 ❒ 2 200 à 2 999 euros/*14.431 à 19.679 F*

8 ❒ 3 000 à 4 499 euros/*19.680 à 29.518 F*

9 ❒ 4 500 à 6 499 euros/*29.518 à 42.637 F*

10 ❒ Plus de 6 500 euros/*plus de 42.637 F*

❒ Ne sait pas ❒ Refus

25 - A l'aide de la liste ci-dessous, pouvez-vous préciser *le montant des revenus mensuels des autres membres de votre ménage* qui habitent avec vous dans votre logement (salaire, revenu d'activité d'indépendant, retraite, indemnités chômage, pension d'invalidité ….) ?

1 ❒ Pas de revenu personnel

2 ❒ Moins de 500 euros/ *3.279 F*

3 ❒ 500 à 799 euros/*3.280 à 5.248 F*

4 ❒ 800 à 1 099 euros/*5.249 à 7.214 F*

5 ❒ 1 100 à 1 499 euros/*7.215 à 9.839 F*

6 ❒ 1500 à 2199 euros/*9.840 à 14.430 F*

7 ❒ 2 200 à 2 999 euros/*14.431 à 19.679 F*

8 ❒ 3 000 à 4 499 euros/*19.680 à 29.518 F*

9 ❒ 4 500 à 6 499 euros/*29.518 à 42.637 F*

10 ❒ Plus de 6 500 euros/*plus de 42.637 F*

❒ Ne sait pas ❒ Refus

26 - Pouvez-vous indiquer *le montant des autres revenus du ménage*, en particulier les allocations de la CAF ou de la MSA, mais également toute autre rentrée d'argent que vous n'auriez pas mentionnée dans les rubriques précédentes (loyers perçus par exemple) ?

En euros ou en francs/mois : _____

❒ Ne sait pas ❒ Refus

27 – Acceptez-vous donner votre numéro de téléphone pour éventuellement préciser certaines informations ? ❒ Oui ❒ Non

Numéro de téléphone : /__/__/__/__/__/__/__/__/__/__/

ANNEXE 7 : Fiche-Sein Données médicales

N° Fiche /__/__/__/__/

Nom médecin traitant :

IDENTIFICATION

Nom .....……. Nom JF : ..... Prénom : .....

Date Naissance : /__/__/ /__/__/ 19 /__/__/ Commune Naiss ..... /__/__/. /__/__/__/ Code INSEE

Adresse : ..……..... Commune .....…….. /__/__/__/ Code INSEE

Profession au diagnostic : …… /__/__/

Caisse d'affiliation de SS : ……... /__/__/

ATCD K Non ❒ Oui ❒

1 : ……..

……

2 : ……..……

3 : ……..……

Nombre /__/

T/__/__/__/ M/__/__/__/__/ /__/ A/__/__/__/__/

T/__/__/__/ M/__/__/__/__/ /__/ A/__/__/__/__/

T/__/__/__/ M/__/__/__/__/ /__/ A/__/__/__/__/

DATE DE DIAGNOSTIC /__/__/ /__/__/ 2 00 /__/

MODE DE DECOUVERTE /___/ Symptomes ① Dépistage organisé ③ Dépistage individuel ④ Exam clin systemat ⑥ Fortuit② Non précisé ⑨

SUIVI ANT AU DIAG

Mammograφ < de 3 ans Oui ① Non ② NP ⑨ Dépistage organisé Oui ① Non ② NP ⑨

Dépistage individuel Oui ① Non ② NP ⑨ Symptômes ou déjà opérée Oui ① Non ② NP ⑨

TUMEUR : TOPOGRAPHIE / ANATOMOPATHOLOGIE joindre CRAP

Topographie …… C 50 /___//___/ (côté : ①- droit ②- gauche ③ - bilat ⑨ - NP)

Morphologie …… /_____/____/

Grade SBR /__/ Autre /__/ (-Bien dif. ① -Moy.dif. ② -Peu dif. ③ -Indif.anapl. ④ -NP. ⑨)

Récepteurs - génét ique

Fait ⊕ ① Fait ⊖ ②
Non fait ③ NP ⑨

Œstrogène /__/
Progestérone /__/
Her2 /__/

Taille de tumeur : /__/__/, /__/ cm

Extension /__/ aucune ⓪ paroi tho ① peau ② paroi+peau ③ inflam ④ NP ⑨

Ganglions Nbre prélevés /__/__/ Nbre N+ /__/__/ loc :
…….

Metastases /__/ Oui ① Non ② NP ⑨ loc :
…….

Bilan : RxP TDM T TDM A TDM P Echo A Scinti OS Autre :
…….

STADE :

	pT	/__/__/	pN	/__/__/	M	/__/
Si pas de CHIR 1ère	T	/__/__/	N	/__/__/		

TRAITEMENT
(1ère intention)

CHIRURGIE Oui ❒ Non ❒ Refus ❒ NP ❒ date 1ère
/__/__/__/__/__/__/__/__/

Type conservatrice ❒ radicale ❒ NP ❒

Reprise conservatrice ❒ radicale ❒ NON ❒ NP ❒

Curage Non ❒ Oui ❒ date /__/__/__/__/__/__/__/__/

Lieux CHU ❒ CLCC ❒ CHG ❒ Clinique ❒

/_____/ /__/__/

CHIMIOTHERAPIE Oui ❒ Non ❒ Refus ❒ date début
/__/__/__/__/__/__/__/__/

Lieu CHU ❒ CLCC ❒ CHG ❒ Clinique❒

/_____/ /__/__/

RADIOTHERAPIE Oui ❒ Non ❒ /métas ❒ date début
/__/__/__/__/__/__/__/__/

Lieu CLCC ❒ Clinique ❒

/_____/ /__/__/

HORMONOTHERAPIE Non ❒ Oui ❒ Refus ❒ date début
/__/__/__/__/__/__/__/__/

TYPE : /_____/
Lieu CHU ❒ CLCC ❒ CHG ❒ Clinique❒

/_____/ /__/__/

AUTRE Non ❒ Oui ❒ : …….. date début
/__/__/__/__/__/__/__/__/

Lieu CHU ❒ CLCC ❒ CHG ❒ Clinique❒

/_____/ /__/__/

ETAT AUX DERNIERES NOUVELLES

DATE DES DERNIERES NOUVELLES /__/__/ /__/__/ 2 00/__/

ETAT /___/ Vivant ① Décédé ② NP ⑨

SOURCES

ETABLISSEMT/Service	MEDECIN	N° DOSSIER	CONSULTE LE :

Références

Cancer et environnement, Expertise collective INSERM, Octobre 2008. 2008. Ref Type: Report

Aarts MJ, Voogd AC, Duijm LE, Coebergh JW, Louwman WJ (2011) Socioeconomic inequalities in attending the mass screening for breast cancer in the south of the Netherlands--associations with stage at diagnosis and survival. *Breast Cancer Res Treat* **128**: 517-525

Afssaps. Traitement hormonal substitutif de la ménopause : Caractéristiques de l'utilisation en France, Effets sur la survenue de cancers du sein et d'évènements cardiovasculaires en France, Propositions d'études complémentaires. 2005. Ref Type: Report

Afssaps. *THM*, Communiqué de Presse du 12 Février 2008 . Conférence de presse. 2008. Ref Type: Newspaper

Albain KS, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Hershman DL (2009) Racial disparities in cancer survival among randomized clinical trials patients of the Southwest Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* **101**: 984-992

Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T, Henley J, Liff J, Thun MJ (2007) Cancer mortality in the United States by education level and race. *J Natl Cancer Inst* **99**:

Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P (2008) [Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend]. *Bull Cancer* **95**: 11-15

Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, Green J (2009) Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* **101**: 296-305

Ancelle-Park R, Nicolau J, Patty AC, and et les coordinateurs des centres de dépistage départementaux du cancer du sein. Programme de dépistage organisé du cancer du sein : tendance des indicateurs précoces. 21-1-2003.

Anttinen, J., Kautiainen, H., and Kuopio, T. Role of mammography screening as a predictor of survival in postmenopausal breast cancer patients. Br J Cancer 94[1]. 2006. 1916.

Arveux P CGGPMFSP (2000) Cancer du sein : étude prospective des filières diagnostiques et thérapeutiques dans cinq départements français. *Rapport INSERM (IC n°6)*

Bello AK, Peters J, Rigby J, Rahman AA, El NM (2008) Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**: 1316-1323

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Tretarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hedelin G, Launoy G, Le SN, Maynadie M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schvartz C, Bovet M, Cherie-Challine L, Esteve J, Remontet L, Velten M (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* **56**: 159-175

Ben-Shlomo Y, White I, McKeigue PM (1992) Prediction of general practice workload from census based social deprivation scores. *J Epidemiol Community Health* **46**: 532-536

Bentley R, Kavanagh AM, Subramanian SV, Turrell G (2008) Area disadvantage, individual socio-economic position, and premature cancer mortality in Australia 1998 to 2000: a multilevel analysis. *Cancer Causes Control* **19**: 183-193

Berz JP, Johnston K, Backus B, Doros G, Rose AJ, Pierre S, Battaglia TA (2009) The influence of black race on treatment and mortality for early-stage breast cancer. *Med Care* **47**: 986-992

Blais S, Dejardin O, Boutreux S, Launoy G (2006) Social determinants of access to reference care centres for patients with colorectal cancer--a multilevel analysis. *Eur J Cancer* **42**: 3041-3048

Borugian MJ, Spinelli JJ, Abanto Z, Xu CL, Wilkins R (2011) Breast cancer incidence and neighbourhood income. *Health Rep* **22**: 7-13

Braaten T, Weiderpass E, Lund E (2009) Socioeconomic differences in cancer survival: the Norwegian Women and Cancer Study. *BMC Public Health* **9**: 178

Bradley CJ, Given CW, Roberts C (2001) Disparities in cancer diagnosis and survival. *Cancer* **91**:

Bray F, McCarron P, Parkin DM (2004) The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* **6**: 229-239

Brenner, H. and Hakulinen, T. Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? J Clin Oncol 22[3]. 2004. 1901.

Brown SB, Hole DJ, Cooke TG (2007) Breast cancer incidence trends in deprived and affluent Scottish women. *Breast Cancer Res Treat* **103**: 233-238

Buiatti, E., Barchielli, A., Bartolacci, S., Federico, M., De Lisi, V., Bucchi, L., Ferretti, S., Paci, E., Segnan, N., and Tumino, R. The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. Eur J Cancer 39[12]. 2003.

Calman K DH (1995) *A policy framework for commisssioning cancer service: A report by the expert advisory group on cancer to the chief medical officers for england and wales . london: departement of health, ed*

Carlsen K, Hoybye MT, Dalton SO, Tjonneland A (2008) Social inequality and incidence of and survival from breast cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* **44**: 1996-2002

Carstairs V (1995) Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. *J Epidemiol Community Health* **49 Suppl 2**: S3-S8

Carstairs V, Morris R (1989a) Deprivation and mortality: an alternative to social class? *Community Med* **11**: 210-219

Carstairs V, Morris R (1989b) Deprivation: explaining differences in mortality between Scotland and England and Wales. *BMJ* **299**: 886-889

Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB, Holland JC, Silberfarb PM, Lee KW, Comis RL, Perry M, Cooper R, Maurer LH, . (1991) Socioeconomic status and cancer survival. *J Clin Oncol* **9**: 1500-1509

Chaix B, Chauvin P (2002) [The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **50**: 489-499

Chen CS, Liu TC, Lin HC, Lien YC (2008) Does high surgeon and hospital surgical volume raise the five-year survival rate for breast cancer? A population-based study. *Breast Cancer Res Treat* **110**: 349-356

Chia, K. S., Du, W. B., Sankaranarayanan, R., Sankila, R., Seow, A., and Lee, H. P. Population-based cancer survival in Singapore, 1968 to 1992: an overview. Int J Cancer 93[1]. 2001. 1901.

Chu QD, Smith MH, Williams M, Panu L, Johnson LW, Shi R, Li BD, Glass J (2009) Race/Ethnicity has no effect on outcome for breast cancer patients treated at an academic center with a public hospital. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**: 2157-2161

CIRC. Les causes du cancer en France. 2007. Ref Type: Report

Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, Goodman MT, Lynch CF, Schwartz SM, Chen VW, Bernstein L, Gomez SL, Graff JJ, Lin CC, Johnson NJ, Edwards BK (2009) Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* **20**: 417-435

Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA (1993) Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* **270**: 338-343

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* **360**: 187-195

Cottu PH, Cuvier C, Perret F, Gorins A, Espie M (2003) [Mass screening for breast cancer]. *Presse Med* **32**: 120-124

Cox D R (1972) Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* **34**: 187-220

Cross CK, Harris J, Recht A (2002) Race, socioeconomic status, and breast carcinoma in the U.S: what have we learned from clinical studies. *Cancer* **95**:

Cunningham R, Shaw C, Blakely T, Atkinson J, Sarfati D (2010) Ethnic and socioeconomic trends in breast cancer incidence in New Zealand. *BMC Cancer* **10**: 674

Dalton SO, During M, Ross L, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, Johansen C (2006) The relation between socioeconomic and demographic factors and tumour stage in women diagnosed with breast cancer in Denmark, 1983-1999. *Br J Cancer* **95**:

Dalton SO, Ross L, During M, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, Johansen C (2007) Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer--a nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983-1999. *Int J Cancer* **121**:

Dasgupta P, Baade PD, Aitken JF, Turrell G (2011) Multilevel determinants of breast cancer survival: association with geographic remoteness and area-level socioeconomic disadvantage. *Breast Cancer Res Treat*

De P, Neutel CI, Olivotto I, Morrison H (2010) Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst* **102**: 1489-1495

Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J, Boutreux S, De PG, Launoy G (2008) Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther*

Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, Maarouf N, Boutreux S, Launoy G (2005) Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France. *Br J Cancer* **92**: 1842-1845

Dejardin O, Remontet L, Bouvier AM, Danzon A, Tretarre B, Delafosse P, Molinie F, Maarouf N, Velten M, Sauleau EA, Bourdon-Raverdy N, Grosclaude P, Boutreux S, De PG, Launoy G (2006) Socioeconomic and geographic determinants of survival of patients with digestive cancer in France. *Br J Cancer* **95**: 944-949

Demissie K, Mills OF, Rhoads GG (1998) Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* **51**: 81-91

Desoubeaux N, Herbert C, Launoy G, Maurel J, Gignoux M (1997) Social environment and prognosis of colorectal cancer patients: a French population-based study. *Int J Cancer* **73**:

Downing A, Prakash K, Gilthorpe MS, Mikeljevic JS, Forman D (2007) Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer. *Br J Cancer* **96**:

Duport N, Ancelle-Park R (2006) Do socio-demographic factors influence mammography use of French women? Analysis of a French cross-sectional survey. *Eur J Cancer Prev* **15**:

Duran HJ, Bellon JM (2007) [Role of surgery in metastases from breast cancer]. *Cir Esp* **82**: 3-10

Eaker S, Halmin M, Bellocco R, Bergkvist L, Ahlgren J, Holmberg L, Lambe M (2009) Social differences in breast cancer survival in relation to patient management within a National Health Care System (Sweden). *Int J Cancer* **124**: 180-187

Eggleston KS, Coker AL, Williams M, Tortolero-Luna G, Martin JB, Tortolero SR (2006) Cervical cancer survival by socioeconomic status, race/ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001. *J Womens Health (Larchmt)* **15**: 941-951

Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT, Tseng JF, Shah SA (2009) Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection. *Ann Surg* **249**: 635-640

Eppsteiner RW, Csikesz NG, Simons JP, Tseng JF, Shah SA (2008) High volume and outcome after liver resection: surgeon or center? *J Gastrointest Surg* **12**: 1709-1716

Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thurlimann B, Bonnefoi H, Forbes JF, Paridaens RJ, Rabaglio M, Gelber RD, Colleoni M, Lang I, Smith IE, Coates AS, Goldhirsch A, Mouridsen HT (2012) Obesity and Risk of Recurrence or Death After Adjuvant Endocrine Therapy With Letrozole or Tamoxifen in the Breast International Group 1-98 Trial. *J Clin Oncol*

Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., and Boyle, P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 18[3]. 2007. Ref Type: Map

Fracheboud, J., Otto, S. J., van Dijck, J. A., Broeders, M. J., Verbeek, A. L., and de Koning, H. J. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. Br J Cancer 91[5]. 2004. 1931.

Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM (2010) State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* **46**: 2593-2604

Garvican L, Littlejohns P (1998) Comparison of prognostic and socio-economic factors in screen-detected and symptomatic cases of breast cancer. *Public Health* **112**:

Gentil-Brevet J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M, Bonnetain F, Arveux P (2008) The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. *Br J Cancer* **98**: 217-224

Gill, P. G., Farshid, G., Luke, C. G., and Roder, D. M. Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer. Breast 13[1]. 2004.

Gilligan MA, Neuner J, Zhang X, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB (2007) Relationship between number of breast cancer operations performed and 5-year survival after treatment for early-stage breast cancer. *Am J Public Health* **97**: 539-544

Gillis CR, Hole DJ (1996) Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ* **312**: 145-148

Grann V, Troxel AB, Zojwalla N, Hershman D, Glied SA, Jacobson JS (2006) Regional and racial disparities in breast cancer-specific mortality. *Soc Sci Med* **62**:

H Goldstein. Multilevel Statistical Models. Edward Arnold EDn.London. 1995. Ref Type: Serial (Book,Monograph)

Haas JS, Earle CC, Orav JE, Brawarsky P, Keohane M, Neville BA, Williams DR (2008) Racial segregation and disparities in breast cancer care and mortality. *Cancer* **113**: 2166-2172

Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ (2007) Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* **335**: 651

Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garratt AM, Packham JC (2010) Disease severity in ankylosing spondylitis: variation by region and local area deprivation. *J Rheumatol* **37**: 633-638

Herbert C, Lefevre H, Gignoux M, Launoy G (2002) [Influence of social and occupational class and area of residence on management and survival in patients with digestive tract cancer: a population study in the Calvados area (France)]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **50**:

Hospices Civils de Lyon, InVS INCan Francim Inserm. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. 2011. Ref Type: Report

Hox J. Applied multilevel analysis. TT-Publikaties (ed).Amsterdam. 1995. Ref Type: Serial (Book,Monograph)

Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D, Willett WC (1994) Dual effect of parity on breast cancer risk. *Eur J Cancer* **30A**: 969-973

Immonen-Raiha, P., Kauhava, L., Parvinen, I., Holli, K., Kronqvist, P., Pylkkanen, L., Helenius, H., Kaljonen, A., Rasanen, O., and Klemi, P. J. Mammographic screening reduces risk of breast carcinoma recurrence. Cancer 103[3]. 2005. 1901.

INVS FRANCIM INC Hôpitaux de Lyon and CépiDC. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. 21-2-2008.

Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, Schutte B, Blijham GH (1999) Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* **50**: 267-275

Jarman B (1983) Identification of underprivileged areas. *Br Med J (Clin Res Ed)* **286**: 1705-1709

Jarman B, Townsend P, Carstairs V (1991) Deprivation indices. *BMJ* **303**: 523

Joensuu, H., Lehtimaki, T., Holli, K., Elomaa, L., Turpeenniemi-Hujanen, T., Kataja, V., Anttila, A., Lundin, M., Isola, J., and Lundin, J. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. Jama 292[9]. 2004. 1901.

Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC (2009) Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health* **9**: 36

Junod B, Zahl PH, Kaplan RM, Olsen J, Greenland S (2011) An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer* **11**: 401

Kaffashian F, Godward S, Davies T, Solomon L, McCann J, Duffy SW (2003) Socioeconomic effects on breast cancer survival: proportion attributable to stage and morphology. *Br J Cancer* **89**:

Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB (2006) Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* **81**: 1290-1302

Kingsmore D, Hole D, Gillis C (2004) Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* **90**: 1920-1925

Kingsmore D, Ssemwogerere A, Hole D, Gillis C (2003) Specialisation and breast cancer survival in the screening era. *Br J Cancer* **88**: 1708-1712

Kinne DW (1994) Management of the contralateral breast. *Ann Surg Oncol* **1**: 454-455

Klemi, P. J., Parvinen, I., Pylkkanen, L., Kauhava, L., Immonen-Raiha, P., Rasanen, O., and Helenius, H. Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. Breast 12[5]. 2003.

Krieger N, Chen JT, Waterman PD, Rehkopf DH, Yin R, Coull BA (2006) Race/ethnicity and changing US socioeconomic gradients in breast cancer incidence: California and Massachusetts, 1978-2002 (United States). *Cancer Causes Control* **17**:

Kroman, N., Wohlfahrt, J., Andersen, K. W., Mouridsen, H. T., Westergaard, T., and Melbye, M. Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. Br J Cancer 78[11]. 1998. Ref Type: Map

Kunst AE, Groenhof F, Mackenbach JP, Health EW (1998) Occupational class and cause specific mortality in middle aged men in 11 European countries: comparison of population based studies. EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *BMJ* **316**: 1636-1642

Kunst AE, Mackenbach JP (1994b) The size of mortality differences associated with educational level in nine industrialized countries. *Am J Public Health* **84**: 932-937

Kunst AE, Mackenbach JP (1994a) International variation in the size of mortality differences associated with occupational status. *Int J Epidemiol* **23**: 742-750

Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P, Tejler G, Lambe M (2005) Socio-economic factors and breast cancer survival--a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes Control* **16**:

Larsen SB, Olsen A, Lynch J, Christensen J, Overvad K, Tjonneland A, Johansen C, Dalton SO (2011) Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women: a prospective cohort study, Denmark, 1993-2006. *Cancer Epidemiol* **35**: 438-441

Launoy G, Le C, X, Gignoux M, Pottier D, Dugleux G (1992) Influence of rural environment on diagnosis, treatment, and prognosis of colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health* **46**: 365-367

Lehto, U. S., Ojanen, M., Dyba, T., Aromaa, A., and Kellokumpu-Lehtinen, P. Baseline psychosocial predictors of survival in localised breast cancer. Br J Cancer 94[9]. 2006. 1908. Ref Type: Map

Leyland AH (2005) Socioeconomic gradients in the prevalence of cardiovascular disease in Scotland: the roles of composition and context. *J Epidemiol Community Health* **59**: 799-803

Lubrano J, Roman H, Tarrab S, Resch B, Marpeau L, Scotte M (2008) Liver resection for breast cancer metastasis: Does it improve survival? *Surg Today* **38**: 293-299

Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, Tindle HA, Tong E, Rohan TE (2011) Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* **342**: d1016

Lyratzopoulos G, Heller RF, Hanily M, Lewis PS (2007) Deprivation status and mid-term change in blood pressure, total cholesterol and smoking status in middle life: a cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **14**: 844-850

Macleod U, Ross S, Gillis C, McConnachie A, Twelves C, Watt GC (2000) Socio-economic deprivation and stage of disease at presentation in women with breast cancer. *Ann Oncol* **11**:

Madelaine J, Guizard AV, Lefevre H, Lecarpentier MM, Launoy G (2002) [Diagnosis, treatment, and prognosis of lung cancer in the Manche (France) (1997-1999) according to patients socioeconomic characteristics]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **50**: 383-392

Malkin D (1994) p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta* **1198**: 197-213

Mallol, N., Desandes, E., Lesur-Schwander, A., and Guillemin, F. Disease-specific and event-free survival in breast cancer patients: a hospital-based study between 1990 and 2001. Rev Epidemiol Sante Publique 54[4]. 2006.

McCann, J., Stockton, D., and Day, N. Breast cancer in East Anglia: the impact of the breast screening programme on stage at diagnosis. J Med Screen 5[1]. 1998.

McCormack VA, Dos SS, I (2006) Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**: 1159-1169

McPherson, C. P., Swenson, K. K., Jolitz, G., and Murray, C. L. Survival of women ages 40-49 years with breast carcinoma according to method of detection. Cancer 79[10]. 1997. 1915.

Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, Kerbrat P, Fevotte J, Guenel P (2012) Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer*

Menvielle G, Leclerc A, Chastang JF, Melchior M, Luce D (2007) Changes in socioeconomic inequalities in cancer mortality rates among French men between 1968 and 1996. *Am J Public Health* **97**:

Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang JF, Leclerc A (2005) Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control* **16**:

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, . (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* **266**: 66-71

Mindermann T (2005) Tumor recurrence and survival following gamma knife surgery for brain metastases. *J Neurosurg* **102 Suppl**: 287-288

Mitchell KJ, Fritschi L, Reid A, McEvoy SP, Ingram DM, Jamrozik K, Clayforth C, Byrne MJ (2006b) Rural-urban differences in the presentation, management and survival of breast cancer in Western Australia. *Breast*. 2006 Dec;15(6):769-76. Epub 2006 Jun 9

Morris GJ (2009) Breastfeeding, parity, and reduction of breast cancer risk. *Breast J* **15**: 562-563

Morris R, Carstairs V (1991) Which deprivation? A comparison of selected deprivation indexes. *J Public Health Med* **13**: 318-326

Nystrom, L., Andersson, I., Bjurstam, N., Frisell, J., Nordenskjold, B., and Rutqvist, L. E. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 359[9310]. 2002. 1916.

Packard CJ, Bezlyak V, McLean JS, Batty GD, Ford I, Burns H, Cavanagh J, Deans KA, Henderson M, McGinty A, Millar K, Sattar N, Shiels PG, Velupillai YN, Tannahill C (2011) Early life socioeconomic adversity is associated in adult life with chronic inflammation, carotid atherosclerosis, poorer lung function and decreased cognitive performance: a cross-sectional, population-based study. *BMC Public Health* **11**: 42

Parkin DM (2001) Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* **2**: 533-543

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**:

Pasarin MI, Borrell C, Brugal MT, az-Quijano E (2004) Weighing social and economic determinants related to inequalities in mortality. *J Urban Health* **81**: 349-362

Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G (2010) Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: a multilevel analysis in Calvados, France. *Cancer Epidemiol* **34**: 309-315

Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, Lang T, Launoy G (2012) Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* **66**: 982-989

Pottier D, Launoy G, Le C, X, Dugleux G, Gignoux M (1989) [Importance of the definition of urban zones in the study of cancer risk factors]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **37**: 391-395

Prehn AW, West DW (1998) Evaluating local differences in breast cancer incidence rates: a census-based methodology (United States). *Cancer Causes Control* **9**: 511-517

Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E (2009) An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer* **45**: 3166-3171

Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D (2007) Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* **335**: 1134

Remontet L, Buemi A Velten M Jougla E Esteve J. and Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), l'Institut de veille sanitaire et de l'INSERM. Paris. Actes. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 99-105. 2003. Ref Type: Report

Remontet, L., Esteve, J., Bouvier, A. M., Grosclaude, P., Launoy, G., Menegoz, F., Exbrayat, C., Tretare, B., Carli, P. M., Guizard, A. V., Troussard, X., Bercelli, P., Colonna, M., Halna, J. M., Hedelin, G., Mace-Lesec'h, J., Peng, J., Buemi, A., Velten, M., Jougla, E., Arveux, P., Le Bodic, L., Michel, E., Sauvage, M., Schvartz, C., and Faivre, J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 51[1 Pt 1]. 2003.

Renard F, Vankrunkelsven P, Van EL, Henau K, Boniol M, Autier P (2010) Decline in breast cancer incidence in the Flemish region of Belgium after a decline in hormonal replacement therapy. *Ann Oncol* **21**: 2356-2360

Robbins AS, Brescianini S, Kelsey JL (1997) Regional differences in known risk factors and the higher incidence of breast cancer in San Francisco. *J Natl Cancer Inst* **89**: 960-965

Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, Hampton JM, McElroy JA, Newcomb PA, Remington PL (2004) Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology* **15**: 442-450

Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C (1995) Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* **345**: 1265-1270

Sant, M., Aareleid, T., Berrino, F., Bielska Lasota, M., Carli, P. M., Faivre, J., Grosclaude, P., Hedelin, G., Matsuda, T., Moller, H., Moller, T., Verdecchia, A., Capocaccia, R., Gatta, G., Micheli, A., Santaquilani, M., Roazzi, P., and Lisi, D. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. Ann Oncol 14 Suppl 5. 2003a.

Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, Colonna M, Crosignani P, Danzon A, Federico M, Gafa L, Grosclaude P, Hedelin G, Mace-Lesech J, Garcia CM, Moller H, Paci E, Raverdy N, Tretarre B, Williams EM (2004) Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* **100**: 715-722

Sant, M., Allemani, C., Capocaccia, R., Hakulinen, T., Aareleid, T., Coebergh, J. W., Coleman, M. P., Grosclaude, P., Martinez, C., Bell, J., Youngson, J., and Berrino, F. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. Int J Cancer 106[3]. 2003b. 1901b.

Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, Verdecchia A, Faivre J, Hakulinen T, Coebergh JW, Martinez-Garcia C, Forman D, Zappone A (2001) Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer* **37**: 1659-1667

Seguret F, Daures JP, Guizard AV, Mathieu-Daude H, Bonifacj JC, Cherifcheik J, Lamarque JL (1995) Herault breast screening programme: results after 30 months of a mobile French schedule. *Eur J Cancer Prev* **4**: 299-305

Shack L, Jordan C, Thomson CS, Mak V, Moller H (2008) Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer* **8**: 271

Shack LG, Rachet B, Brewster DH, Coleman MP (2007) Socioeconomic inequalities in cancer survival in Scotland 1986-2000. *Br J Cancer* **97**:

Sobin LH and Wittekind C (eds). International Union Against Cancer (UICC) : TNM Classification of Malignant Tumors, 5th edition. New York, NY : Wiley-Liss. 1997. Ref Type: Report

Spadea T, D'Errico A, Demaria M, Faggiano F, Pasian S, Zanetti R, Rosso S, Vicari P, Costa G (2009) Educational inequalities in cancer incidence in Turin, Italy. *Eur J Cancer Prev* **18**: 169-178

Spyckerelle Y, Kuntz C, Giordanella JP, ncelle-Park R (2002) [Mammography use among women aged 35 to 75 years]. *Bull Cancer* **89**: 957-962

Stefoski MJ, Haward RA, Johnston C, Sainsbury R, Forman D (2003) Surgeon workload and survival from breast cancer. *Br J Cancer* **89**: 487-491

Strand BH, Kunst A, Huisman M, Menvielle G, Glickman M, Bopp M, Borell C, Borgan JK, Costa G, Deboosere P, Regidor E, Valkonen T, Mackenbach JP (2007) The reversed social gradient: higher breast cancer mortality in the higher educated compared to lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *Eur J Cancer* **43**: 1200-1207

Swaminathan R, Selvakumaran R, Vinodha J, Ferlay J, Sauvaget C, Esmy PO, Shanta V, Sankaranarayanan R (2009) Education and cancer incidence in a rural population in south India. *Cancer Epidemiol* **33**: 89-93

Tabar, L., Yen, M. F., Vitak, B., Chen, H. H., Smith, R. A., and Duffy, S. W. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. Lancet 361[9367]. 2003. 1926.

Taylor A, Cheng KK (2003) Social deprivation and breast cancer. *J Public Health Med* **25**:

Townsend P. (1987) Deprivation. *J Soc Pol* **16**: 125-146

Townsend P, Simpson D, Tibbs N (1985) Inequalities in health in the city of Bristol: a preliminary review of statistical evidence. *Int J Health Serv* **15**: 637-663

Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Pukkala E, Lynch CF, Pee D, Smith SA, Van't Veer MB, Joensuu T, Storm H, Stovall M, Boice JD, Jr., Gilbert E, Gail MH (2005) Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* **97**: 1428-1437

Tretarre B, Guizard AV, Fontaine D, les membres du réseau Francim, le CépiDc-Inserm (2004) Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. *BEH* **n°44**:

Vallancien G. *L'évaluation de la sécurité, de la qualité et de la continuité des soins chirurgicaux dans les petits hôpitaux publics en France* . 2006. Ref Type: Report

von Euler-Chelpin M (2011) Breast cancer incidence and use of hormone therapy in Denmark 1978-2007. *Cancer Causes Control* **22**: 181-187

WCRF/AICR. Food Nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2007. Ref Type: Report

Wild S, Macleod F, McKnight J, Watt G, Mackenzie C, Ford I, McConnachie A, Lindsay RS (2008) Impact of deprivation on cardiovascular risk factors in people with diabetes: an observational study. *Diabet Med* **25**: 194-199

Woods LM, Rachet B, Coleman MP (2005) Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. *Br J Cancer* **92**:

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* **378**: 789-792

Yang R, Cheung MC, Franceschi D, Hurley J, Huang Y, Livingstone AS, Koniaris LG (2009) African-American and low-socioeconomic status patients have a worse prognosis for invasive ductal and lobular breast carcinoma: do screening criteria need to change? *J Am Coll Surg* **208**: 853-868

Yavas O, Hayran M, Ozisik Y (2007) Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis. *Tumori* **93**: 580-586

Yin D, Morris C, Allen M, Cress R, Bates J, Liu L (2010) Does socioeconomic disparity in cancer incidence vary across racial/ethnic groups? *Cancer Causes Control* **21**: 1721-1730

Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, Okumura S, Sato Y, Nakagawa K (2007) Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*