

# Impact de l'âge dans le cancer du sein : du diagnostic à la qualité de vie des patientes

Pegdwende Olivia Dialla Kientega Dialla

▶ **To cite this version:**

Pegdwende Olivia Dialla Kientega Dialla. Impact de l'âge dans le cancer du sein : du diagnostic à la qualité de vie des patientes. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2014. Français. NNT : 2014DIJOMU03 . tel-01555616

**HAL Id: tel-01555616**

**https://theses.hal.science/tel-01555616**

Submitted on 4 Jul 2017

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

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

**UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**École Doctorale « Environnements – Santé » N°554**

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Université de Bourgogne**

**Discipline : Épidémiologie et Santé Publique**

Présentée et soutenue publiquement par
**Pegdwende Olivia DIALLA épouse KIENTEGA**
Le 22 Octobre 2014

# Impact de l'âge dans le cancer du sein: du diagnostic à la qualité de vie des patientes

**Directeur de thèse**
**Monsieur le Docteur Patrick ARVEUX**

**Co-encadrant de thèse**
**Madame Tienhan Sandrine Myriam DABAKUYO-YONLI**

**JURY :**

| | |
|---|---|
| **Professeur Francis GUILLEMIN** : PU-PH, Université de Lorraine<br>**Professeur Pierre SOUBEYRAN** : PU-PH, Institut Bergonié de Bordeaux | **Rapporteurs** |
| **Professeur Christine BINQUET** : PU-PH, Université de Bourgogne<br>**Professeur Damien JOLLY** : PU-PH, Université de Reims<br>**Docteur Valérie QUIPOURT** : MD, PhD, CHU de Dijon | **Examinateurs** |
| **Docteur T Sandrine DABAKUYO-YONLI** : PhD, Université de Bourgogne | **Co-encadrant** |

*Je dédie ce travail*

*À mes très chers parents,*

*À mes sœurs,*

*À mon époux,*

*À tous ceux qui me sont chers,*

*Pour leur amour et leur soutien inconditionnels*

# *REMERCIEMENTS*

*Mes remerciements vont :*

*Au Professeur Francis GUILLEMIN de l'Université de Lorraine à Nancy et au Professeur Pierre SOUBEYRAN de l'Institut Bergonié à Bordeaux pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs auprès de l'Université de Bourgogne.*

*Au Professeur Christine BINQUET de l'Université de Bourgogne et au Professeur Damien JOLLY de l'Université de Reims pour avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.*

*Au Docteur Valérie QUIPOURT, pour sa disponibilité, sa contribution à la réussite de ce travail et pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Qu'elle soit chaleureusement remerciée.*

*À mon directeur de thèse le Docteur Patrick ARVEUX, pour m'avoir accueillie dans son équipe de recherche, pour sa disponibilité, sa confiance et ses encouragements constants. Q'il trouve ici, le témoignage de mes remerciements les plus sincères.*

*À ma co-encadrante de thèse le Docteur Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI, pour m'avoir guidée dans la voie de la recherche en épidémiologie, pour sa disponibilité, sa patience, son encadrement, sa rigueur scientifique et ses précieux conseils. Qu'elle trouve ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*À mon comité de suivi de thèse, le Professeur Catherine QUANTIN et Monsieur Philippe AMIEL pour avoir accepté de suivre l'es avancées de ce travail.*

*À l'équipe responsable de la base de données du registre spécialisé des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de Côte d'Or, Madame Marie-Laure POILLOT et Monsieur Ludovic BOUZIGUES pour leur disponibilité.*

*À Madame Samiratou OUEDRAOGO pour son amitié et son soutien moral au quotidien.*

*À Monsieur Philip BASTABLE pour sa disponibilité et pour avoir consacré du temps à la lecture des articles issus des travaux de cette thèse.*

*À l'ensemble de l'équipe du Département d'Information Médicale du CGFL, pour m'avoir intégrée à l'équipe et pour les bons moments passés.*

*À toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*Au Centre Georges François Leclerc et à la Fondation de France pour leur soutien financier*

**RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS**

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance, les cancers du sein chez les sujets âgés augmentent et représentent en France un problème sanitaire majeur.

De nombreuses études ont montré que les sujets âgés constituent un groupe hétérogène avec des caractéristiques qui nécessitent une prise en charge médicale individualisée par rapport aux sujets plus jeunes atteints de cancer du sein. En effet, de nombreux facteurs comme la présence de comorbidités, la perte d'indépendance et les changements physiologiques dus à l'âge, expliqueraient l'hétérogénéité dans la prise en charge médicale. Par ailleurs les femmes âgées atteintes de cancer du sein sont sous traitées par rapport aux plus jeunes avec des procédures de traitements qui ne sont pas en concordance avec les recommandations en vigueur. De ce fait ces femmes ne bénéficient pas des avancées thérapeutiques les plus récentes, ce qui pourrait impacter négativement leur survie.

Si de nombreuses publications suggèrent également l'existence de fortes inégalités socio-économiques et géographiques dans le stade de découverte de la maladie et la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein, l'effet différentiel de ces facteurs en fonction de l'âge est cependant largement méconnu en France.

Les objectifs de ce travail de thèse s'articulent en trois volets qui ont fait l'objet chacun d'une étude mise en place à partir des données du registre des cancers du sein et des cancers gynécologiques de Côte d'Or, seul registre spécialisé dans cette pathologie en France :

***Volet 1 :*** Identifier l'impact différentiel des déterminants socio-économiques et géographiques du stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge

***Volet 2 :*** Décrire la prise en charge et la survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'âge

***Volet 3 :*** Identifier les déterminants de la qualité de vie, en fonction de l'âge chez des survivantes à 5 ans du cancer du sein.

Les résultats des travaux réalisés ont montré que les femmes âgées de 50-74 ans et qui vivaient dans des zones économiquement défavorisées étaient diagnostiquées à des stades avancés pour leur cancer du sein.

Les résultats ont également permis de retrouver une biologie tumorale plus favorable (récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs) chez les femmes les plus âgées (plus de 74 ans), ainsi qu'une diminution du traitement par chirurgie conservatrice suivie d'un traitement adjuvant et une augmentation de la proportion de femmes ne recevant aucun traitement. La

survie était également moins bonne chez les femmes plus âgées qui avaient souvent des comorbidités.

Enfin cinq ans après le diagnostic du cancer du sein, il n'a pas été retrouvé d'association entre la gravité de la maladie et la qualité de vie pour les femmes atteintes d'un cancer du sein. De plus, chez les femmes âgées, seuls les comorbidités et le score de précarité EPICES impactaient la qualité de vie.

En conclusion, nos travaux ont montré d'une façon générale, l'importance de l'impact de l'âge dans le diagnostic, le traitement, la survie et la qualité de vie dans le cancer du sein. Afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patientes âgées, une approche pluridisciplinaire de la stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique est nécessaire. Dans ce contexte, l'évaluation oncogériatrique présente un intérêt et serait d'une importance capitale car elle permet une prise en charge individualisée de la patiente âgée atteinte d'un cancer du sein, en tenant compte de nombreux facteurs, tels que l'espérance de vie, les comorbidités, les fonctions cognitives et l'environnement social.

**Mots clés :** cancer du sein ; âge ; stade de diagnostic ; traitements ; survie ; qualité de vie ; inégalités socio-économiques

**ABSTRACT AND KEYWORDS**

With the aging population and the increase in life expectancy, breast cancer in elderly people is increasing and this now constitutes a major public health concern in France.
Numerous studies have shown that the elderly are a heterogeneous group with characteristics that require individualized medical care management, which is different from that in younger patients with breast cancer. Indeed, many factors, such as comorbidities, loss of independence and physiological changes due to age, explain the specific medical care. Moreover, older women with breast cancer are undertreated in comparison with the youngest, and treatment procedures do not always comply with guidelines. Therefore, these women do not benefit from the latest treatment advances, which results in a considerable decrease in specific survival.

Although several reports also suggest strong socio-economic and geographic inequalities in the disease stage at diagnosis and in quality of life in breast cancer patients, the effects of these factors according to age are largely unknown in France. This study is organized in three parts and each part was conducted using data from the breast and gynaecological cancer registry of Côte d'Or database:
-Part 1: determine the impact of socio-economic and geographic disparities on disease stage in breast cancer patients according to age
-Part 2: describe treatments and relative survival factors in breast cancer patients according to age.
-Part 3: identify age-related socioeconomic and clinical determinants of quality of life among breast cancer survivors five years after the diagnosis

The results showed that living in a deprived area was linked to advanced-stage breast cancer at diagnosis only in women aged 50-74 years old. The results also found a more favourable tumour biology (hormone receptor positive and Her2 negative) among older women (>74 years). The use of breast conserving surgery plus adjuvant therapy decreased in older women (>74 years old) while the proportions of women without treatment and with adjuvant hormone therapy alone increased with age. Furthermore, survival was poor in elderly women who often had comorbid conditions.

Finally, the results showed that, five years after breast cancer diagnosis, the severity of the disease no longer influenced quality of life. In addition, in older women, only comorbidities and a low socio-economic status decreased quality of life scores.

In conclusion, our studies have shown the impact of age on the diagnosis, treatment, survival and quality of life in breast cancer. To improve survival and quality of life in elderly patients, a multidisciplinary approach for diagnosis and treatment is required. In this context, a comprehensive geriatric assessment, which takes into account many factors, such as life expectancy, comorbidities, cognitive function and social environment, is a major step in breast cancer management as it can lead to individualized care for elderly patients with breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; age; stage at diagnosis; treatment; survival; quality of life; socio-economic inequalities

## TABLE DES MATIÈRES

**TRAVAUX, PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DE LA THESE ..... 10**
**LISTE DES TABLEAUX ..... 14**
**LISTE DES FIGURES ..... 15**
**LISTE DES ANNEXES ..... 16**
**ABRÉVIATIONS ..... 17**
**I. INTRODUCTION ..... 18**
I.1 Contexte ..... 18
I.2. L'épidémiologie du cancer du sein en France ..... 20
I.3. Les facteurs de risque du cancer du sein ..... 21
I.3.1. Les facteurs personnels ..... 21
I.3.2. Les facteurs environnementaux ..... 23
I.4. Le dépistage du cancer du sein ..... 25
I.5. La prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du sein chez le sujet âgé 26
I.5.1. La prise en charge diagnostique ..... 26
I.5.2. La prise en charge thérapeutique ..... 27
I.5.2.1. L'évaluation gériatrique ..... 27
I.5.2.2. La chirurgie ..... 28
I.5.2.3. La radiothérapie ..... 29
I.5.2.4. Les traitements médicamenteux ..... 29
I.5.2.5. Les recommandations pour la prise en charge du cancer du sein chez le sujet âgé ..... 30
**II. MÉTHODOLOGIE DE LA THÈSE ..... 31**
II.1. Données utilisées: Registre des cancers du sein et des cancers gynécologiques de Côte d'Or ..... 31
II.2. Techniques d'analyse et d'évaluation ..... 31
II.2.1. Les analyses de survie ..... 31
II.2.1.1. La survie brute ..... 32
II.2.1.2. La survie nette (survie relative) ..... 33
II.2.2. Évaluation de la qualité de vie relative à la santé ..... 34
II.2.2.1. La qualité de vie et le cancer du sein ..... 35
II.2.2.2. Techniques d'analyse des données de qualité de vie et gestion de données manquantes ..... 37

II.2.3. Évaluation des déterminants socio-économiques et géographiques ..... 40
**III. TRAVAUX RÉALISÉS ..... 43**
III.1. Objectifs ..... 43
III.2. Les inégalités socio-économiques et géographiques dans le stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge ..... 45
III.2.1. Contexte ..... 45
III.2.2. Article ..... 46
III.2.3. Conclusions ..... 71
III.3. Dans le cancer du sein, les traitements et le pronostic sont-ils les mêmes quelque soit l'âge du patient ? Une étude réalisée sur une base de population au cours de la période de 1998 à 2009 ..... 72
III.3.1. Contexte ..... 72
III.3.2. Article ..... 73
III.3.3. Conclusions ..... 83
III.4. Les déterminants socio-économiques et cliniques de la qualité de vie des survivantes à long terme d'un cancer du sein en fonction de l'âge ..... 84
III.4.1. Contexte ..... 84
III.4.2. Article ..... 85
III.4.3. Conclusions ..... 123
**IV. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES ..... 124**
**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..... 130**
**ANNEXES ..... 149**

## TRAVAUX, PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DE LA THESE

### Publications

### Articles publiés :

**-P Olivia DIALLA**, Tienhan Sandrine DABAKUYO, Sophie MARILIER, Julie GENTIL, Patrick ROIGNOT, Ariane DARUT-JOUVE, Marie-Laure POILLOT, Valérie QUIPOURT, Patrick ARVEUX. Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. *BMC Cancer* 2012 Oct 15; 12 : 472-481.

**P Olivia DIALLA**, Valérie QUIPOURT, Julie GENTIL, Sophie MARILIER, Marie-Laure POILLOT, Patrick ROIGNOT, Thierry ALTWEGG, Ariane DARUT-JOUVE, Sévérine GUIU, Patrick ARVEUX, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. In breast cancer, are treatments and prognosis the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. *Geriatr Gerontol Int* 2014 Aug 11. doi: 10.1111/ggi.12327.

### Articles soumis:

**- Olivia DIALLA,** Patrick ARVEUX, Samiratou OUEDRAOGO, Carole PORNET, Aurélie BERTAUT, Patrick ROIGNOT, Philippe JANORAY, Marie-Laure POILLOT, Valérie QUIPOURT, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. Soumis à *European Journal of Public Health*.

- **Pegdwende Olivia DIALLA**, Wai-On CHU, Patrick Roignot, Marie-Christine Bone-Lepinoy, Marie-Laure Poillot, Charles Coutant, Patrick Arveux, Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli. Impact of age-related socio-economic and clinical determinant of quality of life among long-term breast cancer survivors. Soumis à *Journal of American Geriatrics Society*.

**Articles en collaboration:**

-Maryline Blanc, **Olivia Dialla**, Patrick Manckoundia, Patrick Arveux, Sandrine Dabakuyo, Valérie Quipourt. Influence of the geriatric oncology consultation on the final therapeutic decision in elderly subjects with cancer: Analysis of 191 patients. *The journal of nutrition, health & aging* 2014; 18(1): 76-82.

-Tienhan Sandrine DABAKUYO*, **Olivia DIALLA***, Julie GENTIL, Marie-Laure POILLOT, Patrick ROIGNOT, Jean CUISENIER, Patrick ARVEUX. Breast cancer in men in Cote d'Or (France): epidemiological characteristics, treatments and prognostic factors. *Eur J Cancer Care*, 2012 Nov; 21(6):809-816.

*Contributed equally

S. Ouédraogo, T.S. Dabakuyo-Yonli, A. Roussot, **O. Dialla**, C. Pornet, M-L. Poillot, P. Soler-Michel, N. Sarlin, P. Lunaud, P. Desmidt, E. Paré, C. Mathis, R. Rymzhanova, J. Kuntz-Huon, C. Exbrayat, A. Bataillard, V. Régnier, J. Kalecinski, C. Quantin, A. Dumas, J. Gentil, P. Amiel, F. Chauvin, V. Dancourt, P. Arveux. Breast cancer screening in thirteen French Departments. *Bull cancer* (*In press*).

Wai-on CHU, **Olivia DIALLA**, Patrick ARVEUX, Patrick ROIGNOT, Marie-Christine BONE-LEPINOY, Marie-Laure POILLOT, Charles COUTANT, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. Determinants of quality of life among long-term breast cancer patients five years after diagnosis. Soumis à *Journal of Cancer Survivorship*.

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. Soumis à *Eur J Cancer Care*.

**Communications**

**Présentations orales:**

- **P Olivia DIALLA**, Tienhan Sandrine DABAKUYO, Sophie MARILIER, Julie GENTIL, Patrick ROIGNOT, Ariane DARUT-JOUVE, Marie-Laure. POILLOT, Valérie QUIPOURT, Patrick ARVEUX. Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. XXXVII ème Congrès du GRELL (Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de Langue Latine), du 16 au 18 Mai 2012 à Porto (Portugal).

- **P Olivia DIALLA**, Valérie QUIPOURT, Julie GENTIL, Sophie MARILIER, Marie-Laure POILLOT, Patrick ROIGNOT, Thierry ALTWEGG, Ariane DARUT-JOUVE, Sévérine GUIU, Patrick ARVEUX, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. In breast cancer, are treatments and prognosis the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. VII ème Forum du Cancéropôle Grand Est, 25 et 26 Novembre 2013, à Strasbourg (France).

- Wai-on CHU, **Olivia DIALLA**, Patrick ARVEUX, Patrick ROIGNOT, Marie-Christine BONE-LEPINOY, Marie-Laure POILLOT, Charles COUTANT, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. Determinants of quality of life among long-term breast cancer patients five years after diagnosis. XXXIX ème Congrès du GRELL (Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de Langue Latine), du 28 au 30 Mai 2014 à Genève (Suisse).

**Présentations affichées:**

- **P Olivia DIALLA**, Tienhan Sandrine DABAKUYO, Sophie MARILIER, Julie GENTIL, Patrick ROIGNOT, Ariane DARUT-JOUVE, Marie-Laure. POILLOT, Valérie QUIPOURT, Patrick ARVEUX. Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. XXIII ème Forum des Jeunes Chercheurs les 6 et 7 Septembre 2012 à Besançon (France).

- **P Olivia DIALLA**, Valérie QUIPOURT, Julie GENTIL, Sophie MARILIER, Marie-Laure POILLOT, Patrick ROIGNOT, Thierry ALTWEGG, Ariane DARUT-JOUVE, Sévérine GUIU, Patrick ARVEUX, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. In breast cancer, are treatments and prognosis the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. XXXVIII ème Congrès du GRELL, du 8 au 10 Mai 2013 à Syracuse (Italie).

- **Olivia DIALLA,** Patrick ARVEUX, Samiratou OUEDRAOGO, Carole PORNET, Aurélie BERTAUT, Patrick ROIGNOT, Philippe JANORAY, Marie-Laure POILLOT, Valérie QUIPOURT, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. XXXIX ème Congrès du GRELL, du 28 au 30 Mai 2014, à Genève (Suisse)

- Wai-on CHU, **Olivia DIALLA**, Patrick ARVEUX, Patrick ROIGNOT, Marie-Christine BONE-LEPINOY, Marie-Laure POILLOT, Charles COUTANT, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI. Determinants of quality of life among long-term breast cancer patients five years after diagnosis. 21 ème Conférence de l'ISOQOL du 15 au 18 Octobre 2014 à Berlin (Allemagne).

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Mécanismes de données manquantes

**Tableau 2 :** Méthodes d'imputations en fonction de la caractéristique des données

## LISTE DES FIGURES

**Figure :** Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France métropolitaine chez la femme en 2012, selon l'âge

## LISTE DES ANNEXES

**Annexe 1 :** Index de comorbidités de Charlson

**Annexe 2 :** Questionnaire EORTC QLQ-C30

**Annexe 3 :** Questionnaire EORTC QLQ-BR23

**Annexe 4 :** Questionnaire SF12

**Annexe 5 :** Questionnaire pour le calcul du score EPICES

**Annexe 6 :** Questionnaire de Sarason (Soutien social perçu) QSS6

## ABRÉVIATIONS

**ADL:** Activities of Daily Living

**AJCC :** American Joint committee on Cancer

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**BRCA:** Breast cancer Antigen

**CIRS-G:** Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric

**CGA:** Comprehensive Geriatric Assessment

**CNR:** Comité National des Registres

**DGS:** Direction Générale de la Santé

**EORTC :** European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**EPICES:** Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé

**FACT:** Functional Assessment of Cancer Therapy

**FDA:** Food and Drug Administration

**FEDI:** French European Deprivation Index

**IADL:** Instrumental Activities of Daily Living

**IMC:** Indice de Masse Corporelle

**INCA:** Institut National du Cancer

**INSEE:** Institut national de la statistique et des etudes économiques

**InVS :** Institut national de Veille Sanitaire

**IRIS :** Ilots regroupés pour l'information statistique

**NHP :** Nottingham Health Profile

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

**OR :** Odds Ratio

**PACE :** Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly

**RCP :** Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RR :** Risque relatif

**RSR:** Relative survival rates

**SBR :** Scarff, Bloom and Richardson

**SIOG :** Société Internationale d'Onco-Gériatrie

**TNM :** Tumor Nodes Metastasis

**UCOG :** Unités de Coordination en OncoGériatrie

# I. INTRODUCTION

## I.1 Contexte

Le cancer du sein constitue de nos jours un problème sanitaire majeur. Chez la femme, il constitue l'affection tumorale la plus fréquente et la première cause de décès par cancer [1–4].

En Europe, les taux élevés d'incidence ont été répertoriés dans les pays d'Europe de l'Ouest, notamment en Belgique (147 pour 100000 personnes années), en France (137 pour 100000 personnes années), au Pays-Bas (131 pour 100000 personnes années) et dans les pays d'Europe du Nord, particulièrement en Grande Bretagne (129 pour 100000 personnes années) [5]. Par contre, dans les pays d'Europe de l'Est, les taux d'incidence du cancer du sein sont les plus bas d'Europe. En outre, les taux de mortalité les plus élevés ont été enregistrés dans les pays du Nord (Belgique, Danemark) et du Sud (Serbie, Macédoine) [5,6]. Cependant le pronostic du cancer du sein est généralement meilleur que celui des autres cancers majeurs, et une amélioration de la survie au cours des dernières décennies a été rapportée [7,8]. Cette amélioration de la survie est probablement le résultat d'un diagnostic plus précoce (avec le recours à la mammographie de dépistage : opportuniste ou organisé) et de l'amélioration de la prise en charge avec en particulier l'utilisation de thérapies adjuvantes plus efficaces [6,7,9–11].

Le cancer du sein est une affection liée à l'âge. En effet, le risque d'être atteint d'un cancer du sein augmente avec l'âge, et le nombre de patients âgés atteints de cancer du sein est susceptible d'augmenter dans les prochaines années [12,13]. Dans les pays développés, le cancer du sein chez la femme âgée est un véritable défi, en grande partie du fait du vieillissement de la population [12]. Près d'un tiers des cas de cancer du sein survient chez les femmes âgées de 65 ans et plus dans le monde [14] et cette proportion augmente dans les pays développés comme aux Etats-Unis, en Angleterre et en France avec près de la moitié des cas de cancer du sein enregistrés dans ce groupe d'âge [12,13,15]. Les raisons de la forte augmentation du nombre de femmes âgées atteintes d'un cancer du sein sont multifactorielles. Il s'agit notamment du vieillissement de la population, de l'obésité, de la consommation d'alcool, de l'utilisation de traitements hormonaux substitutifs, des facteurs liés à la reproduction (âge de survenue des premières règles, âge de la première grossesse) et de la participation des femmes aux programmes de dépistage du cancer du sein [12]. De plus, la prise en charge du cancer du sein dans ce groupe d'âge est dépendante de certains facteurs comme la présence de cormorbidités et l'existence de traitements concomitants [12] qui pourraient interagir avec le stade de diagnostic, le traitement et la survie. Cependant, les femmes âgées atteintes de cancer du sein présentent le plus souvent une biologie tumorale plus favorable que

celle des patientes plus jeunes : les récepteurs hormonaux sont plus souvent positifs permettant un traitement par hormonothérapie, les récepteurs HER2 sont le plus souvent négatifs et les tumeurs sont majoritairement de bas grade (classification de Scarff-Bloom-Richardson, SBR) [16–19]. Mais les femmes les plus âgées sont plus souvent diagnostiquées avec des tumeurs de stade avancé (stade tumoral III ou IV) [20] et ne reçoivent pas toujours les traitements en concordance avec les recommandations en vigueur, ce qui pourrait contribuer à affecter négativement leur survie [20–23]. De plus, il existe peu de référentiels de traitements propres aux sujets âgés. En effet, les sujets âgés sont sous représentés dans les essais prospectifs avec pour conséquences, un manque de données sur la toxicité et l'efficacité des traitements [13,24,25].

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic. L'amélioration des techniques de dépistage, de diagnostic et de traitement a conduit à une augmentation du nombre de survivantes à long terme d'un cancer du sein [26,27] . Dans ce contexte, l'évaluation de la qualité de vie chez les survivantes du cancer du sein se révèle très importante, particulièrement pour les femmes les plus âgées afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique. La qualité de vie est un concept multidimensionnel (physique, social, psychologique), qui est conditionné par l'intégrité physique et l'image corporelle. Pour cette raison, les différents traitements du cancer du sein (chirurgie radicale) peuvent avoir un impact sur la qualité de vie [28].

Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent une étroite association entre le stade de découverte du cancer du sein, l'évolution de la maladie, la qualité de vie et certaines caractéristiques socio-économiques comme le niveau d'étude, le niveau de revenus et l'accès aux centres de santé. En effet, un niveau socio-économique précaire favoriseraient un diagnostic tardif du cancer du sein et une mauvaise qualité de vie [29–31]. L'impact différentiel de l'âge sur ces facteurs influençant l'évolution et l'issue du cancer du sein est donc essentiel à évaluer.

Les objectifs de ce travail s'articulent en trois points :

- Identifier l'impact différentiel des déterminants socio-économiques et géographiques du stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge,
- Evaluer la prise en charge thérapeutique et la survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'âge,
- Identifier les déterminants socio-économiques et cliniques de la qualité de vie, en fonction de l'âge, chez des survivantes à long terme (5 ans) du cancer du sein.

## I.2. L'épidémiologie du cancer du sein en France

En France, le cancer du sein est l'affection tumorale la plus fréquente chez la femme [32,33]. Avec environ 49000 nouveaux cas estimés en 2012, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 88 pour 100000 personnes années [15,34]. Il représente 31,5 % de l'ensemble des cancers incidents féminins et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus en 2012 [15]. Avec environ 12000 décès, ce cancer se situe au 1er rang des causes de décès par cancer (19%) chez la femme [15,34]. Cependant le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 86 % (Source : Francim/Hospices civils de Lyon/INCA/InVS 2013).

Avec le vieillissement de la population (18% des sujets sont âgés de 65 ans et plus, 9% des sujets sont âgés de 75 ans et plus en 2013 - données INSEE 2014) et l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance (en 2014, 85 ans chez la femme et 78.7 ans chez l'homme), les cancers des sujets âgés augmentent inéluctablement et représentent en France un problème sanitaire majeur. Pour l'année 2012, les estimations de taux d'incidence de cancers du sein montrent des taux plus élevés à partir de 65 ans. De plus, les taux de mortalité augmentent également avec l'âge [34] (Figure). En effet, 46% des cancers du sein en France surviennent chez les femmes âgées de 65 ans et plus et 22% chez les 75 ans et plus, tandis que 67 % des décès dus au cancer du sein est enregistré chez les femmes âgées de 65 ans et plus et 48 % chez les 75 ans et plus [15].

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle : sa survenue peut avoir plusieurs causes. Toutefois, pour la majorité des femmes présentant un cancer du sein, il est souvent difficile d'identifier des facteurs de risque particuliers [35].

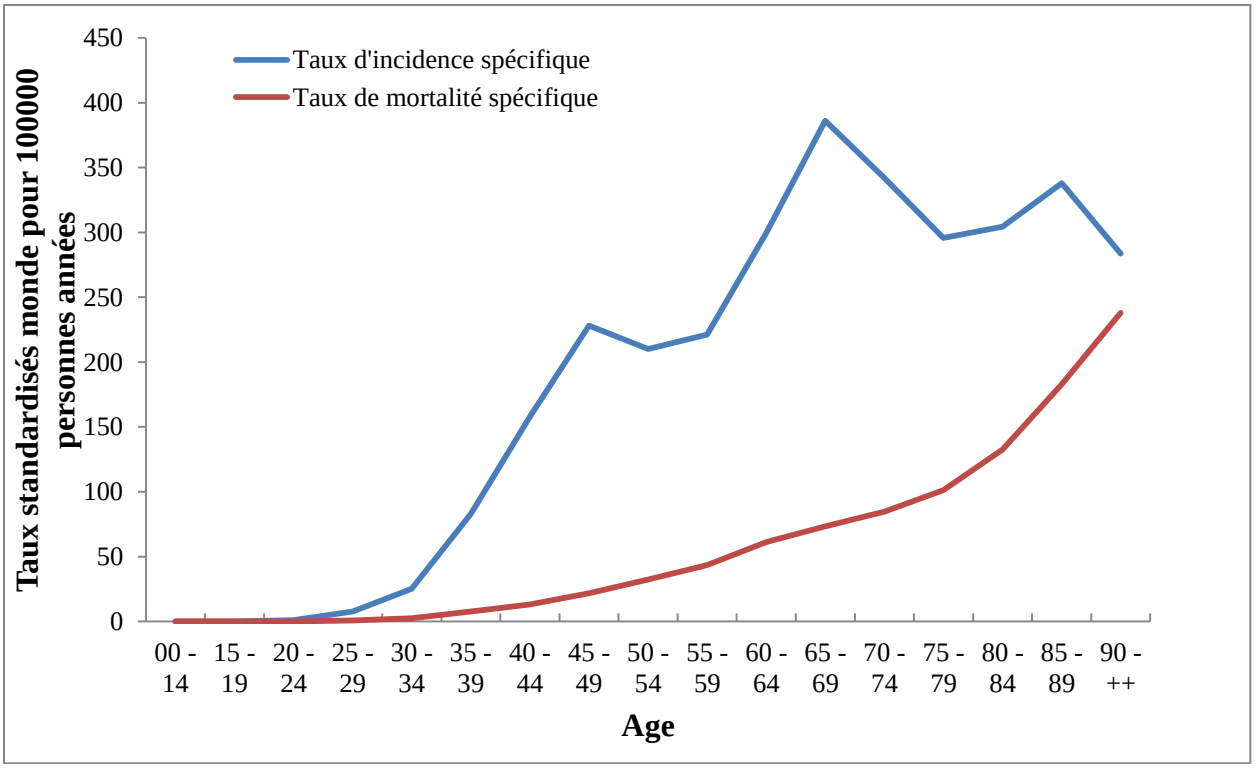



**Figure : Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France métropolitaine chez la femme en 2012, selon l'âge**

## I.3. Les facteurs de risque du cancer du sein

### I.3.1. Les facteurs personnels

*L'âge*

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque augmente entre 50 et 75 ans [36]. En effet l'âge médian au diagnostic est de 63 ans [15]. Le risque d'être atteint de ce cancer avant 74 ans varie selon la cohorte de naissance. Il passe de 5,8% pour la cohorte née en 1920 à 9,7% pour celle née en 1945 [34].

*Les facteurs hormonaux endogènes*

Les œstrogènes ont un rôle promoteur dans le cancer du sein car 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 [37–41]. Ainsi, le risque diminuerait de 10-20% pour chaque période de deux années de retard de puberté [42–44] et augmenterait de 3% par année de retard à la ménopause [45,46]. Les évènements de la vie reproductive comme une première grossesse menée à terme avant 30 ans [47,48] , la multiparité [49] et l'allaitement [50,51] diminuent le risque de cancer du sein de 25% [47,48], de 7% [50] et de 4.3% [50] respectivement par rapport aux femmes nullipares.

Par ailleurs, l'effet de ces facteurs de risque diffère en fonction de l'âge et du statut ménopausique au diagnostic du cancer du sein. En effet, bien que la puberté précoce soit liée à une augmentation de risque de cancer du sein à tous les âges, l'effet est plus marqué chez les femmes jeunes (non ménopausées) [52,53]. De même, une première grossesse après 30 ans augmente le risque de survenue de cancers du sein avant la ménopause (risque relatif (RR)= 1,63 [1,12-2,38)]) et après la ménopause (RR= 1,35 [1,02-1,78]), par contre l'effet protecteur de la multiparité n'est observé que pour les cancers survenant après la ménopause [53]. Toutefois, l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque du cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [54,55].

*La densité mammaire*

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie [56,57], avec un risque multiplié par cinq chez les femmes avec une densité mammaire importante [56,58,59]. Cette augmentation de risque est indépendante de l'âge et de l'effet des autres facteurs de risque [36,58].

*L'histoire personnelle, familiale et génétique*

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes :

- Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein, ou si elles le sont, le risque est très faible
- Les lésions prolifératives (hyperplasie) : - Sans atypie multiplient le risque par deux
  - Avec atypie multiplient le risque par au moins quatre [36,54,60].

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 [37,60].

Les antécédents familiaux de cancer du sein augmentent considérablement le risque ultérieur de faire un cancer du sein [41,61,62,63]. Le risque de cancers héréditaires dans ces

familles diminue avec l'augmentation de l'âge au diagnostic des cas de cancer du sein familial au 1er degré (mère, sœurs, filles). De plus, les femmes qui avaient un antécédent familial de cancer du sein bilatéral au 1er degré, diagnostiqué après 80ans, présentaient 2,2 fois plus de risque de développer un cancer du sein après l'âge de 60 ans comparativement aux femmes n'ayant aucun antécédent familial [64].

Dans la plupart des cas, le cancer ne représente qu'une forme sporadique dans la famille, mais dans certaines familles il peut s'agir d'un risque héréditaire véritable. On définit comme héréditaire un cancer dont le gène de susceptibilité a été identifié. Ces cancers sont rares et leur fréquence est estimée entre 5 et 10 % [37,40,41,61,63,65]. Les mutations génétiques BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer Antigen) sont les plus impliquées dans la survenue des cancers du sein héréditaires. Ces gènes multiplient par dix le risque du cancer du sein avec un risque de 80% chez les femmes porteuses de ces mutations jusqu'à l'âge de 70 ans [36,40,63]. Les cancers du sein liés aux gènes BRCA surviennent généralement avant l'âge de 50 ans, mais il n'est pas rare de voir des cas diagnostiqués à un âge plus avancé [41]. Les recherches actuelles visent à identifier d'autres gènes responsables des formes familiales.

### I.3.2. Les facteurs environnementaux

*Les hormones exogènes*

L'utilisation courante de contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein de 25 % chez les femmes [36,40,54,66]**.** D'autre part, le risque de cancer du sein dû aux contraceptifs oraux est contre balancé par une protection pour les cancers de l'ovaire et de l'endomètre [67].

Quant aux traitements hormonaux de la ménopause, leur utilisation est liée à un risque plus élevé (10% de risque supplémentaire) de cancer du sein, et ce risque augmente avec la durée d'utilisation [36,54,68,69].

*Les habitudes de vie et la nutrition*

Une faible association entre l'alimentation riche en acide gras et le risque du cancer du sein a été mise en évidence dans une large étude de cohorte [70]. Par ailleurs, le surpoids et l'obésité représentent chez la femme des facteurs de risque [71]. Les effets de ces facteurs sont différents selon le statut ménopausique ; en effet, le femmes ménopausées présentant une

surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein à l'inverse des femmes non ménopausées [37,61,72].

La consommation d'alcool est également reconnue comme facteur de risque du cancer du sein [71,73]. Cependant, ce risque semble indépendant du statut ménopausique [63,74] et est dose-dépendant avec une élévation du risque de 12% (IC = [9-14]) par 10 g d'éthanol consommé par jour [75].

Le tabagisme quant à lui, est associé à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Le tabagisme passif semble également associé à un risque accru de cancer du sein [37,76].

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% [77]. En outre, les études de cohortes récemment publiées sont en faveur d'un effet protecteur chez les femmes ménopausées, quelque soit le type d'activité physique considéré [37].

*Les radiations ionisantes*

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein les années ultérieures [36]. Ce risque est lié à la dose cumulée d'irradiation et à l'âge de la femme. En effet, pour des patientes traitées à l'âge de 25 ans d'un lymphome de Hodgkin par irradiation d'une dose minimale de 40 Gray, l'estimation du risque cumulatif de cancer du sein à 35, 45 et 55 ans étaient de 1,4%, 11,1% et 29% respectivement [78].

*Les facteurs socio-économiques*

Le statut socio-économique est un facteur qui ressort toujours comme étant lié au risque de cancer du sein [30]. Ce facteur est retrouvé au niveau géographique avec une incidence du cancer du sein cinq fois plus importante dans les pays économiquement développés (les pays d'Europe de l'Ouest et du Nord et d'Amérique du Nord) comparativement aux pays en voie de développement (les pays d'Afrique sub-saharienne et d'Asie) [3]. Les facteurs qui contribuent à cette variation internationale, proviennent largement des différences qui peuvent exister dans les styles de vie (consommation d'alcool, de tabac, d'aliments riches en graisse), dans la reproduction (âge à la première grossesse, parité, allaitement), les facteurs hormonaux (l'utilisation de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux substitutifs) et la

disponibilité des services de dépistage précoce du cancer du sein. De plus, le risque du cancer du sein est associé au statut socio-économique mesuré à la fois au niveau individuel et communautaire. En effet, les femmes avec un statut socio-économique élevé (niveau d'étude élevé, emploi, salaire élevé) présenteraient un risque de 1,20 (1,05-1,37) de développer un cancer du sein par rapport à celles de niveau socio-économique plus bas. Aussi, celles qui vivent en zone urbaine ont un risque de 1,17 (1,06-1,28) par rapport à celles qui habitaient en zone rurale [79].

### I.4. Le dépistage du cancer du sein

Le dépistage du cancer du sein a pour objectif de détecter des lésions malignes à des stades précoces, afin de réduire la mortalité associée. En effet, la participation au dépistage réduirait la mortalité par cancer du sein de 28-36 % selon les études européennes [80,81]. En France, le programme national de dépistage organisé a été initié par la Direction Générale de la Santé (DGS) en 1994 et a été généralisé à tout le territoire au début de l'année 2004. Toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées tous les deux ans à se faire dépister [82].

L'efficacité du dépistage est notée chez les patientes de plus de 50 ans dans la majorité des études et le gain de survie est observé au bout de quatre ans après l'examen de dépistage [83]. Les patientes de plus de 70-75 ans sont souvent exclues des études de dépistage en raison d'une moins bonne observance, du fait de l'existence de pathologies autres (comorbidités) qui vont influer sur la mortalité et ainsi influer sur le bénéfice attendu [83,84]. De plus, une étude suédoise n'a montré aucune association entre le dépistage mammographique et la réduction de la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 70-74 ans [85].

Cependant, après 75 ans, le taux de participation aux campagnes de dépistage diminue en déça des 60% nécessaires à l'utilité du dépistage en termes de santé publique. Cette constatation a été faite en Suède et en Hollande. De plus, il peut exister une peur, chez ces femmes, de la découverte d'une pathologie risquant de mettre en péril, par ses thérapeutiques, une autonomie parfois précaire mais réelle et associée à des notions de déchéance et de dépendance [84]. Néanmoins, biologiquement, il est peu probable que la mammographie de dépistage soit moins efficace chez les femmes de plus de 70 ans. La précision de la mammographie (sensibilité, spécificité) augmente avec l'âge en raison de la raréfaction du tissu mammaire [20]. Les membres de la société américaine de gériatrie recommandent l'individualisation du dépistage plutôt que de fixer une limite d'âge pour le dépistage. En effet, ils ne recommandent aucune limite d'âge lorsque l'espérance de vie de la femme est

estimée à 4 ans et plus ; la société américaine de cancérologie conseille la réalisation du dépistage du cancer du sein aussi longtemps que la femme est en bonne santé et candidate pour le traitement [20,86].

Il n'existe pas de données solides s'opposant à l'utilisation systématique de la mammographie de dépistage chez les femmes âgées (plus de 75 ans). Mais chez certaines patientes, la décision doit être individualisée pour tenir compte des risques et des bénéfices du dépistage, des préférences de la patiente, de son âge physiologique et de son espérance de vie [20].

Quoiqu'il en soit, il n'est pas médicalement légitime d'exclure les personnes âgées des programmes de dépistage dans la mesure où, pour la plupart des cancers, les traitements spécifiques ont chez elles le même niveau d'efficacité que chez les personnes plus jeunes. En revanche, en termes de santé publique, la question peut être légitimement posée, du fait de la moins bonne observance chez ces patientes, qui ne permettrait pas d'atteindre le taux de participation nécessaire à l'effet bénéfique du dépistage du cancer du sein sur la mortalité.

## I.5. La prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du sein chez le sujet âgé

### I.5.1. La prise en charge diagnostique

Le cancer du sein des femmes âgées n'a pas de particularités radiologiques en dehors du fait qu'il survient généralement dans un sein adipeux radio-transparent. Il semble que le suivi mammographique régulier soit tout à fait efficace chez les femmes âgées et les cancers du sein peuvent ainsi être diagnostiqués à un stade plus précoce [18,83,84]. Toutefois, toute opacité apparaissant chez une femme âgée est d'abord suspecte de malignité quelque soit son aspect.

Ce sont souvent des cancers de diagnostic tardif [87], d'une part parce que les personnes âgées sont souvent exclues des actions de dépistage systématique, d'autre part parce que ces personnes n'ont pas toujours le même niveau de suivi médical que des sujets plus jeunes.

D'un point de vue histologique, le cancer du sein de la femme âgée ne diffère pas de celui des femmes jeunes. Il s'agit en majorité d'adénocarcinomes galactophoriques invasifs. Les carcinomes lobulaires, papillaires, mucineux sont légèrement plus fréquents [19,84].

La biologie tumorale est plus favorable chez la femme âgée avec des tumeurs de grade moins élevé et le HER2 négatif que chez les femmes jeunes. De plus, une augmentation de la fréquence des tumeurs riches en récepteurs hormonaux avec l'âge a été rapportée ; ce qui

traduit une hormonosensibilité de la tumeur favorisant le traitement par hormonothérapie [14,16,18,19].

### I.5.2. La prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein chez la femme âgée, s'inspire largement des données tirées des essais thérapeutiques dans lesquels sont souvent sous-représentées, les personnes âgées [20,88]. Même s'il n'existe que peu de représentations de la population des femmes âgées présentant un cancer du sein dans les essais cliniques, il n'existe pas de différence d'indication thérapeutique. Cependant, certaines particularités de cette population doivent être considérées [89]. En effet, l'approche thérapeutique de ces patientes repose sur une analyse précise des comorbidités (pathologies associées) qui seront des éléments discriminants à prendre en compte. L'âge ne doit pas jouer comme facteur limitant des indications thérapeutiques car ni la morbidité ni la mortalité ne sont significativement augmentées lorsqu'on traite la femme âgée de façon habituelle [84].

Les traitements sont décidés dans le cadre d'une concertation entre chirurgien, radiothérapeute et oncologue médical (réunion de concertation pluridisciplinaire-RCP), et adaptés à chaque patiente, en fonction notamment des paramètres de l'évaluation gériatrique [89]. Cinq types de traitements existent, seuls ou associés : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et traitements ciblés.

Ils ont pour objectifs, selon les cas :

-de supprimer la tumeur ou les métastases,

-de réduire le risque de récidive,

-de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases,

-de traiter les symptômes engendrés par la maladie

-d'améliorer la survie et la qualité de vie des patientes.

#### I.5.2.1. L'évaluation gériatrique

L'évaluation gériatrique approfondie CGA (*Comprehensive Geriatric Assessment*) est une approche développée et utilisée par les gériatres pour mettre en place un plan de soins individualisé dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique de la personne âgée. Cette approche pluridisciplinaire évalue l'état fonctionnel du patient, la présence de comorbidités, l'état mental, l'état psychologique (troubles émotifs), le soutien social, l'état nutritionnel, la polymédication et la présence de syndromes gériatriques (démence,

dépression) [13,90,91] . Par ailleurs, la CGA révèle les éléments pertinents qui ont un impact sur la survie et identifie les problèmes cliniques permettant de planifier les interventions et de ce fait d'améliorer la qualité de vie des patients [91].

L'évaluation des comorbidités est une étape importante de la prise en charge du cancer du sein chez la femme âgée, car ces patientes ont très souvent plusieurs maladies ou problèmes de santé chroniques [92]. La présence de comorbidités pourrait impacter la survie et la tolérance de la patiente vis-à-vis des traitements anti-cancéreux [22,92]. Des outils comme la CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*) ou l'index de Charlson (annexe 1) sont utilisés pour évaluer les comorbidités [91].

#### I.5.2.2. La chirurgie

La chirurgie est le traitement standard pour les patients de tous les âges ayant un cancer du sein à un stade précoce [13].

Bien que les données de la littérature semblent rassurantes en termes de toxicités des différentes modalités de prise en charge chirurgicale, les analyses de pratiques balancent entre une tendance générale au sous-traitement et un traitement excessif par mastectomie chez la femme âgée [93]. De ce fait une évaluation pré-opératoire systématique a été recommandée par un groupe de travail (*Surgical Task Force*) de la Société Internationale d'Onco-Gériatrie (SIOG) [94] sous la forme du PACE (*Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly*) qui est une évaluation multidimensionnelle (évaluation gériatrique approfondie, une évaluation de l'état de santé générale, de la fatigue et du risque anesthésique). La grande majorité des patientes âgées sont capables de tolérer la chirurgie et l'anesthésie avec une très faible morbidité et une mortalité presqu'inexistante de l'ordre de 0 à 0,3% [20,95,96]. Par ailleurs, le facteur principal pouvant influencer la morbidité et la mortalité chirurgicale n'est pas l'âge mais la présence significative de comorbidités.

La chirurgie peut s'intéresser également aux ganglions avec la recherche du ganglion sentinelle ou le curage axillaire [89]. Chez la femme âgée atteinte de cancer du sein et n'ayant pas d'évidence clinique d'un envahissement ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle, provoquant moins d'effets indésirables, devrait être réalisée à la place d'un curage axillaire.

### I.5.2.3. La radiothérapie

La tolérance locorégionale à l'irradiation des femmes âgées n'est pas différente de celle des patientes plus jeunes [20,84]. Cependant, les patientes âgées continuent de recevoir moins fréquemment de la radiothérapie après la chirurgie comparativement aux patientes plus jeunes [88,97,98]. Les raisons de ce sous-traitement sont probablement multifactorielles, y compris les problèmes liés au chirurgien, à l'oncologue et aux souhaits de la patientes [99]. En effet, chez la femme âgée, la radiothérapie adjuvante constitue le traitement standard après la chirurgie conservatrice sauf chez les patientes fragiles avec une espérance de vie limitée.

### I.5.2.4. Les traitements médicamenteux

Trois types de médicaments anticancéreux sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

*Chimiothérapie*

L'utilisation de la chimiothérapie après 70 ans fait l'objet de controverse car il y a un manque d'études pour valider la conduite à tenir. Néanmoins, les données recueillies chez les femmes ménopausées jeunes pourraient s'appliquer chez les femmes ménopausées âgées d'autant plus qu'il est clairement démontré une amélioration de la survie dans le groupe des femmes jeunes [100]. Chez la femme âgée, l'indication théorique de la chimiothérapie adjuvante doit tenir compte non seulement des données histo-pronostiques de la tumeur (taille, grade, récepteurs hormonaux, envahissement ganglionnaire, sur-expression d'HER2-neu), mais aussi de l'espérance de vie résiduelle de la patiente et de sa tolérance attendue au traitement, dépendantes de son âge chronologique mais surtout des données d'une évaluation gériatrique [93,101,102]. La chimiothérapie entraine des toxicités cardiaques et hématologiques qui ont un effet majeur sur le statut fonctionnel [93,101]. De plus avec l'âge, la présence de certaines comorbidités (diabète, pathologies cardio-vasculaires…) et les co-médications rendent nécessaires, l'évaluation de la fonction rénale et l'éventuelle adaptation des thérapeutiques [93,91].

*Thérapies ciblées*

Les cibles thérapeutiques fréquemment prises en compte dans le traitement du cancer du sein sont les récepteurs de l'oncoprotéine HER2/neu et les récepteurs hormonaux (oestrogènes et/ou progestérone).

**-Le trastuzumab**

Le trastuzumab est la thérapie ciblée, inhibiteur du récepteur HER2/neu, la plus administrée. Ce médicament augmente le bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes âgées HER2/neu positif [101]. Cependant, le trastuzumab est cardiotoxique, et cet effet augmente avec l'âge et l'utilisation de chimiothérapie telle que les anthracyclines [101]. Ces effets sont habituellement réversibles [99].

**-L'hormonothérapie**

Près de 70-80% des femmes âgées de 65 ans et plus présentent des tumeurs du sein avec les récepteurs hormonaux positifs [101]. L'efficacité de l'hormonothérapie est bien établie chez la femme âgée, en effet le traitement par Tamoxifène réduit le risque de récidive et le taux de mortalité à 5 ans de 39% et 31% respectivement, et cela indépendamment de l'âge [99,103]. Par contre, le Tamoxifène augmente l'incidence des cancers de l'endomètre et des accidents thromboemboliques [20,93,100].

L'avènement des anti-aromatases (inhibiteurs de l'aromatase) en thérapie adjuvante dans le cancer du sein, en remplacement ou en relais du tamoxifène, a conduit à son évaluation chez les patientes âgées. En effet, deux études ont mis en évidence l'efficacité et le bénéfice sur la survie sans progression de l'utilisation des anti-aromatases par rapport au Tamoxifène, et cela indépendamment de l'âge de la patiente [99,104,105]. Cependant, leur utilisation est associée à l'apparition de bouffées de chaleur, à l'augmentation de risque d'arthralgies et de myalgies et à la diminution de la densité osseuse [99].

#### I.5.2.5. Les recommandations pour la prise en charge du cancer du sein chez le sujet âgé

*Tumeurs localisées*

L'approche thérapeutique des patientes âgées repose sur l'analyse précise des comorbidités qui sont les éléments discriminants à prendre en compte [84]. L'objectif premier de la prise en charge de ces patientes est le contrôle local en intention curative par la chirurgie lorsque le pronostic vital le permet [93]. La radiothérapie peut être proposée en complément du geste chirurgical. En situation adjuvante, plusieurs solutions thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction notamment des paramètres de l'évaluation gériatrique : l'hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont positifs, la chimiothérapie en cas d'envahissement ganglionnaire et le recours au Trastuzumab, en cas d'expression de Her2 [89].

*Tumeurs métastatiques*

Les cancers du sein métastatiques sont traitables mais non curables. Cependant, les objectifs principaux de la prise en charge thérapeutique chez les femmes âgées sont similaires à ceux chez les femmes plus jeunes avec le maintien de la qualité de vie, la minimisation des symptômes et l'allongement de la survie sans causer des toxicités excessives [20].

Dans ce contexte, les options thérapeutiques reposent sur l'hormonothérapie (si les récepteurs sont présents), la chimiothérapie palliative et le Trastuzumab. La radiothérapie est employée notamment à visée symptomatique (douleurs de métastases osseuses…) [89]. Les soins oncologiques de support font partie intégrante de cette prise en charge.

# II. MÉTHODOLOGIE DE LA THÈSE

## II.1. Données utilisées: Registre des cancers du sein et des cancers gynécologiques de Côte d'Or

Le registre des cancers du sein et des cancers gynécologiques de Côte d'Or a servi de sources de données pour les études réalisées dans le cadre de cette thèse. 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. Les registres assurent le recueil continu et exhaustif des données de santé ciblées dans une population géographiquement définie.

Le registre des cancers du sein et des cancers gynécologiques de Côte d'Or est le seul registre spécialisé dans ces pathologies en France qualifié par le CNR (Comité National des Registres). Il collecte les données sur les cancers du sein et les cancers gynécologiques diagnostiqués chez des habitants du département de la Côte d'Or depuis 1982.

## II.2. Techniques d'analyse et d'évaluation

Les techniques d'analyse et d'évaluation utilisées dans le cadre de cette thèse sont présentées ci-dessous.

### II.2.1. Les analyses de survie

Les analyses de survie ont pour objectif d'estimer la probabilité de survie après le diagnostic d'une maladie. La survie correspond au délai de survenue, dans le temps, d'évènements tels que le décès, la récidive, la réponse à un traitement. Dans le domaine médical, cet évènement est le plus souvent le décès. Pour une étude donnée, les sujets entrent dans l'étude (à la date de diagnostic) au fur et à mesure que celle-ci se déroule. A la date fixée

pour la fin de l'étude (date de point), pour chaque sujet, l'information sur son état (vivant ou décédé) et sa durée de participation à l'étude est recherchée. La durée de participation est définie comme la durée pendant laquelle le sujet a été suivi jusqu'à son décès [106].
La survie peut être envisagée selon deux concepts, qui mesurent deux phénomènes différents : la survie brute et la survie relative (plus récemment la survie nette) [107].

#### II.2.1.1. La survie brute

Elle correspond à la proportion de patients survivants à 1, 3, 5 ou à 10 ans… après le diagnostic. Elle tient compte de tous les décès, quelle que soit la cause de décès (cancer ou autres causes). L'estimation de la survie brute peut se faire par la méthode de Kaplan et Meier qui est unifactorielle, ou par le modèle régressif semi-paramétrique de Cox qui prend en compte simultanément plusieurs facteurs.

-Le principe de l'estimation de la survie par la méthode de Kaplan et Meier repose sur le calcul des probabilités conditionnelles cumulées et s'écrit :

$$\mathbf{S(t_i) = S_1 \times S_{2/1} \times S_{3/2} \times \ldots \times S_{ti/ti\text{-}1},}$$

**$S(t_i)$** qui correspond à la probabilité d'être vivant à l'instant **$t_i$,**
**$S_{ti/ti-1}$** qui correspond à la probabilité de survivre jusqu'à **$(t_{i+1})$** sachant que l'on était vivant à **$t_i$.**

-Le modèle semi-paramétrique de Cox établit une relation entre le risque instantané et les facteurs pronostiques qui agissent sur la survie brute. Ce modèle est défini par:

$$\boldsymbol{\lambda(t,z) = \lambda_0(t)\, \exp(\beta z)}$$

**$\lambda_0(t)$ :** correspond à une fonction de risque de base
**$\beta$ :** vecteur des paramètres de régression du modèle
**z :** vecteur des facteurs pronostiques
C'est un modèle log-linéaire à risques proportionnels. C'est-à-dire que le logarithme du risque augmente de manière linéaire et le rapport de risque ne dépend pas du temps [106].

La survie brute est simple à interpréter, mais ne témoigne pas de la mortalité réellement associée à la maladie étudiée : tous les décès sont comptabilisés, qu'ils soient ou non liés à la maladie. En exemple, le cancer est une maladie plus fréquente chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes. Ces personnes âgées peuvent décéder de leur cancer mais aussi très fréquemment, du fait de leur âge, de toutes les autres causes de mortalité ce qui peut entrainer une surestimation du taux de survie si la mortalité due aux autres causes est

importante. Pour obtenir la mortalité liée uniquement à la maladie, on a recours à l'estimation des survies relative et nette qui sont des indicateurs appropriés car elles s'affranchissent des éventuelles disparités de mortalité liées aux autres causes de décès [107].

#### II.2.1.2. La survie nette (survie relative)

La survie nette représente la survie pour la maladie étudiée dans l'hypothèse où toutes les autres causes de décès seraient éliminées. Pour ce faire, nous devons supposer que la cause spécifique de décès étudiée agit indépendamment de toutes les autres causes de décès. La survie nette peut être estimée par la méthode de la survie spécifique, qui ne prend en compte que les décès associés à la maladie étudiée. Cette méthode est en fait rarement utilisable, car elle nécessite de connaître la cause exacte du décès. Cela est souvent rendu difficile par l'imprécision des certificats de décès et la faible fréquence des autopsies. C'est pourquoi une deuxième méthode d'estimation de la survie nette a été proposée. Cette méthode, appelée survie relative, n'impose pas de connaître la cause exacte du décès.

- La survie relative **S(t)** se définit comme étant l'excès de mortalité dû à la maladie étudiée qui est le rapport entre la survie observée **So(t**) dans un groupe de sujets atteints d'une certaine maladie et la survie attendue **Sa(t)** ou la survie prédite pour un groupe comparable de la population générale formé de sujets non atteints de la maladie étudiée [108,109]. La survie attendue est estimée à l'aide de la table de mortalité de la population générale par âge, sexe et année.

$$S(t) = \frac{So(t)}{Sa(t)}$$

L'ensemble des individus est divisé en strates définies par un ensemble de caractéristiques X. Ces caractéristiques sont représentées par des covariables discrètes. A chaque strate est associée une courbe de survie relative. Les courbes de survie relative conditionnelle aux intervalles de temps sont définies à un certain nombre de points ($t_i$, i=1,...k) fixés à l'avance. La survie relative est le produit des survies relatives conditionnelles aux intervalles de temps [110,111].

- Une nouvelle méthode d'estimation de la survie nette a été proposée par Pohar-Perme en 2011 et publiée en 2012 [112]. Comme toutes les méthodes classiquement utilisées pour estimer la survie nette (méthodes de survie relative), cette méthode non paramétrique ne requiert pas

la connaissance de la cause de décès. Elle fournit de meilleures estimations de la survie nette (« non-biaisées ») que les méthodes de survie relative classiques. Ce résultat a été établi de façon formelle par Pohar-Perme [112] et confirmé par différents travaux [113,114]. Ces travaux ont montré que les méthodes classiques surestimaient la survie nette, en particulier pour les personnes âgées, à long terme (10 ans après le diagnostic) et pour les cancers de bon pronostic [107,113,114]. Le mécanisme responsable de ce biais est la censure informative exercée par la mortalité due aux autres causes. Il y a censure informative lorsqu'il existe des facteurs qui influencent à la fois la mortalité associée au cancer et la mortalité due aux autres causes, créant ainsi une dépendance entre ces deux mortalités [115]. La méthode de Pohar-Perme, corrige ce biais en appliquant le principe de pondération par l'inverse de la probabilité de survie attendue [112,115].

Pour nos analyses, nous avons utilisé la méthode classique de survie relative de Dickman [111], car à cette période, la méthode de Pohar-Perme n'était pas encore très connue et ne permettait pas la réalisation d'analyses multivariées. De plus, les taux de survie relative ont été produits jusqu'à 5 ans pour limiter les biais liés à la surestimation de la survie nette avec la méthode de la survie relative, 10 ans après le diagnostic.

### II.2.2. Évaluation de la qualité de vie relative à la santé

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la qualité de vie comme étant « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* » [116,117]. C'est un concept très subjectif, multidimensionnel, dépendant des valeurs socioculturelles des individus [117,118]. Il englobe 3 dimensions essentielles : physique, sociale et psychologique [119]. La qualité de vie peut être utilisée comme un outil d'évaluation de l'efficacité des traitements. Classiquement, on évalue l'efficacité d'une stratégie thérapeutique sur des critères de mortalité ou de morbidité (survie globale). Mais l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) stipule que la qualité de vie est le deuxième critère de jugement après la survie. De plus, la *Food and Drug Administration* (FDA) recommande que la qualité de vie soit le critère de jugement principal de l'efficacité d'un traitement si celui-ci n'a pas d'impact sur la survie globale [120,121].

Il existe différents types d'évaluation pour mesurer cette qualité de vie [118,119] :

-L'entretien psychologique (évaluation qualitative) permet une évaluation plus globale de la qualité de vie. Cependant, la difficulté de standardisation et donc d'utilisation dans des études comparatives ainsi que le coût élevé rendent impossible son application à grande échelle.

-Les outils psychométriques (évaluation quantitative), constitués d'échelles ou de questionnaires (auto ou hétéro-évaluation), réalisent une évaluation plus restrictive de la qualité de vie, mais ils permettent une mesure standardisée et sont généralement faciles à utiliser. Les questionnaires sont composés de plusieurs questions (ou items) regroupées en une ou plusieurs échelles correspondant aux aspects de la qualité de vie explorés par le questionnaire (aspects physique, psychologique, relationnel, symptomatique, et des aspects plus particuliers tels que la sexualité ou l'image de soi) [118,119]. Parmi ces questionnaires on distingue :

- ✓ les questionnaires génériques (exemple : *Medical Outcomes Short-form 36* - MOS SF-36 ; *Nottingham Health Profile* – NHP) qui peuvent être utilisés pour comparer la qualité de vie de sujets présentant des pathologies différentes [122], et
- ✓ les questionnaires spécifiques qui sont adaptés à une pathologie donnée (cardiologie, dermatologie, neurologie, cancérologie…), comme les questionnaires EORTC-QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) et son module spécifique au cancer du sein le QLQ-BR23 (*QLQ Breast cancer-23*). Ces questionnaires peuvent également être adaptés à un symptôme particulier (fatigue, douleur, sommeil…) comme c'est le cas des questionnaires FACT-G (*Functionnel Assessment of Cancer therapy-General*) et FACT-F (*Functionnel Assessment of Cancer therapy-Fatigue*). Ils ne permettent pas la comparaison des résultats entre différentes populations [118,119].

#### II.2.2.1. La qualité de vie et le cancer du sein

Ces dernières années, l'évaluation de la qualité de vie chez les femmes atteintes de cancer du sein a pris une grande importance avec l'amélioration de leur pronostic et le nombre croissant de femmes guéries d'un cancer du sein. Les effets secondaires immédiats et les séquelles (physiques, psychologiques et sociales) des traitements des patientes atteintes de cancer du sein sont nombreux et peuvent influencer la qualité de vie. Les principaux questionnaires utilisés dans le cancer du sein sont :

-le questionnaire EORTC-QLQ-C30, qui est un auto-questionnaire développé dans les pays européens, spécifique du cancer, comprenant 30 items répartis selon 15 échelles : 5 échelles fonctionnelles, 8 échelles symptomatiques, une échelle évaluant les difficultés financières et une échelle de santé globale. Ces échelles permettent d'évaluer le fonctionnement physique, social, psychologique, cognitif et les activités quotidiennes, les symptômes liés à la fatigue, la douleur, les nausées/vomissements, les dyspnées, l'insomnie, la perte d'appétit, les troubles digestifs (constipation/diarrhée), les problèmes financiers et l'état de santé général [123] (annexe 2). Des algorithmes de calcul permettent de générer des scores pour les différentes échelles qui sont compris entre 0 et 100. Pour les échelles fonctionnelles, un score proche de 100 représente une meilleure qualité de vie, par contre un score proche de 100 pour les échelles symptomatiques représente une moins bonne qualité de vie.

-le questionnaire EORTC-QLQ-BR23, est un module développé par l'EORTC spécifique au cancer du sein qui complète le questionnaire EORTC-QLQ-C30 comprenant 23 items qui permettent de générer 8 dimensions dont 4 échelles fonctionnelles (l'image corporelle, le fonctionnement sexuel, le plaisir sexuel et les perspectives futures) et 4 échelles symptomatiques (les effets indésirables des traitements systémiques, les symptômes au niveau du sein, les symptômes au niveau du bras et la perte des cheveux) [124] (annexe 3).

-Le questionnaire FACT-G qui est un auto-questionnaire développé aux Etats-Unis [125] et validé en version française [126]. Il comprend 34 items répartis en 5 échelles : la dimension physique, la dimension sociale/familiale, la relation avec le médecin, la dimension émotionnelle et la dimension fonctionnelle [118,126].

Ces questionnaires peuvent être associés au questionnaire générique SF36 (MOS 36 Short Form) développé dans les pays anglo-saxons et validé en version française, pour permettre des comparaisons avec des populations non malades ou des populations atteintes d'autres pathologies. Il est constitué de 36 items regroupés en 8 échelles : activité physique, limitation/état physique, douleur physique, santé perçue, vitalité, vie/relations, santé psychologique, limitation/état psychologique [127]. Ce questionnaire possède une forme abrégée qui est le SF12 constitué de 12 items explorant les 8 échelles précitées (annexe 4). Les scores varient de 0 à 100 avec une meilleure qualité de vie caractérisée par un score élevé.

### II.2.2.2. Techniques d'analyse des données de qualité de vie et gestion de données manquantes

Les techniques d'analyse appropriées pour les données de qualité de vie sont fonction des données obtenues. En effet, les données de qualité de vie sont souvent sujettes à des valeurs manquantes. Les données manquantes peuvent être classées en monotones, intermittentes ou mixtes [128]. Les mécanismes d'apparition de ces données manquantes peuvent être de 3 types :

-MCAR (*Missing completly at random*): la probabilité de réponses est indépendante de la mesure de la qualité de vie. Par exemple, lorsque le personnel oublie d'administrer le questionnaire au patient, les données manquantes sont dites complètement aléatoires.

-MNAR (*Missing not at random*): la probabilité de réponse dépend de la qualité de vie. C'est le cas des données manquantes par exemple à cause d'une augmentation de la toxicité, de la progression de la maladie ou du décès, les données manquantes sont dites non aléatoires.

-MAR (*Missing at random*) : les données manquantes dépendent en générale de la plus récente donnée de qualité de vie observée [128–130]. C'est le cas, lorsque le patient omet de répondre à une question.

**Tableau 1 : Mécanismes de données manquantes**

| Mécanismes | Dépendant de | Indépendant de |
|---|---|---|
| MCAR | Covariables | QdV observée et manquante |
| MAR | QdV observée et peut être Covariables | QdV manquante |
| MNAR | QdV manquante et peut être Covariables | |

MCAR: missing completly at random

MAR: missing at random

MNAR: missing not at random

QdV: Qualité de vie

Plusieurs méthodes existent pour analyser ces données :

- MANOVA ou l'analyse de variance multivariée, qui est l'une des méthodes généralement utilisée pour l'analyse des données MCAR. Cette technique est utilisée dans les mesures répétées de la qualité de vie [130].
- Modèles mixtes d'analyse de variance utilisés dans le cas des données MAR. Ces modèles mixtes ont l'avantage de prendre en compte les facteurs aléatoires et fixes dans le même modèle. La forme générale d'un modèle mixte :

$$\mathbf{Y = \alpha X + \beta Z + e}$$

**α** = vecteur des effets fixes
**X** = Matrice des effets fixes
**β** = vecteur des effets aléatoires
**Z** = Matrice des effets aléatoires
**e** = vecteur de résidus

- Concernant les données MNAR, il n'existe pas de consensus sur la meilleure approche statistique à adopter [130].

Néanmoins, il existe un consensus sur le fait que les analyses de sensibilité sont essentielles pour évaluer l'impact des données manquantes sur les scores de qualité de vie [130]. Les analyses de sensibilité avec imputation multiple sont généralement utilisées. Son principe général est d'imputer plusieurs valeurs pour chaque valeur inconnue, par tirage au sort dans plusieurs distributions plausibles des données manquantes conditionnellement aux données observées, puis de mener des analyses sur chacun des jeux de données complétées. Cette technique est utilisée aussi dans le cas de données manquantes aléatoires [131]. Le but de l'imputation est de permettre de réaliser des analyses statistiques valides, à la fois en tenant compte de l'incertitude due à la présence des valeurs manquantes dans les données et en préservant les caractéristiques importantes de la structure des données (moyennes, variances, covariance entre les variables en particulier) [131]. Une fois les imputations réalisées, toutes les procédures standards d'analyses de données complètes peuvent être réalisées. Il existe plusieurs méthodes d'imputation multiple, et le choix de la méthode à utiliser est fonction des caractéristiques des données analysées (monotones, aléatoires, continues, catégorielles) (Tableau 2) :

- La méthode de régression paramétrique suppose la normalité des données. Elle consiste à associer un modèle de régression pour chaque variable avec des données manquantes. Sur la

base des différents modèles obtenus pour chauqe variable, un nouveau modèle de régression est ainsi construit et est utilisé pour imputer les valeurs manquantes des variables.

- la méthode non paramétrique utilisant le score de propension, génère un score de propension pour chaque variable avec des données manquantes. Les données sont alors regroupées en fonction de ces scores puis imputées par une technique de bootstrap bayésienne.
- la méthode de Monte-Carlo par Chaînes de Markov (MCMC) suppose la normalité des données. Cette méthode consiste à construire une suite de variables aléatoires, dans laquelle la distribution de chaque variable dépend de la valeur de la précédente.
- la méthode de l'appariement moyen de prédiction (*predictive mean matching*) est une méthode paramétrique en partie. Elle remplace la valeur manquante par la moyenne prédite de la valeur observée la plus proche.

La méthode utilisée dans les travaux de la thèse est la méthode de l'appariement moyen de prédiction.

**Tableau 2** : **Méthodes d'imputations en fonction de la caractéristique des données**

| Type de données manquantes | Type de variables à imputer | Type de covariables | Méthodes d'imputation |
|---|---|---|---|
| Monotone | Quantitative ou Qualitative | Aléatoire | Monotone (régression linéaire, régression logistique, score de propension, moyenne prédictive correspondante) |
| Aléatoire | Quantitative | Quantitative | MCMC (*Markov chain Monte Carlo*) |
| Aléatoire | Quantitative ou Qualitative | Aléatoire | FCS (*Fully conditional specification*) (régression linéaire, régression logistique, appariement moyen de prédiction, fonction discriminante) |

**Source: « The MI Procedure: Imputation Methods», SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)**

### II.2.3. Évaluation des déterminants socio-économiques et géographiques

Au delà de l'exposition à des facteurs de risque, l'appartenance sociale est également déterminante du rapport que l'individu entretient avec son corps et sa santé. Cela se manifeste notamment par une différenciation sociale dans la reconnaissance des symptômes de la maladie ou dans le recours aux soins médicaux. Par ailleurs dans tous les pays industrialisés, y compris en France ou le système sanitaire prétend offrir des soins équivalents à toute la population, l'accès à la prévention, au diagnostic et la prise en charge sont également liés au statut socio-économique [132,133]. Face au cancer, des inégalités semblent donc exister en France, en termes d'accès au dépistage ou à un diagnostic précoce et en termes de prise en charge médicale [133].

De nombreuses études réalisées en Australie, en Estonie, au Pakistan, Royaume-Uni et en Chine ont rapporté que les facteurs socio-économiques et géographiques (zone de résidence, éloignement géographique) influençaient le diagnostic du cancer du sein [29,134–138]. Les femmes précaires (revenus bas, niveau d'éducation bas, chômage) sont diagnostiquées à des stades avancés de tumeur (stade AJCC III ou IV), de même que les patientes qui vivent en zone défavorisée ou éloignée du lieu de prise en charge. Cependant, dans la plupart des cas, l'évaluation du statut socio-économique, au niveau individuel, est assez difficile à réaliser du fait de l'absence d'information individuelle précise. En général, les études utilisent les données agrégées au niveau du lieu d'habitation. L'évaluation se fait par une analyse écologique qui consiste à substituer le territoire (lieu d'habitation : quartier, commune…) à l'individu [133,139]. Cette approche a ses limites car elle ne permet pas de faire la part entre les effets des caractéristiques individuelles et les effets environnementaux. Cependant des études ont montré que le fait de vivre dans un quartier pauvre pouvait avoir un effet néfaste sur la santé, indépendamment des caractéristiques individuelles [133,140,141].

Pour décrire l'hétérogénéité spatiale en santé en se basant sur une approche écologique, les études françaises [139,142,143] ont développé des scores de précarités pour rendre compte des inégalités sociales en santé, en utilisant l'unité géographique la plus petite disponible en France, à savoir le découpage infra communal mis en place par l'INSEE en 2002, nommé IRIS (îlots regroupés pour l'information statistique). Les IRIS sont des quartiers avec une population de l'ordre de 2000 habitants [139]. Pour associer un IRIS à une personne, il faut connaître son adresse précise avec le nom et le numéro de la rue [133]. Les contours d'environ 200 IRIS, dans 68 communes, ont été modifiés à la suite d'un changement de la

géographie communale en 2007, ou de la retouche partielle du découpage en IRIS de 2008. Les cartes de positionnement correspondantes ont été actualisées le 4 février 2010 pour prendre en compte ces modifications. La France compte environ 16 000 IRIS dont 650 pour les DOM [144].

L'analyse simultanée des données individuelles (niveau 1) et agrégées (niveau 2 : IRIS, département, région…) se fait par des modèles multiniveaux. Ces modèles ont été développés dans les sciences de l'éducation et appliqués plus généralement par la suite notamment en démographie et dans le domaine de la santé [144]. Dans le cas où on se limite au niveau individuel, le modèle logistique utilisé est le modèle standard et suppose que les observations sont indépendantes. Ce modèle s'écrit :

$$\textbf{Logit } P_{ij} = \beta_0 + \beta_i x_i$$

Avec $\textbf{Logit } P_{ij} = \textbf{Ln } (P_{ij}/1\text{-}P_{ij})$

Avec $P_{ij}$ = probabilité d'être diagnostiqué à un stade donné (variable à expliquer)

Avec $\beta_0$ = ordonnée à l'origine (intercept)

Avec $\beta_i$ = coefficient de régression attestant de la relation entre chaque variable explicative et la variable dépendante (à expliquer)

Avec $x_i$ = variable explicative

Mais dans le cas où nous prenons en compte l'effet des variables agrégées (IRIS), le modèle logistique simple n'est plus utilisable car les données individuelles et agrégées sont corrélées et ne sont plus indépendantes. Les modèles multiniveaux sont alors utilisés.

Ces modèles à structure hiérarchique des données, tiennent compte de la variabilité de chaque niveau en les décomposant en effets fixes et aléatoires, et ainsi, estiment de façon plus juste les paramètres du modèle tout en évaluant l'effet de l'environnement [145,146]. Le modèle s'articule autour de l'équation suivante :

$$\textbf{Logit } (P_{ij}/1\text{-}P_{ij}) = Y_{ij} = \beta_0 + \beta_i x_{ij} + u_{0j} + e_{ij}$$

Où $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$ et $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u0}^2)$

$\mathbf{Y_{ij}}$ désigne la variable dépendante pour un individu i appartenant au groupe j (stade de diagnostic).

$\boldsymbol{\beta_i}$ désigne les paramètres à estimer pour les variables $x_i$

$\mathbf{e_{ij}}$ et $\mathbf{u_{0j}}$ : les résidus estimés simultanément au niveau des individus ($\mathbf{e_{ij}}$) et des groupes ($\mathbf{u_{0j}}$)

On considère que les résidus, à chaque niveau sont : indépendants entre eux, normalement distribués, et de moyenne 0.

Avec $\mathbf{(\beta_0 + \beta_i x_{ij})}$ indépendante de l'IRIS (partie fixe) et une partie aléatoire ($\mathbf{u_{0j} + e_{ij}}$) qui dépend à la fois de l'IRIS et des femmes qui y résident [144].

# III. TRAVAUX RÉALISÉS

## III.1. Objectifs

Face au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance, les cancers du sein chez la femme âgée augmentent et représentent en France un problème majeur de santé publique. Le phénomène du vieillissement est accompagné d'importants changements au niveau de l'organisme. Ce qui n'est pas sans conséquences dans le diagnostic, le traitement, la survie et la qualité de vie du cancer du sein. En effet, l'hétérogénéité de ce groupe rend nécessaire la prise en charge individualisée à chaque étape depuis le diagnostic jusqu'au traitement afin d'améliorer la survie et la qualité de vie.

De plus, il existe des inégalités socio-économiques et géographiques dans la prise en charge diagnostique du cancer du sein. Cependant l'effet différentiel de ces inégalités en fonction de l'âge est mal connu en France. En outre, le cancer du sein est un cancer de bon pronostic conduisant à une augmentation du nombre de survivantes à long terme. Dans ce contexte, l'évaluation de la qualité de vie chez les survivantes du cancer du sein se révèle donc très importante. La qualité de vie est un concept multidimensionnel (physique, social, psychologique), qui est conditionné par l'intégrité physique et l'image corporelle. Pour cette raison, les différents traitements du cancer du sein, les facteurs socio-économiques et l'âge peuvent avoir un impact sur la qualité de vie.

Dans ce contexte, les objectifs de cette thèse étaient :

-d'identifier l'impact différentiel des déterminants socio-économiques et géographiques du stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge

-d'évaluer la prise en charge thérapeutique et la survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'âge

-d'identifier les déterminants socio-économiques et cliniques de la qualité de vie, en fonction de l'âge, chez des survivantes à 5 ans du cancer du sein.

Pour répondre à ces objectifs, trois études ont été mises en place dans le cadre de cette thèse :

- la première étude a été réalisée à partir des données du registre des cancers du sein de Côte d'Or. Une identification des déterminants socio-économiques et géographiques du stade de découverte du cancer en fonction de l'âge (< 50 ans, 50-74 ans, ≥ 75 ans) a été réalisée, chez des femmes diagnostiquées pour un cancer invasif du sein entre 1998 et 2009 en Côte d'Or.

- la deuxième étude a également été réalisée à partir des données du registre des cancers du sein de Côte d'Or. Une évaluation de la prise en charge thérapeutique et de la survie en fonction de l'âge (< 50 ans, 50-74 ans, ≥ 75 ans) a été effectuée chez les femmes atteintes d'un cancer invasif du sein diagnostiqué entre 1998-2009 en Côte d'Or.
- la troisième étude avait pour objectif d'identifier les déterminants de la qualité de vie en fonction de l'âge chez des survivantes à 5 ans d'un cancer du sein. Les femmes diagnostiquées pour un cancer du sein non métastatique en 2007 et en 2008 et identifiées à partir des données du registre des cancers du sein de Côte d'Or ont été contactées pour participer à l'étude. Les données ont été recueillies à l'aide de questionnaires de qualité de vie, ainsi que des questionnaires évaluant le soutien social et la précarité individuelle.

## III.2. Les inégalités socio-économiques et géographiques dans le stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge

### III.2.1. Contexte

Le cancer du sein est un cancer du sujet âgé [13]. La prise en charge du cancer du sein dans ce groupe d'âge peut être un challenge du fait de la présence de comorbidités et de l'existence de la poly-médication [12] qui peuvent interagir avec le stade de diagnostic, le traitement et la survie. Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent une forte relation entre le niveau socio-économique et le stade de découverte du cancer du sein. En effet, les différences dans le stade de découverte du cancer du sein, dans le traitement et l'issue de la maladie chez les femmes sont étroitement associées aux caractéristiques sociales et économiques comme le niveau d'étude, le revenu, l'environnement social, les comportements en matière de santé et l'accès aux services sanitaires [29,30]. Cependant, confrontés à des difficultés de collecte en routine des données socio-économiques individuelles (niveau d'étude, le revenu…), en particulier dans les registres de cancers, plusieurs études ont utilisé des données socio-économiques de la zone d'habitation pour évaluer l'association entre les facteurs socio-économiques et la santé [139,147]. Des études menées aux États-Unis d'Amérique, en Suède et en Chine au cours de la dernière décennie ont montré que les personnes vivant dans les zones les moins développées économiquement présentaient une moins bonne santé générale que les personnes vivant dans des zones développées [135,140,141,148]. De plus, des études réalisées au Pakistan et en Australie révèlent une association significative entre le diagnostic du cancer du sein à un stade avancé et le fait de vivre en zone défavorisée et éloignée [29,138].

L'objectif de cette étude était d'identifier les inégalités socio-économiques et géographiques dans le stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge, en utilisant les données des femmes diagnostiquées pour un cancer infiltrant du sein entre 1998 et 2009 et enregistrées dans la base de données du registre des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de Côte d'Or.

### III.2.2. Article

Manuscripts submitted to European Journal of Public Health

OXFORD UNIVERSITY PRESS | European Journal of Public Health

# Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study



| | |
|---|---|
| Journal: | *European Journal of Public Health* |
| Manuscript ID: | Draft |
| Manuscript Type: | Original Manuscript |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | DIALLA, Pegdwende; Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or, EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, Dijon, France<br>ARVEUX, Patrick; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynecologic Cancer Registry of Côte d'Or, EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy<br>OUEDRAOGO, Samiratou; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynecologic Cancer Registry of Côte d'Or, EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy<br>PORNET, Carole; Université de Caen Basse-Normandie, EA3936, Medical School, U1086 Inserm, Cancers and Preventions, Medical School, Department of Epidemiological Research and Evaluation, CHU de Caen<br>BERTAUT, Aurélie; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynecologic Cancer Registry of Côte d'Or, EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy<br>ROIGNOT, Patrick; Pathology Centre,<br>JANORAY, Philippe; Radiotherapy Centre of Park,<br>POILLOT, Marie-Laure; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynecologic Cancer Registry of Côte d'Or, EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy<br>QUIPOURT, Valérie; Hôpital de jour Gériatrique, Hôpital de Champmaillot, Coordination Unit in Geriatric oncology in Burgundy<br>DABAKUYO, Tienhan; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynecologic Cancer Registry of Côte d'Or / Biostatistics and Epidemiology Unit |
| Keywords: | Age, Breast cancer stage, European deprivation index, Socio-economic inequalities, Multilevel analyses |
| | |



SCHOLARONE™
Manuscripts

# Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study

Pegdwende O DIALLA[a,b], Patrick ARVEUX[a,b], Samiratou OUEDRAOGO[a,b], Carole PORNET [c,d,e], Aurélie BERTAUT[a,b], Patrick ROIGNOT[f], Philippe JANORAY[g], Marie-Laure POILLOT[a,b], Valérie QUIPOURT[h], Tienhan S DABAKUYO-YONLI[b,i].

[a]Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or, Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, 1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

[b]EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, Dijon, France.

[c]Department of Epidemiological Research and Evaluation, CHU de Caen, France

[d]EA3936, Medical School, Université de Caen Basse-Normandie, Caen, France

[e]U1086 Inserm, Cancers and Preventions, Medical School, Université de Caen Basse-Normandie, Avenue de la Côte de Nacre, 14032 Caen Cedex, France

[f]Pathology Centre, 33 rue Nicolas Bornier, 21000 Dijon, France.

[g]Radiotherapy Centre of Park, 18 cours du Général de Gaulle, 21000 Dijon, France.

[h]Coordination Unit in Geriatric oncology in Burgundy, Hôpital de jour Gériatrique, Hôpital de Champmaillot, 2 rue Jules Violle, 21079 Dijon Cedex, France.

[i]Biostatistics and Quality of Life Unit, Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, 1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

**Corresponding Author:**

Pegdwende Olivia DIALLA,

Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or,

Centre Georges-François Leclerc Comprehensive Cancer Centre,

1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

TEL.: 00333.45.34.80.67 – FAX: 00333.80.73.77.65

E-mail: odialla@cgfl.fr

**Running title:** Socio-economic disparities and age in breast cancer stage at diagnosis

**Funding:** This work was supported by "Fondation de France"

For Review Only

## ABSTRACT

**Background:** This study aimed to determine the impact of socio-economic and geographic disparities on disease stage in breast cancer patients according to age.

**Methods:** All women with primary invasive breast cancer, diagnosed from 1998 to 2009 in the department of Côte d'Or were retrospectively selected using data from the Côte d'Or breast cancer registry. European transnational ecological deprivation index (FEDI) was used to measure the socio-economic environment. Relationships between socio-geographic deprivation and disease stage according to age were assessed by a multilevel multinomial logistic regression model.

**Results:** In total, 4364 women were included. In multivariable analysis, socio-economic deprivation was associated with disease stage at diagnosis. Women living in the most deprived area were more likely to be diagnosed with an advanced tumour stage (stage IV) than earlier stage (stage I) with OR= 1.64 [1.14-2.34]. Women aged between 50-74 years old and living in deprived areas were more often diagnosed with an advanced tumour stage (stage IV) than earlier stage (stage I) with OR=2.04[1.22-3.43].

**Conclusions:** Socio-economic factors affected tumour stage at diagnosis. Living in a deprived area was linked to advanced-stage breast cancer at diagnosis only in women aged 50-74 years old. This is probably due to the socio-economic disparities in participation in organized breast cancer screening programmes.


**Key words:** Age; Breast cancer stage; European deprivation index; Socio-economic inequalities; Multilevel analyses

For Review Only

## INTRODUCTION

Breast cancer (BC) has a relatively good prognosis; the net survival rate at 5 years was 89% for cancers diagnosed from 2001 to 2004 in France[1]. This prognosis was closely associated with the cancer stage at diagnosis and access to care after the diagnosis[2].

With the aging population and the increase in life expectancy, BC is largely a disease of older women[3]. In France, in 2012, higher incidence rates of BC were reported in women aged 65 and older[2]. The management of BC in this age group can be challenging with the presence of comorbidities and concomitant medication[4] which could interact with diagnosis stage, treatment or survival in BC. Furthermore, several reports have suggested strong socio-economic and geographic inequalities in the stage of the disease at diagnosis in women with BC in developing countries and in the United States. Indeed, differences in cancer burden, disease stage, treatment, and outcome among population groups have been found to be closely related to key social and economic characteristics such as education, poverty level, social and physical environments, health behaviour and availability of health care services[5,6]. However, faced with the difficulties of routinely collecting individual socio-economic data (level of education, income…), especially in cancer registries, several studies used neighbourhood socioeconomic position data to examine associations between socioeconomic position and health[7,8]. Studies conducted in the United states, Sweden and China over the past decade have indicated that individuals living in less developed areas often had worse general health compared with individuals living in relatively developed areas[9-12]. In addition, some studies performed in Pakistan and Australia showed that rates of advanced-stage BC were higher in women living in deprived areas and in remote areas[5,13]. To our knowledge, few studies have reported data about the link between the socio-economic level of an area and disparities in cancer stage at diagnosis according to age, and none have been conducted using French population-based data.

For Review Only

The purpose of the present study was to identify socio-economic and geographic determinants on disease stage in BC patients according to age.

For Review Only

## METHODS

### Population

A population-based study was undertaken using data from the Côte d'Or breast and gynaecological cancer registry. This registry has been collecting data on all patients with newly-diagnosed breast and gynaecological cancer since 1982. The registry catchment area has approximately 500 000 inhabitants, including about 270 000 women. The population of Côte d'Or is predominantly rural with low migration. All cases of BC occurring in residents of Côte d'Or at the time of diagnosis are collected in the registry database. The management of patients with BC in the department is multidisciplinary and is centralised mainly in Dijon, which has a comprehensive cancer care centre (60% of patients of the registry), a University Hospital and some private hospitals[14]. Women with invasive BC diagnosed in the years 1998 -2009 and residing in Côte d'Or at the date of diagnosis were identified from the Côte d'Or breast and gynaecological cancer registry database. Women with *in situ* BC or those for whom the only information was that given on the death certificate (DCO) were excluded. For patients with synchronous bilateral BC, the most advanced tumour according to the number of positive nodes, the tumour size, the Scarff, Bloom, and Richardson (SBR) grade and the tumour histology was included.

### Studied variables and endpoints

Social and geographic variables included place of residence (rural/urban), distance from the place of residence to the nearest cancer radiology centre (categorized according to tertiles: <2km, 2-8km and ≥9km) and the FEDI (French European Deprivation Index)[15] which is an index to measure the socio-economic environment. FED Index tertiles were obtained by geocoding the residence address in small geographical units, Merged Islet for Statistical Information (MISI). These MISI were used to classify social deprivation, with tertile 1 being the most affluent and tertile 3 the most deprived area. The score of the FED

For Review Only

Index for a geographical unit is calculated using the following variables: overcrowding, no access to a system of central or electric heating, non-owner, unemployment, foreign nationality, no access to a car, unskilled worker-farm worker, household with 6 or more persons, low level of education (less than first stage of secondary-level education), single-parent household. The other studied variables were age at diagnosis, which was categorized into three classes: < 50 years, 50-74 years and > 74 years to take into account the age group (50-74 years) affected by the organized breast cancer screening program in France, the tumour stage (categorized according to the American Joint Committee on Cancer TNM staging system version 5 into early stage: stage I, middle stage: stages II+III and advanced stage: stage IV), diagnosis circumstances (clinical signs, medical imaging = opportunistic and/or organized screenings), and comorbidities. The comorbidities were collected at the diagnosis, as all of the diseases associated with BC at the time of diagnosis: diabetes, high blood pressure, neurological disease (Alzheimer, Parkinson, epilepsy), psychiatric illness, tuberculosis, thyroid disorder, genetic abnormalities and a previous history of disease that affected treatment (renal disease, heart failure). Comorbidities were classified into two categories: at least one comorbidity and no comorbidity.

**Statistical methods**

Qualitative variables were described as percentages. The percentage of missing values was also provided. Variables were compared according to the FED Index tertile (Most affluent, Middle and Most deprived) and age classes using Chi square and Cochran-Armitage trend tests.

The socio-economic determinants for stage at diagnosis were identified by a multilevel multinomial logistic regression analyses. First level data were individual data and second level data were aggregated data (FED Index for MISI). All variables with a univariable p-

For Review Only

value ≤ 0.10 were eligible for multivariable analyses. Correlations and interactions were tested for eligible variables. To prevent co-linearity, when there was a significant correlation between two variables, one variable was retained according to its clinical relevance or to the value of the likelihood ratio. Parameter estimates are presented as odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals (CI).

All reported p values are two-sided. The statistical significance level was set at $p < 0.05$. Analyses were done using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and STATA version 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

For Review Only

## RESULTS

### Patients' characteristics

A total of 4364 women with BC were retained for the study. Median age at diagnosis was 60 years (range 25 to 99 years). The majority of the women in our study were diagnosed with clinical signs (52%), with an early tumour stage (45.9%), had hormone receptor-positive tumours (84.9%) and lived in urban areas (65.4%). A total of 38.1% lived in the most affluent areas. The proportion of older women living in the most deprived area was higher than the ones living in the most affluent area. Women living in the most affluent area were younger than the others whereas women living in the most deprived areas were more frequently diagnosed with stage IV disease, were more frequently diagnosed by clinical signs, had more comorbidities and were more likely to live in urban areas than were other women ($p \leq 0.01$) (Table1). Concerning age, the proportion of women with advanced stage (stage IV), with comorbidities, living in an urban area and living near to a cancer radiology centre increased with age ($p \leq 0.02$). The proportion of women with medical imaging was higher for those aged 50-74 years ($p=0.0004$) (Table 2).

### Multilevel socio-economic and geographic determinants

#### *All population*

Univariable multilevel analysis showed that age, diagnosis circumstances, comorbidities, FED Index and distance were eligible for multivariable analyses.

Multivariable multilevel analysis showed that the risk of advanced-stage (stage IV) disease at diagnosis was higher in the oldest age group (> 74 years) ($p=0.006$), and in those who lived in the most deprived areas ($p=0.007$) in comparison to early stage (stage I). In fact, patients aged more than 74 years old were more likely to be diagnosed with stage IV than with stage I, OR=1.85, 95% CI= [1.19-2.88]. For women with comorbidities, the risk to be diagnosed with stage II+III than with stage I was OR= 1.27, 95% CI= [1.09-1.47]. Those who

lived in the most deprived areas were more likely to be diagnosed with stage IV than with stage I, OR=1.64, 95% CI= [1.14-2.34]. The risk was lower in women who were diagnosed on medical imaging than in those diagnosed in clinical circumstances (p<0.0001); stages II+III/I with OR= 0.34, 95% CI= [0.29-0.39] and stages IV/I with OR= 0.11, 95% CI= [0.06-0.18] (Table 3).

***According to age groups***

Subgroup univariable analyses showed that diagnosis circumstances and comorbidities were eligible for multivariable analyses in women aged less than 50 years. Multivariable analyses showed that in women aged less than 50 years old, diagnosis on medical imaging was linked to the BC stage at diagnosis. Stages II+III/I: OR=0.43, 95% CI= [0.32-0.59] and stages IV/I: OR=0.19 95% CI= [0.06-0.61]. However, there was no effect of comorbidities on the disease stage at diagnosis (p=0.07).

For women aged between 50-74 years old, diagnosis circumstances, comorbidities and FED Index were eligible for multivariable analyses. Being diagnosed by medical imaging was associated with a lower risk of advanced-stage disease, OR=0.30 [0.25-0.36] and OR= 0.08 [0.04-0.16] respectively for stages II+III/I and stages IV/I. The presence of comorbidities was associated with a higher risk of advanced-stage at diagnosis (II+III) OR=1.31 [1.08-1.59]. Women aged between 50-74 years old and living in the most deprived area were more frequently diagnosed with an advanced stage (stage IV), OR=2.04 [1.22-3.43].

In older women, diagnosis circumstances and distance to the nearest cancer radiology centre were eligible for multivariable analyses. In multivariable analyses, only the diagnosis circumstances had an effect on the stage at diagnosis: for stages II+III/I, OR=0.36 [0.24-0.54] and for stages IV/I, OR=0.16 [0.05-0.52] (Table 4).

For Review Only

## DISCUSSION

This paper assessed the association between socio-economic geographic disparities and the stage at diagnosis in BC women by using area measures of socio-economic status and geographic localization.

One strength of this study is that it is a population-based study with data from the Côte d'Or breast and gynaecological cancer registry. Therefore, the results could be considered representative of women with BC living in the department during the period from 1998 to 2009. Another strength was the use of the FEDI (French European Deprivation Index) which is an ecological deprivation index constructed from the European survey. This index is specific to the context of European cultural and social policy and is suitable for assessing deprivation in the French population. It provides scores available for all of the smallest units (MISI) of the entire French mainland and includes both objective and subjective poverty of the population, thus making it possible to consider deprivation as a whole[15].

The results of this study showed that living in a deprived area was linked to older age at diagnosis. Indeed, the socio-economic condition of elderly people is usually not as good as that of younger subjects. Some reports have highlighted the close relationship between old age and poor socio-economic status[16,17]. Furthermore, living in deprived areas was associated with advanced stage at diagnosis, clinical diagnosis circumstances, the presence of comorbidities and living in an urban area. This could be explained by the lack of medical follow-up, which could be responsible for the advanced stage at diagnosis with clinical diagnosis.

Indeed, many studies have reported that living in the most deprived area was associated with a diagnosis of advanced or metastatic disease[9,16,18,19].

Another finding was an unfavourable tumour stage in elderly women, which highlighted the impact of age on BC stage at diagnosis[20-22]. This could be explained by the delay in the diagnosis of BC due to fewer or no screening mammography examinations in

For Review Only

older women. Moreover, as previously found[23], older age was also associated with more clinical diagnoses than diagnoses on medical imaging, more comorbidities at diagnosis and a greater likelihood of living in an urban area than in a rural area.

However, according to age subgroup analysis, living in a deprived area was linked to an advanced stage at the diagnosis of BC only in women aged between 50- 74 years old. This result was found in another study[24]. One explanation could be organized screening in this age group and the fact that the most disadvantaged populations are less likely to take part in organized screening. It is well known that BC organized screening uptake is lower in the most disadvantaged populations[25-29] due to fatalistic attitudes about cancer and the lack of knowledge about the risk of BC.

Like in other studies, our results also showed that advanced stage at diagnosis was not associated with increased travel time to a diagnosing facility or the nearest mammography facility[30-32]. One surprising result was that the presence of comorbidities was linked to advanced stages II+III at the diagnosis of BC and not to advanced stage IV. This can be explained by the fact that in women with stage IV, the severity and extension of the tumour mask the effect of comorbidities on the stage at discovery. In women aged 50-74 years, the supplementary explanation can be the lower attendance for BC screening and consequently later discovery of BC with stages II+III.

The results of this study highlight the importance of considering age in studying the impact of socio-economic and geographic factors on tumour stage at the diagnosis in BC. Indeed, there were wide variations according to age groups regarding health concerns. Older women with BC were more likely to have comorbidities that could affect both cancer stage at diagnosis and access to care. Age can therefore interact with socio-economic and geographic determinants and hide their effects. By contrast, for women aged 50-74 years, the effect of

For Review Only

socio-economic factors on disease stage was stronger, because these women were more likely to have been exposed to BC screening than were older or younger women[33].

**Conclusions:** This population-based study showed that socio-economic factors affected disease stage at diagnosis. According to age, living in a deprived area was linked to an advanced stage at the diagnosis of BC only in women aged 50-74 years; due probably to the impact of socio-economic disparities on participation in organized breast cancer screening programmes.

For Review Only

**ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank Ludovic Bouzigues for data collection and Philip Bastable for correcting the manuscript. This work was supported by "Fondation de France" (grant number 2012-00031586).

**CONFLICT OF INTEREST STATEMENT**

None declared

**KEY-POINTS**

- Socio-economic factors affected tumour stage at diagnosis
- women aged 50-74 years stage at diagnosis were affected by socioeconomic disparities
- No association between travel distance to a diagnosing facility and tumour stage

For Review Only

## REFERENCES

1. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana-Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 – Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p.

2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.

3. O'Connor T, Shinde A, Doan C, Katheria V, Hurria A. Managing breast cancer in the older patient. Clin Adv Hematol Oncol 2013 Jun;11:341–347.

4. Sinha R, Coyle C, Ring A. Breast cancer in older patients: national cancer registry data. Int J Clin Pract 2013 Jul; 67:698–700.

5. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, FCPS. Effect of social class disparities on disease Stage, quality of treatment and survival outcomes in breast cancer patients from developing countries. The Breast Journal 2008; 14:372-375.

6. Cross CK, Harris J, Recht A. Race, socioeconomic status, and breast cancer in the U.S. What have we learned from clinical studies? Cancer 2002; 95:1989–1999.

7. Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. Soc Sci Med 2008; 67:2007-2016.

8. Yu M, Tatalovich Z, Gibson JT, Cronin KA. Using a composite index of socioeconomic status to investigate health disparities while protecting the confidentiality of cancer registry data. Cancer Causes Control 2014; 25:81-92.

For Review Only

9. Wang Q, Li J, Zheng S, Li JY et al. Breast cancer stage at diagnosis and area-based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective clinical epidemiological study in China. BMC Cancer. 2012;12:122-132.

10. Krieger N, Chen JT, Waterman PD, Rehkopf DH, Subramanian SV. Painting a Truer Picture of US Socioeconomic and Racial/Ethnic Health Inequalities: The Public Health Disparities Geocoding Project. Am J Public Health. 2005;95:312-23.

11. O'Campo P. Invited Commentary: Advancing Theory and Methods for Multilevel Models of Residential Neighborhoods and Health. Am J Epidemiol 2003;157:9-13.

12. Chaix B, Rosvall M, Merlo J. Recent increase of neighborhood socioeconomic effects on ischemic heart disease mortality: a multilevel survival analysis of two large Swedish cohorts. Am J Epidemiol 2007;165:22-26.

13. Baade PD, Turell G, Aitken JF. Geographic remoteness, area-level socio-economic disadvantage and advanced breast cancer: a cross-sectional, multilevel study. J Epidemiol Community Health 2011; 65: 1037-1043.

14. Dabakuyo TS, Arnaud A, Maingon P et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on survival in breast cancer patients in daily practice: a population-based Study. European Journal of Cancer Care 2013; 22: 638–647.

15. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health 2012 Nov; 66:982-989.

16. 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: 836-840.

17. Quaglia A, Lillini R, Casella C et al. The combined effect of age and socio-economic status on breast cancer survival. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 77:210-220.

For Review Only

18. Berger F, Doussau A, Gautier C et al. Impact of socioeconomic status on stage at diagnosis of breast cancer. Rev Epidemiol Sante Publique 2012; 60:19-29. [Article in French].

19. Lyratzopoulos G, Abel GA, Brown CH, et al. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patients with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma, ovarian and endometrial cancer. Ann Oncol 2013; 24:843-850.

20. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in The Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127 805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 124: 801-807.

21. Dialla PO, Dabakuyo TS, Marilier S et al. Population-based study of breast cancer in older women: prognostic factors of relative survival and predictors of treatment. BMC Cancer 2012; 12:472-481.

22. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol 2010, 28:2038–2045.

23. Dialla PO, Quipourt V, Gentil J et al. In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. Geriatr Gerontol Int 2014 *(In press)*.

24. Rutherford MJ, Hinchliffe SR, Abel GA, Lyratzopoulos G, Lambert PC, Greenberg DC. How much of the deprivation gap in cancer survival can be explained by variation in stage at diagnosis: An example from breast cancer in the East of England. Int J Cancer. 2013 Nov; 133: 2192-2200.

25. Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G. Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: a multilevel analysis in Calvados, France. Cancer Epidemiol. 2010; 34:309-315.

For Review Only

26. Dailey AB, Brumback BA, Livingston M D, Jones BA, Curbow BA, Xu X. Area-Level Socioeconomic Position and Repeat Mammography Screening Use: Results from the 2005 National Health Interview Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20:2331-2344.

27. Maheswaran R, Pearson T, Jordan H, Black D. Socioeconomic deprivation, travel distance, location of service, and uptake of breast cancer screening in North Derbyshire, UK. J Epidemiol Community Health 2006; 60:208–212.

28. Euler-Chelpin MV, Olsen AH, Njor S, Vejborg I, Schwartz W and Lynge E. Socio-demographic determinants of participation in mammography screening. Int. J. Cancer 2008; 122: 418–423.

29. Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A et al. European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France. Prev Med 2014 ;63:103-108.

30. Henry KA, Boscoe FP, Johnson CJ et al. Breast cancer stage at diagnosis: is travel time important? J Community Health 2011; 36:933-942.

31. Schroen AT, & Lohr M E. Travel distance to mammography and the early detection of breast cancer. Breast Journal, 2009; 15: 216–217.

32. Celaya MO, Berke EM, Onega TL et al. Breast cancer stage at diagnosis and geographic access to mammography screening (New Hampshire, 1998–2004). Rural and Remote Health, 2010; 10(2), 1361-1372.

33. Adams J, White M, Forman D. Are there socioeconomic gradients in stage and grade of breast cancer at diagnosis? Cross sectional analysis of UK cancer registry data. BMJ 2004. 329:142-143.

For Review Only

**Table 1. Patients characteristic according to FEDI score**

| Variables | Most affluent | | Middle | | Most deprived | | p value[a] | All cases | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (1661) | % | n (1330) | % | n (1353) | % | | N (4344) | % |
| **Age** | | | | | | | <0.0001[b] | | |
| <50 | 416 | 25.0 | 288 | 21.7 | 307 | 22.7 | | 1011 | 23.3 |
| 50-74 | 998 | 60.1 | 758 | 57.0 | 782 | 57.8 | | 2538 | 58.4 |
| > 74 | 247 | 14.9 | 284 | 21.4 | 264 | 19.5 | | 795 | 18.3 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | 0 | 0.0 |
| **Stage at diagnosis** | | | | | | | 0.0009[b] | | |
| I | 805 | 48.5 | 605 | 45.5 | 588 | 43.5 | | 1998 | 46.0 |
| II+III | 748 | 45.0 | 597 | 44.9 | 635 | 46.9 | | 1980 | 45.6 |
| IV | 66 | 4.0 | 75 | 5.6 | 97 | 7.2 | | 238 | 5.5 |
| Unknown | 42 | 2.5 | 53 | 4.0 | 33 | 2.4 | | 128 | 2.9 |
| **Diagnosis circumstances** | | | | | | | 0.005 | | |
| Clinical | 828 | 49.8 | 695 | 52.3 | 738 | 54.5 | | 2261 | 52.0 |
| Medical imaging[c] | 706 | 42.5 | 512 | 38.5 | 508 | 37.5 | | 1726 | 39.7 |
| Unknown | 127 | 7.6 | 123 | 9.2 | 107 | 7.9 | | 357 | 8.2 |

For Review Only

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Comorbidities** | | | | | | | 0.01 | | |
| No | 604 | 36.4 | 438 | 32.9 | 442 | 32.7 | | 1484 | 34.2 |
| Yes | 726 | 43.7 | 622 | 46.8 | 657 | 48.6 | | 2005 | 46.2 |
| Unknown | 331 | 19.9 | 270 | 20.3 | 254 | 18.8 | | 855 | 19.7 |
| **Place of residence** | | | | | | | <0.0001 | | |
| Urban | 840 | 50.6 | 905 | 68.0 | 1087 | 80.3 | | 2832 | 65.2 |
| Rural | 821 | 49.4 | 425 | 32.0 | 266 | 19.7 | | 1512 | 34.8 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | 0 | 0.0 |
| **Distance to go to the nearest cancer radiology centre** | | | | | | | <0.0001[b] | | |
| < 2km | 386 | 23.2 | 631 | 47.4 | 569 | 42.1 | | 1586 | 36.5 |
| 2km ≤ distance ≤ 8km | 694 | 41.8 | 321 | 24.1 | 320 | 23.7 | | 1335 | 30.7 |
| ≥ 9km | 565 | 34.0 | 365 | 27.4 | 457 | 33.8 | | 1387 | 31.9 |
| Unknown | 16 | 1.0 | 13 | 1.0 | 7 | 0.5 | | 36 | 0.8 |

[a]Cochran-Armitage trend test

[b]Chi square test

[c]Medical imaging = opportunistic and organized screenings for patients aged 50-74 years and opportunistic screening for patients aged<50 years aged>74 years

For Review Only

**Table 2. Patients characteristics by age**

| Variables / Age | <50 years | | 50-74 years | | >74 years | | p value[a] | All cases | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (1015) | % | n (2546) | % | n (803) | % | | N (4364) | % |
| **Stage at diagnosis** | | | | | | | <0 0001[b] | | |
| I | 451 | 44.4 | 1317 | 51.7 | 233 | 29.0 | | 2001 | 45.9 |
| II+III | 505 | 49.8 | 1063 | 41.8 | 421 | 52.4 | | 1989 | 45.6 |
| IV | 40 | 3.9 | 121 | 4.8 | 80 | 10.0 | | 241 | 5.5 |
| Unknown | 19 | 1.9 | 45 | 1.8 | 69 | 8.6 | | 133 | 3.0 |
| **Diagnosis circumstances** | | | | | | | 0.0004 | | |
| Clinical | 639 | 63.0 | 1058 | 41.6 | 571 | 71.1 | | 2268 | 52.0 |
| Medical imaging[c] | 301 | 29.7 | 1306 | 51.3 | 125 | 15.6 | | 1732 | 39.7 |
| Unknown | 75 | 7.4 | 182 | 7.1 | 107 | 13.3 | | 364 | 8.3 |
| **Comorbidities** | | | | | | | <0.0001 | | |
| No | 531 | 52.3 | 782 | 30.7 | 171 | 21.3 | | 1484 | 34.0 |
| Yes | 258 | 25.4 | 1233 | 48.4 | 523 | 65.1 | | 2014 | 46.2 |
| Unknown | 226 | 22.3 | 531 | 20.9 | 109 | 13.6 | | 866 | 19.8 |
| **Place of residence** | | | | | | | 0.02 | | |

For Review Only

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Urban | 637 | 62.8 | 1669 | 65.6 | 546 | 68.0 | | 2852 | 65.4 |
| Rural | 378 | 37.2 | 877 | 34.4 | 257 | 32.0 | | 1512 | 34.6 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | 0 | 0.0 |
| **Distance to go to the nearest cancer radiology centre** | | | | | | | <0 0001[b] | | |
| < 2km | 338 | 33.3 | 918 | 36.1 | 334 | 41.6 | | 1590 | 36.4 |
| 2km ≤ distance ≤ 8km | 323 | 31.8 | 829 | 32.6 | 193 | 24.0 | | 1345 | 30.8 |
| ≥ 9km | 342 | 33.7 | 778 | 30.6 | 269 | 33.5 | | 1389 | 31.8 |
| Unknown | 12 | 1.2 | 21 | 0.8 | 7 | 0.9 | | 40 | 0.9 |

[a]Cochran-Armitage trend test

[b]Chi square test

[c]Medical imaging = opportunistic and organized screenings for patients aged 50-74 years and opportunistic screening for patients aged<50 years aged>74 years

For Review Only

**Table 3. Impact of socio-economic and geographic disparities on stage at diagnosis**

| | Multivariate multilevel analysis (N=3355) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Stage at diagnosis** | **II+III vs. I** | | | **IV vs. I** | | |
| **Variables** | **OR** | **95%CI** | **p value** | **OR** | **95%CI** | **p value** |
| **Age** | | | | | | **0.02**[b] |
| <50 years | 1 | | | 1 | | |
| 50-74 years | 0.87 | 0.73-1.05 | 0.15 | 1.44 | 0.95-2.17 | 0.09 |
| >74 years | 1.06 | 0.84-1.33 | 0.61 | 1.85 | 1.19-2.88 | 0.006 |
| **Diagnosis circumstances** | | | | | | **<0.0001**[b] |
| Clinical | 1 | | | 1 | | |
| Medical imaging[a] | 0.34 | 0.29-0.39 | <0.0001 | 0.11 | 0.06-0.18 | <0.0001 |
| **Comorbidities** | | | | | | **0.002**[b] |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Yes | 1.27 | 1.09-1.47 | 0.002 | 1.3 | 0.94-1.79 | 0.12 |
| **FED Index** | | | | | | **0.10**[b] |
| Tertile1 | 1 | | | 1 | | |
| Tertile2 | 1.04 | 0.87-1.24 | 0.64 | 1.21 | 0.82-1.78 | 0.34 |
| Tertile3 | 1.03 | 0.86-1.22 | 0.76 | 1.64 | 1.14-2.34 | 0.007 |
| **Distance to go to the nearest cancer radiology centre** | | | | | | **0.23**[b] |
| < 2km | 0.93 | 0.78-1.11 | 0.44 | 1.01 | 0.70-1.45 | 0.95 |
| 2km ≤ distance ≤ 8km | 1 | | | 1 | | |
| ≥ 9km | 1.14 | 0.95-1.36 | 0.15 | 0.92 | 0.63-1.35 | 0.68 |

[a]Medical imaging = opportunistic and organized screenings for patients aged 50-74 years and opportunistic screening for patients aged<50 years aged>74 years

[b]Global effect

For Review Only

**Table 4. Impact of socio-economic and geographic disparities on stage at diagnosis according to age groups**

| | Multivariate multilevel analysis | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Stage at diagnosis** | **II+III vs. I** | | | **IV vs. I** | | |
| **Variables** | **OR** | **95%CI** | **p value** | **OR** | **95%CI** | **p value** |
| **<50 years** | **(N=775)** | | | | | |
| Diagnosis circumstances | | | | | | **<0.0001[b]** |
| Clinical | 1 | | | 1 | | |
| Medical imaging[a] | 0.43 | 0.32-0.59 | <0.0001 | 0.19 | 0.06-0.61 | 0.006 |
| Comorbidities | | | | | | **0.07[b]** |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Yes | 1.33 | 0.98-1.80 | 0.07 | 1.66 | 0.84-3.28 | 0.14 |
| **50-74 years** | **(N=1965)** | | | | | |
| Diagnosis circumstances | | | | | | **<0.0001[b]** |
| Clinical | 1 | | | 1 | | |
| Medical imaging[a] | 0.30 | 0.25-0.36 | <0.0001 | 0.08 | 0.04-0.16 | <0.0001 |
| Comorbidities | | | | | | **0.009[b]** |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Yes | 1.31 | 1.08-1.59 | 0.006 | 1.38 | 0.87-2.19 | 0.17 |
| FED Index | | | | | | **0.09[b]** |
| Tertile1 | 1 | | | 1 | | |
| Tertile2 | 0.96 | 0.76-1.20 | 0.70 | 1.34 | 0.76-2.35 | 0.31 |
| Tertile3 | 1.02 | 0.82-1.28 | 0.84 | 2.04 | 1.22-3.43 | 0.007 |
| **>74 years** | **(N=660)** | | | | | |
| Diagnosis circumstances | | | | | | **<0.0001[b]** |
| Clinical | 1 | | | 1 | | |
| Medical imaging[a] | 0.36 | 0.24-0.54 | <0.0001 | 0.16 | 0.05-0.52 | 0.002 |

For Review Only

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Distance to go to the nearest cancer radiology centre | | | | | | **0.08**[b] |
| < 2km | 0.72 | 0.48-1.07 | 0.10 | 0.96 | 0.53-1.73 | 0.89 |
| 2km ≤ distance ≤ 8km | 1 | | | 1 | | |
| ≥ 9km | 1.12 | 0.73-1.71 | 0.61 | 0.63 | 0.33-1.23 | 0.18 |

[a] Medical imaging = opportunistic and organized screenings for patients aged 50-74 years and opportunistic screening for patients aged<50 years aged>74 years

[b]Global effect

For Review Only

### III.2.3. Conclusions

Cette étude réalisée sur une base de population montre que les facteurs socio-économiques affectent le stade de découverte du cancer du sein. Selon l'âge au diagnostic, le fait de vivre dans une zone défavorisée était associé à un diagnostic tardif du cancer du sein uniquement chez les femmes âgées de 50 à 74 ans. Cela s'explique par l'existence du dépistage organisé dans ce groupe d'âge et le fait que les femmes les plus défavorisées sont susceptibles de moins participer à ce programme. Il est bien connu que la participation au programme de dépistage organisé est plus faible chez les femmes les plus précaires en raison d'un manque d'information sur les moyens diagnostics et de prise en charge médicale et d'une sous-estimation du risque du cancer du sein [149,150].

## III.3. Dans le cancer du sein, les traitements et le pronostic sont-ils les mêmes quelque soit l'âge du patient ? Une étude réalisée sur une base de population au cours de la période de 1998 à 2009

### III.3.1. Contexte

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic comparativement à la majorité des autres cancers et une amélioration de la survie a été rapportée au cours des dernières décennies en Europe [6,8]. Cette amélioration est supposée être le résultat d'un diagnostic précoce, en particulier le recours aux campagnes de dépistage mammographique de masse et les effets des traitements notamment l'utilisation de thérapies adjuvantes efficaces [7,9,10,151]. La stratégie thérapeutique du cancer du sein est basée sur le stade initial de la tumeur, l'âge au diagnostic de la patiente, son état général de santé, l'histologie tumorale et les facteurs pronostiques [152]. Au cours des dernières années, les variations dans le traitement du cancer du sein en fonction de l'âge sont devenues un enjeu important. En effet, chez les femmes âgées, la présence de comorbidités et la poly-médication pourraient perturber le traitement du cancer du sein ou la survie des patientes. En outre, la sous-représentation des personnes âgées dans les essais cliniques prospectifs a rendu difficile le développement d'une approche thérapeutique la plus appropriée et la meilleure chez ces patients, entrainant un effet négatif sur la survie [14,17,91]. De ce fait, la survie dans le cancer du sein se trouve associée aux facteurs pronostiques tels que l'âge au diagnostic en plus des facteurs cliniques comme, le stade de la tumeur, l'histologie et le grade [153]. Cependant, si plusieurs études ont montré l'effet de l'âge sur le stade au diagnostic du cancer et sur la survie, ces résultats demeurent controversés [153–157]. L'objectif de ce travail était de décrire les traitements, la survie et les facteurs pronostiques en fonction de l'âge chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, diagnostiqué entre 1998 et 2009 en Côte d'Or.

JOBNAME: No J /Xpp84/wiley_jou

| Toppan Best-set Premedia Limited | |
|---|---|
| Journal Code: GGI | Proofreader: Mony |
| Article No: GGI12327 | Delivery date: 10 Jun 2014 |
| Page Extent: 10 | |

Geriatr Gerontol Int 2014

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

# In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998–2009

Pegdwende Olivia Dialla,[1,2*] Valérie Quipourt,[3] Julie Gentil,[1,2] Sophie Marilier,[3] Marie-Laure Poillot,[1,2] Patrick Roignot,[4] Thierry Altwegg,[5] Ariane Darut-Jouve,[6] Sévérine Guiu,[7] Patrick Arveux[1,2] and Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli[2,8*]

[1]Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or, [7]Department of Medical Oncology, and [8]Biostatistics and Quality of Life Unit, Centre Georges François Leclerc Comprehensive Cancer Centre, Dijon Cedex, [2]EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, Dijon, [3]Coordination Unit in Geriatric Oncology in Burgundy, Hôpital de jour Gériatrique, Hôpital de Champmaillot, Dijon Cedex, [4]Pathology Centre, Dijon, [5]Radiotherapy Centre of Park, Dijon, and [6]Private Hospital Clément-Drevon, Dijon, France

**Aim:** The present study aimed to describe treatments, relative survival and prognostic factors in breast cancer patients according to age.

**Methods:** All women with primary invasive breast cancer, diagnosed from 1998 to 2009 in the department of Côte d'Or, were retrospectively selected. Variations in treatments administered according to age (<50 years, 50–74 years, >74 years) and period were assessed using Cochran–Armitage trend tests and $\chi^2$-tests, respectively. Prognostic factors according to age were estimated using a generalized linear model with a Poisson error structure.

**Results:** Overall, 4305 women were included. The oldest women (aged >74 years) were more likely than the youngest women to have comorbidities, advanced stage tumors, hormone receptor-positive tumors and be human epidermal growth factor receptor 2-negative. The use of breast conserving surgery plus adjuvant therapy decreased in older women (>74 years), whereas the proportions of women without treatments and with adjuvant hormone therapy increased with age. Multivariate relative survival analyses according to age showed an increased risk of death in women aged 50–74 years and >74 years with comorbidities compared with those without comorbidities; relative excess risks were 1.85 (1.13–3.02) and 3.23 (1.26–8.31), respectively. In contrast, a decreased risk of death was observed in women aged 50–74 years diagnosed by medical imaging compared with those diagnosed by clinical signs; relative excess risks 0.44 (0.22–0.89).

**Conclusion:** Elderly women compared with the youngest women were diagnosed with more favorable tumor biology (hormone receptor-positive tumors, human epidermal growth factor receptor 2-negative). However, survival was poor in elderly women who had comorbid conditions, did not attend screening mammography examinations and were undertreated. Geriatr Gerontol Int 2014; ••: ••–••.

Keywords: aging, breast cancer, prognostic factors, relative survival, treatments.

## Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequent malignancy in women in France.[1–3] With approximately 53 000 new cases in 2011, BC is the most incident cancer in women. It accounted for 33% of all female incident cancers and approximately 15% of all incident cancers in both sexes in 2011.[3] The prognosis for BC is usually better than that for other major cancers, and an improvement in survival over the past few decades has been reported.[4,5] This improvement is assumed to be the result of earlier diagnosis, particularly the use of mammography or mass-screening campaigns, and treatment effects, particularly the use of effective adjuvant therapy.[6–9] The treatment strategy for BC is based on the initial stage of the tumor, the patient's age, general health, tumor histology and prognostic factors.[10] In recent years,

Accepted for publication 27 April 2014.

Correspondence: Ms Pegdwende Olivia Dialla PharmD MPH, Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or, Centre Georges-François Leclerc Comprehensive Cancer Centre, 1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.
Email: odialla@cgfl.fr
*These authors contributed equally.

© 2014 Japan Geriatrics Society

doi: 10.1111/ggi.12327

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 2 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 906CCEB2
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



variations in BC treatment with age have become an important issue. In the elderly, the presence of comorbidities and concomitant medication could interact with treatment or survival in BC. In addition, the underrepresentation of elderly patients in prospective clinical trials has made it difficult to develop the most appropriate approach and best treatment in such patients, and this has had a negative effect on survival.[11–13]

Survival in BC is associated with prognostic factors, such as the patient's age, tumor stage, histology and grade, and the effectiveness of treatment.[14] However, numerous studies have reported data about the effect of age and disease stage on survival, and the results have been conflicting, especially in regard to the effect of age, which is still controversial.[14–18] Furthermore, few studies have reported data about variations in treatment, the evolution of survival over time and prognostic factors according to age using population-based data.

Indeed, prognostic factors can vary according to age at diagnosis. However, this issue has not been studied using population-based data in France.

In France, cancer registries have been set up to collect population-based cancer survival data. These data are useful to assess the effectiveness of strategies to control the incidence of cancer. The Côte d'Or breast and gynecological cancer registry is the only cancer registry in France to focus on breast and gynecological cancer. It records tumor and therapy characteristics of all patients diagnosed with breast and gynecological cancer in the department of Côte d'Or. It offers a unique opportunity to describe tumor characteristics, treatments and survival in a large population, and over a long period of time.

The aim of the present study was to describe treatments, survival and prognostic factors in BC patients according to age using all cases diagnosed between 1998 and 2009, and recorded in the Côte d'Or breast cancer registry.

## Methods

### Population

A population-based study was undertaken using data from the Côte d'Or breast and gynecological cancer registry. This registry has been collecting data on all patients with newly-diagnosed breast and gynecological cancer since 1982. The registry catchment area has approximately 500 000 inhabitants, including approximately 270 000 women. The population of Côte d'Or is predominantly rural with low migration. All cases of BC occurring in residents of Côte d'Or at the time of diagnosis are collected in the registry database. The management of patients with BC in the department is multidisciplinary and is centralized mainly in Dijon, which has a comprehensive cancer care center (60% of patients of the registry), a university hospital and some private hospitals.[19]

Cases were registered from January 1998 to December 2009. Women with in situ BC, lost at the date of diagnosis or those for whom the only information was that given on the death certificate were excluded. For patients with synchronous bilateral BC, the most advanced tumor according to the number of positive nodes, the tumor size, the Scarff, Bloom and Richardson (SBR) grade, and the tumor histology was included.

### Studied variables and end-points

All patients were staged according to the Tumor–Node–Metastasis system.[20] Staging was based on pathological information; clinical information was used when pathological data were missing. Age at diagnosis was categorized into three classes: <50 years, 50–74 years and >74 years, to take into account the age group (50–74 years) affected by the BC screening program. Tumor characteristics, such as histoprognostic SBR grade classified as grades 1 + 2 or grade 3, hormone receptor status, considered positive when estrogen and/or progesterone were positive, the human epidermal growth factor receptor 2 status (Her2; negative or positive) were collected. Her2 status was determined by immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization method. Clinical and demographic data, such as menopause (yes or no), diagnosis circumstances (clinical signs, medical imaging = opportunistic and/or organized screenings), matrimonial status (single or not) and place of residence (rural or urban) were also collected. The comorbidities were collected at the diagnosis, as were all of the diseases associated with BC at the time of diagnosis: diabetes, high blood pressure, neurological disease (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy), psychiatric illness, tuberculosis, thyroid disorder, genetic abnormalities and a previous history of disease that affected treatment. Comorbidities were classified into two categories: at least one comorbidity and no comorbidity. To take into account progress in diagnosis and therapeutic options, with the introduction of targeted therapy, such as trastuzumab in 2003, and the introduction of mass-screening campaigns for BC in women aged 50–74 years in 2004 in Côte d'Or, the period of diagnosis was split into two: 1998–2003 and 2004–2009. Data related to the type of treatment were grouped into the following exclusive categories: no treatment, surgery alone, hormone therapy alone, breast-conservative surgery (BCS) followed by adjuvant therapy, mastectomy followed by adjuvant therapy and the "other treatments" category (chemotherapy alone, radiotherapy alone, chemotherapy plus hormone therapy, chemotherapy plus radiotherapy, radiotherapy plus hormone therapy, chemotherapy plus radiotherapy

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 3 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 83105F32
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



plus hormone therapy, neoadjuvant chemotherapy plus surgery plus adjuvant therapy and neoadjuvant chemotherapy plus surgery).

Survival was calculated from the date of diagnosis until the date of death or the date of last follow up. The cut-off date for the survival analysis was set at 1 January 2010. Patients who were alive after the cut-off date were censored.

### Statistical analysis

Continuous variables are described as means, standard deviations (SD) and medians, and qualitative variables as percentages. The percentage of missing values is also provided. Patients' characteristics were compared according to age classes using Cochran–Armitage trend tests.

Treatment categories were compared according to the follow-up periods using $\chi^2$-tests. Cochran-Armitage trend tests were used to compare treatments according to the age classes.

Relative survivals (RS) according to age (<50 years, 50–74 years, >74 years) were estimated using a generalized linear model with a Poisson error structure. Relative survival is an estimator of the excess mortality ratio. The excess mortality ratio is the ratio of the observed number of deaths to the expected number of deaths estimated from the expected survival probability.[21] Expected survival was estimated using age and period-matched mortality rates based on Côte d'Or female life-expectancy tables. Relative survival rates were estimated at 1 year and 5 years according to the characteristics of the patients and tumors. Follow-up time was stratified in annual intervals. Prognostic factors of survival were assessed using univariable and multivariable analyses of a generalized linear model with a Poisson error structure. All variables with a univariable P-value ≤0.20 were eligible for multivariable analyses. Correlations and interactions were tested for eligible variables. To prevent colinearity, when two variables were significantly correlated, one variable was retained according to its clinical relevance or to the value of the likelihood ratio. Relative excess risks (RER) with their 95% confidence intervals (CI) are given.

All reported P-values are two-sided. The statistical significance level was set at $P < 0.05$. Analyses were carried out using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and STATA version 11.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

## Results

### Patients' characteristics

A total of 5360 patients with BC were registered from 1998 to 2009. Among these, 662 patients presented an in situ tumor and 298 had non-incident bilateral BC. A total of 41 cases were men and 54 patients were lost at the date of diagnosis. Finally, 4305 patients were retained for the study (Fig. 1).

The median age at diagnosis was 60 years (range 25–98 years), the mean pathological tumor size was 19 mm (SD = 15) and 59% of patients were postmenopausal. The most frequently found characteristics were pT1 stage, pN0 stage, pM0, SBR grade 2, Her2-negative, oestrogen- and progesterone-positive, the presence of comorbidities, living in a couple, clinical diagnosis, and residing in an urban area. The oldest women (aged >74 years) were more likely than the youngest age groups (<50 years and 50–74 years) to present large tumors, metastases, comorbidities and hormone receptor-positive tumors. The youngest patients were more likely to present advanced SBR grade and Her2-positive tumors than were the older women. The clinical and pathological features of the studied population by age range are summarized in Table 1.

### Treatment description

Overall, 2527 patients (58.7%) received BCS plus adjuvant therapy, and 868 patients (20.2%) underwent mastectomy followed by adjuvant therapy. A total of 156 patients (3.6%) underwent surgery alone, whereas 112 patients (2.6%) received hormone therapy alone. A total of 35 patients (0.8%) did not receive any treatment, and 396 patients (9.20%) were treated by other treatments: chemotherapy alone, radiotherapy alone, chemotherapy plus hormone therapy, chemotherapy plus radiotherapy, radiotherapy plus hormone therapy, chemotherapy plus radiotherapy plus hormone therapy, neoadjuvant chemotherapy plus surgery plus adjuvant therapy and neoadjuvant chemotherapy plus surgery.

Older women (>74 years) were more likely to be treated with surgery alone and hormone therapy alone compared with younger women ($P < 0.0001$). The proportion of women with mastectomy plus adjuvant therapy increased with age ($P < 0.0001$), with the greater proportion in older; on the other side, the proportion of BCS plus adjuvant therapy was lowest in older women (>74 years) compared with younger women ($P < 0.0001$). Older women (>74 years) were more likely to receive no treatment ($P < 0.0001$) compared with their younger counterparts (Table 2).

The proportion of patients treated with mastectomy plus adjuvant therapy ($P = 0.47$) and those without treatment ($P = 0.07$) were not statistically different between the periods 1998–2003 and 2004–2009. However, in recent years, fewer patients were treated by surgery alone ($P = 0.02$): 4.2% and 3.1% for 1998–2003 and 2004–2009, respectively. The use of BCS plus adjuvant therapy decreased in the second period with 59.4% and 58.1%, respectively ($P = 0.03$). In contrast, the use

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 4 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 4867F153
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



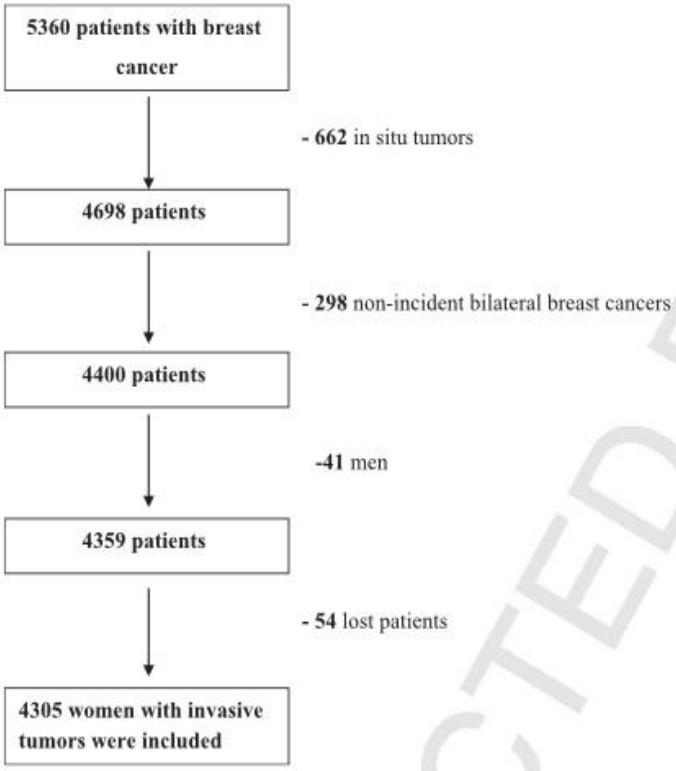



Figure 1 Summary of patients' inclusion criteria.

of hormone therapy alone was more frequent in the second period: 1.3% and 3.8% ($P < 0.0001$).

## Relative survival

The median follow up was 5.52 years (95% CI 5.28–5.66). At the cut-off, 772 deaths (18%) had occurred. Relative survival rates (RSR) at 1 years and 5 years for the whole population were 98.5% (95% CI 97.9–98.9) and 90.4% (95% CI 89.0–91.5), respectively.

Table 3 describes RSR at 1 years and 5 years according to the characteristics of the patients and tumors. The 1-year and 5-year RSR were lowest in patients aged >74 years (93.4% and 78.4%) compared with those aged <50 years (99.4% and 90.7%) and those aged 50–74 years (98.6% and 91.5%). Hormone receptor-positive status was significantly associated with better RSR. Patients with metastases had poorer RSR at 1 year and 5 years (76.5% and 31.3%) than those without metastasis (99.6% and 93.5%). RSR decreased with the increase in tumor size and in the number of positive nodes. Regarding pN stage, RS was significantly better among pN0 patients. Comorbidities were associated with a poor survival rate at 5 years. Survival in BC has tended to improve since 1998. The 5-year RSR were 89.3% and 92.3% for the periods 1998–2003 and 2004–2008, respectively.

Multivariable RS analyses showed an increased risk of death in patients with an advanced pT stage or with metastasis and a decreased risk of death in patients with hormone receptor-positive tumors for all age groups. An increased risk of death was also found in patients aged <50 years and 50–74 years with positive nodes with RER 3.03 (95% CI 1.27–7.22) and RER 3.32 (95% CI 1.81–6.09), respectively. Comorbid conditions were associated with an increased risk of death in women aged more than 50 years as compared with younger women (RER 1.73, 95% CI 0.86–3.47; RER 1.85, 95% CI 1.13–3.02; and RER 3.23, 95% CI 1.26–8.31 for patients aged <50 years, 50–74 years and >74 years, respectively). In contrast, a decreased risk of death was observed in women aged 50–74 years diagnosed by medical imaging (RER 0.44, 95% CI 0.22–0.89) (Table 4).

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 5 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: C77FFD5B
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



Table 1 Characteristics of patients and tumors by age range

| | Age <50 years n = 1003 | % | Age 50–74 years n = 2516 | % | Age >74 years n = 786 | % | P-value† | All cases n = 4305 | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pT stage | | | | | | | <0.001 | | |
| pT0+pT1+pT2 | 961 | 95.8 | 2343 | 93.1 | 610 | 77.6 | | 3914 | 90.9 |
| pT3+pT4 | 36 | 3.6 | 152 | 6.0 | 153 | 19.5 | | 341 | 7.9 |
| Unknown | 6 | 0.6 | 21 | 0.8 | 23 | 2.9 | | 50 | 1.2 |
| pN stage | | | | | | | 0.17 | | |
| pN0 | 595 | 59.3 | 1568 | 62.3 | 402 | 51.1 | | 2565 | 59.6 |
| pN+ | 394 | 39.3 | 877 | 34.9 | 319 | 40.6 | | 1590 | 36.9 |
| Unknown | 14 | 1.4 | 71 | 2.8 | 65 | 8.3 | | 150 | 3.5 |
| pM stage | | | | | | | <0.001 | | |
| pM0 | 961 | 95.8 | 2391 | 95.0 | 662 | 84.2 | | 4014 | 93.2 |
| pM1 | 38 | 3.8 | 115 | 4.6 | 79 | 10.1 | | 232 | 5.4 |
| Unknown | 4 | 0.4 | 10 | 0.4 | 45 | 5.7 | | 59 | 1.4 |
| SBR grade | | | | | | | <0.001 | | |
| 1 + 2 | 648 | 64.6 | 1881 | 74.8 | 559 | 71.1 | | 3088 | 71.7 |
| 3 | 310 | 30.9 | 524 | 20.8 | 182 | 23.2 | | 1016 | 23.6 |
| Unknown | 45 | 4.5 | 111 | 4.4 | 45 | 5.7 | | 201 | 4.7 |
| Her2 | | | | | | | <0.001 | | |
| Negative | 671 | 66.9 | 1743 | 69.3 | 527 | 67.1 | | 2941 | 68.3 |
| Positive | 188 | 18.7 | 376 | 14.9 | 93 | 11.8 | | 657 | 15.3 |
| Unknown | 144 | 14.4 | 397 | 15.8 | 166 | 21.1 | | 707 | 16.4 |
| Oestrogen receptors | | | | | | | <0.001 | | |
| Positive | 760 | 75.8 | 2125 | 84.5 | 669 | 85.1 | | 3554 | 82.6 |
| Negative | 231 | 23.0 | 370 | 14.7 | 102 | 13.0 | | 703 | 16.3 |
| Unknown | 12 | 1.2 | 21 | 0.8 | 15 | 1.9 | | 48 | 1.1 |
| Progesterone receptors | | | | | | | 0.37 | | |
| Positive | 576 | 57.4 | 1473 | 58.6 | 464 | 59.0 | | 2513 | 58.4 |
| Negative | 263 | 26.2 | 611 | 24.3 | 193 | 24.6 | | 1067 | 24.8 |
| Unknown | 164 | 16.4 | 432 | 17.2 | 129 | 16.4 | | 725 | 16.8 |
| Hormone receptors | | | | | | | <0.001 | | |
| Positive | 799 | 79.7 | 2175 | 86.5 | 681 | 86.6 | | 3655 | 84.9 |
| Negative | 192 | 19.1 | 320 | 12.7 | 90 | 11.5 | | 602 | 14.0 |
| Unknown | 12 | 1.2 | 21 | 0.8 | 15 | 1.9 | | 48 | 1.1 |
| Menopause | | | | | | | <0.001 | | |
| Yes | 61 | 6.1 | 1957 | 77.8 | 535 | 68.1 | | 2553 | 59.3 |
| No | 762 | 76.0 | 174 | 6.9 | 0 | 0.0 | | 936 | 21.7 |
| Unknown | 180 | 17.9 | 385 | 15.3 | 251 | 31.9 | | 816 | 19.0 |
| Diagnosis circumstances | | | | | | | <0.001 | | |
| Clinical signs | 626 | 62.4 | 1050 | 41.7 | 565 | 71.9 | | 2241 | 52.1 |
| Medical imaging‡ | 302 | 30.1 | 1296 | 51.5 | 123 | 15.6 | | 1721 | 40.0 |
| Unknown | 75 | 7.5 | 170 | 6.8 | 98 | 12.5 | | 343 | 7.9 |
| Period | | | | | | | <0.001 | | |
| 1998–2003 | 511 | 50.9 | 1176 | 46.7 | 331 | 42.1 | | 2018 | 46.9 |
| 2004–2009 | 492 | 49.1 | 1340 | 53.3 | 455 | 57.9 | | 2287 | 53.1 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | 0 | 0.00 |
| Place of residence | | | | | | | | | |
| Rural | 372 | 37.1 | 861 | 34.2 | 246 | 31.3 | 0.01 | 1479 | 34.4 |
| Urban | 631 | 62.9 | 1655 | 65.8 | 540 | 68.7 | | 2826 | 65.6 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | 0 | 0.0 |
| Comorbidities | | | | | | | <0.001 | | |
| Yes | 254 | 25.3 | 1220 | 48.5 | 522 | 66.4 | | 1996 | 46.4 |
| No | 501 | 50.0 | 741 | 29.4 | 169 | 21.5 | | 1411 | 32.8 |
| Unknown | 248 | 24.7 | 555 | 22.1 | 95 | 12.1 | | 898 | 20.9 |
| Matrimonial status | | | | | | | <0.001 | | |
| Single§ | 239 | 23.8 | 538 | 21.4 | 345 | 43.9 | | 1122 | 26.1 |
| Not single | 527 | 52.5 | 1302 | 51.7 | 212 | 27.0 | | 2041 | 47.4 |
| Unknown | 237 | 23.6 | 676 | 26.9 | 229 | 29.1 | | 1142 | 26.5 |

†Cochran–Armitage trend test. ‡Medical imaging: opportunistic and organized screenings for patients aged 50–74 years and opportunistic screening for patients aged <50 years and aged >74 years. §Patient single, divorced or widowed. SBR, Scarff, Bloom and Richardson.

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 6 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 17D3F701
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



Table 2 Treatment characteristics according to age groups

| Age<br>Treatments | Age <50 years<br>n = 1003 | % | Age 50–74 years<br>n = 2516 | % | Age >74 years<br>n = 786 | % | All cases<br>n = 4305 | % | P-value† |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No treatment | | | | | | | | | <0.0001 |
| Yes | 1 | 0.1 | 7 | 0.3 | 27 | 3.4 | 35 | 0.8 | |
| No | 997 | 99.4 | 2489 | 98.9 | 743 | 94.5 | 4229 | 98.2 | |
| Unknown | 5 | 0.5 | 20 | 0.8 | 16 | 2.0 | 41 | 1.0 | |
| Surgery alone | | | | | | | | | <0.0001 |
| Yes | 23 | 2.3 | 74 | 2.9 | 59 | 7.5 | 156 | 3.6 | |
| No | 945 | 94.2 | 2347 | 93.3 | 682 | 86.8 | 3974 | 92.3 | |
| Unknown | 35 | 3.5 | 95 | 3.8 | 45 | 5.7 | 175 | 4.1 | |
| BCS plus adjuvant therapy | | | | | | | | | <0.0001 |
| Yes | 601 | 59.9 | 1654 | 65.7 | 272 | 34.6 | 2527 | 58.7 | |
| No | 380 | 37.9 | 790 | 31.4 | 494 | 62.8 | 1664 | 38.7 | |
| Unknown | 22 | 2.2 | 72 | 2.9 | 20 | 2.5 | 114 | 2.6 | |
| Mastectomy plus adjuvant therapy | | | | | | | | | <0.0001 |
| Yes | 166 | 16.6 | 454 | 18.0 | 248 | 31.6 | 868 | 20.2 | |
| No | 820 | 81.8 | 2028 | 80.6 | 510 | 64.9 | 3358 | 78.0 | |
| Unknown | 17 | 1.7 | 34 | 1.4 | 28 | 3.6 | 79 | 1.8 | |
| Hormone therapy alone | | | | | | | | | <0.0001 |
| Yes | 2 | 0.2 | 17 | 0.7 | 93 | 11.8 | 112 | 2.6 | |
| No | 959 | 95.6 | 2376 | 94.4 | 634 | 80.7 | 3969 | 92.2 | |
| Unknown | 42 | 4.2 | 123 | 4.9 | 59 | 7.5 | 224 | 5.2 | |
| Others‡ | | | | | | | | | <0.0001 |
| Yes | 171 | 17.0 | 196 | 7.8 | 29 | 3.7 | 396 | 9.2 | |
| No | 797 | 79.5 | 2228 | 88.6 | 715 | 91.0 | 3740 | 86.9 | |
| Unknown | 35 | 3.5 | 92 | 3.7 | 42 | 5.3 | 169 | 3.9 | |

†Cochran-Armitage trend test. ‡Others: chemotherapy alone, radiotherapy alone, chemotherapy + hormone therapy, chemotherapy + radiotherapy, radiotherapy + hormone therapy, chemotherapy + radiotherapy + hormone therapy, chemotherapy neoadjuvant + surgery + adjuvant therapy and chemotherapy neoadjuvant + surgery. BCS, breast-conserving surgery.

## Discussion

The results of the present study showed a higher stage at diagnosis and a greater likelihood of comorbid conditions in elderly BC patients than in their younger counterparts. This unfavorable tumor stage in elderly women can be explained by the delay in the diagnosis of BC as a result of fewer or no screening mammography examinations. However, the present study, like many other studies,[12,13,22] also showed that elderly patients compared with the youngest group are diagnosed with more favorable tumor biology: hormone receptor-positive tumors, which respond better to hormone therapy and are Her2-negative.

Another finding was that the proportion of patients who had no treatment and had hormone therapy alone increased with age. These findings are in line with those reported in many studies where treatment in older patients with BC was frequently less aggressive than in younger patients.[12,23] Furthermore, BCS plus adjuvant therapy was administered less in older women. One possible explanation could be that older patients were more likely to be diagnosed with advanced stage of tumor and with comorbid conditions, which preclude treatment with BCS plus adjuvant therapy. These results are in line with those reported in another study.[24]

In recent years, patients were less often treated by surgery alone. This could be explained by the particularly cautious management of BC in recent years by using adjuvant therapy after surgery instead of using surgery alone to prevent the risk of disease recurrence in the breast.

With regard to relative survival, the analyses were carried out on comprehensive population-based data. Furthermore, the follow up for vital status was nearly complete for all patients with a low lost-to-follow-up rate (1%). With this large panel, the results of the present study could be considered representative of survival in Côte d'Or patients during this period. The 5-year RS for the present population was 90.4%. The Eurocare-4 study, which analyzed survival in cancer patients diagnosed from 1995 to 1999, showed that 5-year RS in France for patients with BC was 83%.[25] In

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 7 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 05E8A102
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



Table 3 Relative survival rates according to characteristics of patients and tumors

| All cases | Patients at risk | No. deaths | 1-year RSR | 95% CI | 5-year RSR | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age | | | | | | |
| <50 years | 1003 | 116 | 99.4 | 98.5–99.8 | 90.7 | 88.3–92.6 |
| 50–74 years | 2516 | 338 | 98.6 | 97.9–99.1 | 91.5 | 89.9–92.8 |
| >74 years | 786 | 318 | 93.4 | 90.6–95.3 | 78.4 | 72.5–83.2 |
| pT stage | | | | | | |
| pT0+pT1+pT2 | 3914 | 557 | 99.5 | 99.0–99.7 | 93.5 | 92.2–94.5 |
| pT3+pT4 | 341 | 187 | 84.6 | 79.8–88.4 | 48.5 | 41.3–55.2 |
| pN stage | | | | | | |
| pN0 | 2565 | 294 | 99.6 | 99.0–99.8 | 96.6 | 95.3–97.5 |
| pN+ | 1590 | 410 | 97.1 | 95.9–978.0 | 81.4 | 78.7–83.8 |
| pM stage | | | | | | |
| pM0 | 4014 | 590 | 99.6 | 99.1–99.8 | 93.5 | 92.3–94.5 |
| pM1 | 232 | 149 | 76.5 | 70.0–81.8 | 31.3 | 24.0–38.8 |
| SBR grade | | | | | | |
| 1 + 2 | 3088 | 436 | 98.7 | 98.1–99.2 | 93.9 | 92.5–95.1 |
| 3 | 1016 | 276 | 98.0 | 96.5–98.8 | 80.9 | 77.6–83.8 |
| Her2 | | | | | | |
| Negative | 2941 | 467 | 98.3 | 97.5–98.8 | 90.8 | 89.1–92.2 |
| Positive | 657 | 129 | 99.4 | 97.6–99.8 | 85.9 | 82.0–89.0 |
| Hormone receptors | | | | | | |
| Negative | 602 | 172 | 86.3 | 82.6–89.2 | 73.6 | 68.8–77.7 |
| Positive | 3655 | 593 | 99.0 | 98.4–99.3 | 93.3 | 92.0–94.4 |
| Menopause | | | | | | |
| No | 936 | 81 | 99.5 | 98.7–99.8 | 93.7 | 91.5–95.4 |
| Yes | 2553 | 399 | 98.7 | 97.9–99.2 | 93.0 | 91.4–94.4 |
| Diagnosis circumstances | | | | | | |
| Clinical signs | 2241 | 483 | 97.7 | 96.7–98.3 | 88.2 | 86.2–89.9 |
| Medical imaging† | 1721 | 110 | 99.8 | 98.7–99.9 | 97.9 | 96.3–98.8 |
| Period | | | | | | |
| 1998–2003 | 2018 | 549 | 98.7 | 97.9–99.2 | 89.3 | 87.6–90.8 |
| 2004–2009 | 2287 | 223 | 98.3 | 97.4–98.8 | 92.3 | 90.1–94.1 |
| Place of residence | | | | | | |
| Rural | 1479 | 257 | 98.8 | 97.8–99.3 | 90.5 | 88.2–92.4 |
| Urban | 2826 | 515 | 98.3 | 97.5–98.8 | 90.2 | 88.6–91.6 |
| Comorbidities | | | | | | |
| No | 1411 | 151 | 99.1 | 98.2–99.6 | 94.2 | 92.1–95.7 |
| Yes | 1996 | 399 | 98.0 | 96.9–98.7 | 89.1 | 86.9–91.1 |
| Matrimonial status | | | | | | |
| Single‡ | 1122 | 259 | 97.9 | 96.3–98.8 | 87.0 | 83.3–89.6 |
| Not single | 2041 | 285 | 98.6 | 97.8–99.1 | 91.9 | 90.1–93.4 |

†Medical imaging: opportunistic and organized screenings for patients aged 50–74 years and opportunistic screening for patients aged <50 years and aged >74 years. ‡Patient single, divorced or widowed. RSR, relative survival rates; SBR, Scarff, Bloom and Richardson.

the same way, a study carried out by FRANCIM (The French registries network), which focused on survival in a cohort of 387 961 patients who had solid tumors between 1989 and 2004, reported that 5-year net survival was 84% for BC.[26] According to these studies, RS was longer in our population than in the whole population of BC patients in France. Indeed, our studied population was diagnosed in more recent years, and the improvement in survival observed in our population could therefore reflect a consequence of the introduction of mass BC screening campaigns for women aged 50–74 years in 2004 in Côte d'Or. Early detection of BC through screening can improve the prognosis and quality of life of patients, because cancers are discovered at earlier stages, which increases the likelihood of remission without relapse.[8]

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 8 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 3786302B
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



Table 4 Multivariable analysis of relative survival according to age

| Factors | Age <50 years n = 706 | | | Age 50–74 years n = 1696 | | | Age >74 years n = 592 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | RER | 95% CI | P-value | RER | 95% CI | P-value | RER | 95% CI | P-value |
| pT stage | | | 0.03 | | | 0.008 | | | 0.02 |
| pT0+pT1+pT2 | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| pT3+pT4 | 3.30 | 1.27–8.61 | | 2.28 | 1.24–4.18 | | 2.16 | 1.12–4.14 | |
| pN stage | | | 0.009 | | | <0.001 | | | 0.82 |
| pN0 | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| pN+ | 3.03 | 1.27–7.22 | | 3.32 | 1.81–6.09 | | 0.97 | 0.49–1.91 | |
| pM stage | | | <0.001 | | | <0.001 | | | <0.001 |
| pM0 | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| pM1 | 10.56 | 4.61–24.16 | | 7.94 | 4.31–14.64 | | 7.63 | 3.80–15.30 | |
| Hormone receptors | | | 0.001 | | | <0.001 | | | 0.001 |
| Negative | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| Positive | 0.26 | 0.12–0.58 | | 0.22 | 0.13–0.39 | | 0.30 | 0.14–0.60 | |
| SBR grade | | | 0.16 | | | 0.21 | | | 0.45 |
| 1 + 2 | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| 3 | 1.78 | 0.80–3.96 | | 1.37 | 0.85–2.21 | | 1.30 | 0.67–2.53 | |
| Diagnosis circumstances | | | 0.19 | | | 0.01 | | | 0.24 |
| Clinical signs | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| Medical imaging† | 1.86 | 0.76–4.52 | | 0.44 | 0.22–0.89 | | 0.51 | 0.14–1.83 | |
| Her2 | | | | | | 0.82 | | | |
| Negative | | | | 1 | | | | | |
| Positive | | | | 0.94 | 0.57–1.58 | | | | |
| Period | | | 0.98 | | | 0.26 | | | |
| 1998–2003 | 1 | | | 1 | | | | | |
| 2004–2009 | 1.01 | 0.47–2.14 | | 0.78 | 0.50–1.21 | | | | |
| Place of residence | | | | | | 0.86 | | | |
| Rural | | | | 1 | | | | | |
| Urban | | | | 1.04 | 0.66–1.65 | | | | |
| Comorbidities | | | 0.13 | | | 0.01 | | | 0.002 |
| No | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| Yes | 1.73 | 0.86–3.47 | | 1.85 | 1.13–3.02 | | 3.23 | 1.26–8.31 | |

†Medical imaging: opportunistic and organized screenings for patients aged 50–74 years, and opportunistic screening for patients aged <50 years and aged >74 years. RER, relative excess risks at 5 years; SBR, Scarff, Bloom and Richardson.

In line with the present study, many studies reported that RSR decreased with an increase in tumor size, in the number of positive nodes[15,17] and with an increase in the age of patients.[27] As RS reflects disease-specific survival, the results cannot be explained by a higher rate of death in the elderly as a result of other causes. Therefore, less intense treatment, BC or comorbidities could play a role.[28] Furthermore, the present results showed a trend towards a decrease in mortality as a result of breast cancer over time. These results are consistent with reports in the literature,[29,30] which show a trend towards improved BC survival over the same period.

Regarding the assessment of prognostic factors, like other studies, the present results showed that pT stage, metastasis and hormone-receptor status were independent predictors of the length of survival for all age groups.[17,31] Multivariable analysis also showed that lymph node metastasis was a significant prognostic factor in the youngest group of patients with BC. This result is in line with previous findings[32,33] in which younger patients with BC and positive axillary lymph nodes presented an increased risk of death. Furthermore, in the present study, comorbid conditions were found to be an independent prognostic factor for an increased risk of death in women aged 50 years and older. This result is in agreement with those reported in a recent study, in which comorbidities had a significant impact on survival after BC, with poorer survival among older patients with one or more comorbid conditions.[34] However, the assessment of comorbidities in the present study was not ideal, because the diseases

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 9 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 050D8954
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



associated with BC might not have had equivalent effects on the management of treatments and thus on mortality.

The results of the present study also showed the interest of individual or organized screening among women aged 50–74 years. There is evidence that early detection thanks to BC screening is an effective means to reduce overall mortality from BC.[35]

The present population-based study showed that BC survival tended to improve in Côte d'Or between 1998 and 2009. Furthermore, elderly patients compared with the youngest group were diagnosed with more favorable tumor biology (hormone receptor-positive tumors, Her2-negative). However, survival was poor in elderly patients who had comorbid conditions, did not attend screening mammography examinations and were undertreated.

## Acknowledgments

We thank Ludovic Bouzigues for data collection and Philip Bastable for correcting the manuscript. Côte d'Or breast and gynecological cancer registry has the agreement of "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)" DR-2012-038 for collecting data, recording data and carrying out studies with these data.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References

1 Colonna M, Danzon A, De lafosse P et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. Eur J Cancer 2008; 44: 115–122.
2 Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. Rev Epidemiol Sante Publique 2008; 56: 159–175.
3 INCA. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, 2011.
4 Sant M, Allemani C, Capocaccia R et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. Int J Cancer 2003; 106: 416–422.
5 Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. The decline in cancer, mortality in the European Union, 1988–1996. Eur J Cancer 2000; 36: 1965–1968.
6 Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. The EUROCARE Working Group. Int J Cancer 1998; 77: 679–683.
7 Sant M, Allemani C, Berrino F. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. Cancer 2004; 100: 715–722.
8 Jones AL. Reduction in mortality from breast cancer: screening and increased use of adjuvants are responsible, adjuvants more so. BMJ 2005; 330: 205–206.
9 Boukheris H, Rubino C, Arriagada R et al. Long-term mortality in a cohort study of 6800 French breast cancer patients treated between 1954 and 1983. Acta Oncol 2008; 47: 1122–1132.
10 Andrieu JM, Colonna P. Cancers: Évaluation, Traitement Et Surveillance. Paris: Ed ESTEM, 1997.
11 Pallis AG, Fortpied C, Wedding U et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. Eur J Cancer 2010; 46: 1502–1513.
12 Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in The Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127 805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 124: 801–807.
13 Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD et al. Comorbidity has negligible impact on treatment and complications but influences survival in breast cancer patients. Br J Cancer 2004; 90: 2332–2337.
14 Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. Br J Cancer 2004; 90: 1138–1143.
15 Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. Breast Cancer Res Treat 2001; 70: 137–143.
16 Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. Eur J Cancer 2005; 41: 1446–1452.
17 Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. Ann Oncol 2008; 19: 276–283.
18 Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. Breast Cancer Res Treat 2005; 89: 47–54.
19 Dabakuyo TS, Arnaud A, Maingon P et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on survival in breast cancer patients in daily practice: a population-based Study. Eur J Cancer Care 2013; 22: 638–647.
20 Sobin LH, Wittekind C eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 5th edn. New York: Wiley-Liss, 1997.
21 Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. Stat Med 2004; 23: 51–64.
22 Kheirelseid EH, Boggs JM, Curran C et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. BMC Cancer 2011; 11: 383–389.
23 Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 2003; 21: 3580–3587.
24 Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol 2010; 28: 2038–2045.
25 Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncol 2007; 8: 773–783.
26 Jooste V, Grosclaude P, Remontet L et al. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. Int J Cancer 2013; 132: 2370–2377.
27 Ferguson NL, Bell J, Heidel R et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. Breast J 2013; 19: 22–30.

© 2014 Japan Geriatrics Society

UNCORRECTED PROOF

JOBNAME: No Job Name PAGE: 10 SESS: 18 OUTPUT: Tue Jun 10 16:54:32 2014 SUM: 0ABFBB3D
/Xpp84/wiley_journal_F-H/GGI/ggi_v0_i0/ggi_12327



28 Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 55: 231–240.
29 Coburn NG, Cady B, Fulton JP, Law C, Chung MA. Improving size, lymph node metastatic rate, breast conservation, and mortality of invasive breast cancer in Rhode Island women, a well-screened population. Breast Cancer Res Treat 2012; 135: 831–837.
30 Alvaro-Meca A, Debón A, Gil Prieto R, Gil de Miguel A. Breast cancer mortality in Spain: has it really declined for all age groups? Public Health 2012; 126: 891–895.
31 Ivanauskiene R, Gedminaite J, Juozaityte E, Vanagas G, Simoliūniene R, Padaiga Z. Survival of women with breast cancer in Kaunas region, Lithuania. Medicina (Kaunas) 2012; 48: 272–276.
32 Yao S, Xu B, Ma F, Liao Y, Fan Y. Breast cancer in women younger than 25: clinicopathological features and prognostic factors. Ann Oncol 2009; 20: 387–389.
33 Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T et al. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. Jpn J Clin Oncol 2011; 41: 180–189.
34 Land LH, Dalton SO, Jørgensen TL, Ewertz M. Comorbidity and survival after early breast cancer. A review. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 81: 196–205.
35 Todd A, Stuifbergen A. Breast cancer screening barriers and disability. Rehabil Nurs 2012; 37: 74–79.

UNCORRECTED PROOF

© 2014 Japan Geriatrics Society

### III.3.3. Conclusions

Les résultats de cette étude ont montré une amélioration de la survie entre 1998 et 2009. En outre, Les résultats ont également permis de retrouver une biologie tumorale plus favorable (récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs) chez les femmes les plus âgées (plus de 74 ans), ainsi qu'une diminution du traitement par chirurgie conservatrice suivie d'un traitement adjuvant et une augmentation de la proportion de femmes ne recevant aucun traitement. La survie était également moins bonne chez les femmes plus âgées qui avaient souvent des comorbidités.

## III.4. Les déterminants socio-économiques et cliniques de la qualité de vie des survivantes à long terme d'un cancer du sein en fonction de l'âge

### III.4.1. Contexte

Avec l'amélioration de la prise en charge du cancer du sein, nous assistons à une augmentation du nombre de survivantes à long terme d'un cancer du sein [26]. Le terme « survivantes à long terme » est défini par *l'American Cancer Society* comme étant un patient qui survit 5 ans ou plus après le diagnostic de son cancer **[158]**. Le taux de survie net à 5 ans du cancer du sein en France est de 86% (source: Francim/Hospices civils de Lyon/INCa/InVS 2013). Dans ce contexte, l'évaluation de la qualité de vie chez ces survivantes prend une place majeure dans la prise en charge du cancer du sein. En effet, les facteurs socio-démographiques (niveau de revenus…), la santé générale et les traitements ont été retrouvés associés à la qualité de vie dans de nombreuses études réalisées en Europe et en Australie [158–160]. Par ailleurs, la qualité de vie semble largement influencée par l'âge avec des résultats controversés sur l'impact de l'âge sur ce concept [161]. Si des études réalisées en Asie montraient que les sujets âgés avaient une qualité de vie moins bonne que les femmes plus jeunes [162,163], d'autres études réalisées aux Etats-Unis mettaient en évidence une mauvaise qualité de vie chez les femmes plus jeunes [164,165]. Cependant la qualité de vie est un concept multidimensionnel qui dépend de caractéristiques cliniques, sociétales et culturelles [159]. Ainsi son évaluation et ses déterminants peuvent donc varier selon les populations. Peu d'études sur des données populationnelles évaluant les déterminants de la qualité de vie en fonction de l'âge chez les survivantes d'un cancer du sein ont été menées en France.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les déterminants socio-économiques et cliniques de la qualité de vie chez les survivantes à 5 ans d'un cancer du sein en fonction de l'âge en Côte d'Or. L'objectif secondaire était de décrire la qualité de vie de cette population d'étude en fonction de l'âge à l'aide des questionnaires EORTC-QLQ-C30 et son module EORTC-QLQ-BR23.

## III.4.2. Article

Journal of the American Geriatrics Society




# Impact of age-related socio-economic and clinical determinant of quality of life among long-term breast cancer survivors

| | |
|---|---|
| Journal: | *Journal of the American Geriatrics Society* |
| Manuscript ID: | Draft |
| Wiley - Manuscript type: | Clinical Investigation |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | DIALLA, Pegdwende; Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or<br>CHU, Wai-on; Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or, EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, Dijon, France<br>Roignot, Patrick; Centre de Pathologie, Centre de Pathologie<br>BONE-LEPINOY, Marie-Christine; Centre Radiotherapie du Parc, Centre Radiotherapie du Parc<br>Poillot, Marie-Laure; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Cote d'Or<br>COUTANT, Charles; Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, Department of Surgical Oncology<br>Arveux, Patrick; Centre Georges François Leclerc, Medical Information Department<br>Dabakuyo, Tienhan; Centre Georges François Leclerc, Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Cote d'Or |
| Key Words: | Age, Breast cancer survivors, quality of life, social support, socio-economic |
| | |

SCHOLARONE™
Manuscripts

**Impact of age-related socio-economic and clinical determinant of quality of life among long-term breast cancer survivors**

Pegdwende Olivia DIALLA, PharmD, MPH[1,2], Wai-On CHU, PharmD, MPH[1,2], Patrick Roignot, MD[3], Marie-Christine Bone-Lepinoy, MD[4], Marie-Laure Poillot, MsC[1,2], Charles Coutant, MD, PhD[5], Patrick Arveux, MD, PhD[1,2], Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli PharmD, PhD [2,6,7]

[1]Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or, Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, 1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

[2]EA 4184, Faculty of Medicine, University of Burgundy, Dijon, France.

[3]Pathology Centre, 33 rue Nicolas Bornier, 21000 Dijon, France.

[4]Centre Radiotherapie du Parc, 18 cours du General de Gaulle, 21000 Dijon Cedex, France.

[5]Department of Surgical Oncology, Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, 1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

[6]Biostatistics and Quality of Life Unit, Centre Georges François Leclerc comprehensive cancer centre, 1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

[7]National quality of life and cancer clinical research platform

**Corresponding Author:**

Pegdwende Olivia DIALLA,

Breast and Gynaecologic Cancer Registry of Côte d'Or,

Centre Georges-François Leclerc Comprehensive Cancer Centre,

1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

TEL.: 00333.45.34.80.67 – FAX: 00333.80.73.77.65

E-mail: oliviadialla@yahoo.fr

**Alternate Corresponding Author:**

Tienhan Sandrine DABAKUYO,

Biostatistics and Quality of Life Unit,

For Review Only

Centre Georges-François Leclerc comprehensive cancer centre
1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 DIJON Cedex
TEL.: 00333.80.73.80.67 – FAX: 00333.80.73.77.65
E-mail: sdabakuyo@cgfl.fr

**Running title:** Age-related determinant of quality of life

For Review Only

## ABSTRACT

**Background/Objectives:** The main purpose of this study was to identify age-related socioeconomic and clinical determinants of quality of life (QoL) among breast cancer survivors five years after the diagnosis. The secondary objective of this study was to describe the quality of life of the studied population according to age.

**Design:** A cross-sectional survey in five-year breast cancer survivors was conducted in women diagnosed in 2007 and 2008 with breast cancer in Côte d'Or.

**Setting:** Department of Côte d'Or, Burgundy, France.

**Participants:** All women living in the department of Côte d'Or and newly diagnosed with primary invasive non-metastatic BC in 2007 and in 2008.

**Measurements:** Quality of life was assessed with the SF-12, the EORTC-QLQ-C30 and the EORTC-QLQ-BR23 questionnaires. Socio-economic deprivation was assessed by the EPICES questionnaire. Social support was assessed by the Sarason's questionnaire and clinical features were collected through the Côte d'Or breast cancer registry. Age-related determinants of quality of life were identified using multivariate mixed model analysis for each SF-12 dimension.

**Results:** Overall 396 women completed the questionnaires. Women aged < 65 years (younger) had better quality of life and had more social support availability than women aged ≥ 65 years (older). Body mass index (BMI), relapse and EPICES were found to be determinants of quality of life in younger women ($P$< .006). For older women, comorbidities and EPICES deprivation scores were predictors of low quality of life scores ($P$< .005).

**Conclusion**: Five years after breast cancer diagnosis, disease severity did not affect QoL. The major determinants of QoL were disease relapse and EPICES deprivation scores in younger women while for older ones, comorbidities and EPICES deprivation scores were determinants of QoL.


For Review Only

**Key words:** Age; breast cancer survivors; quality of life; social support; socio-economic

For Review Only

## INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is an age-related disease. Indeed, the risk of being diagnosed with BC increases with age, and the number of elderly patients with BC is likely to increase in the coming years [1-4]. With this aging population, BC in older women has become an important public health issue. However, the prognosis in BC is good thanks to improvements in BC screening, diagnosis and treatments, which have led to an increased number of long-term BC survivors [5, 6]. In France, net survival at 5 years is 86% (source: Francim/Hospices civils de Lyon/INCa/InVS 2013). In this context, the assessment of quality of life (QoL) among BC survivors has become a major issue in BC management, and QoL is now an important clinical and societal outcome [7]. QoL is a multidimensional concept which includes three essential dimensions: Physical, Psychological and social [4, 8]. Socio-demographic (income), general health (medical conditions) and treatment characteristics have all been found to be associated with QoL [7, 9, 10]. Furthermore, QoL is greatly influenced by age [11]. Some studies have shown that older people with BC have lower QoL than younger patients [3, 12] while other studies have reported that younger age is a significant risk factor for poor QoL [13, 14].

However, to our knowledge, no study has reported data about age-related socioeconomic and clinical determinants of QoL using French population-based data. The main purpose of this study was to identify age-related socioeconomic and clinical determinants of QoL among BC survivors five years after the diagnosis. The secondary objective of this study was to describe the QoL of the studied population according to age using the self-administered questionnaires EORTC-QLQ-C30 and its BC module Breast 23 EORTC-QLQ-BR23.

For Review Only

## METHODS

### Population

We conducted a cross-sectional survey in five-year BC survivors. These cases were selected through the French regional BC registry of Côte d'Or. All women living in Côte d'Or and newly diagnosed with primary invasive non-metastatic BC in 2007 and in 2008 were contacted by mail, five years after the diagnosis, and invited to participate in the study. For women diagnosed in 2007, women who died before January 2013 were excluded, and for women diagnosed in 2008, women who died before January 2014 were excluded. The participants were mailed a series of questionnaires and an information letter, which contained the presentation of the aim of the study, the legal information and the participation request.

### Studied variables and endpoints

Participants completed a series of questionnaires that included QoL, social support and socio-economic data and clinical characteristics. These questionnaires are validated self-administered instruments translated and validated in French.

- QoL data were collected using:

-The Medical Outcomes Study 12-item Short-Form Health Survey (SF-12) is a validated tool to assess general quality of life (QoL) [15, 16]. The SF-12 incorporates 12 questions that generate eight scales: physical functioning (PF), role-physical (RP), role-emotional (RE), bodily pain (BP), social functioning (SF), mental health (MH), vitality (VI), and general health perception (GH). All of the scales were scored according to the standard scoring method described in the SF-12 scoring manual [17].

Each score ranges from 0 to 100 with higher scores representing a better level of QoL. Two additional scales, the Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) were computed from the eight scales according to the SF-12 scoring manual.

For Review Only

- The EORTC-QLQ-C30 and its BC module Breast 23 (BR-23) are validated tools to assess QoL in cancer and more specifically BC [18]. The EORTC-QLQ-C30 contains five functional scales (physical, role, cognitive, emotional and social), global health status and financial difficulties, and eight symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation and diarrhoea). The BC module comprises 23 questions that generate four functional scales (body image, sexual functioning, sexual enjoyment, and future perspectives) and four symptom scales (systemic therapy side effects, breast symptoms, arm symptoms, and upset by hair loss).

Scores were generated if at least half of the items from the scale had been answered. These scores vary from 0 (worst) to 100 (best) for the functional and global health parameters and from 0 (best) to 100 (worst) for symptom parameters and financial difficulties.

- Perceived social support was assessed with Sarason's Social Support Questionnaire (SSQ) [19]. The SSQ contains six items measuring two scales: availability of and satisfaction with the perceived social support. Each item represents a situation in which the patient should need social support, they were asked to count the number of persons providing support and to evaluate satisfaction with the support provided. The scales were scored according to Sarason's recommendations. Satisfaction scores range from 6 to 36 and availability scores range from 0 to 54. Each point of the social support availability score represents one person providing support for one item. A higher social support satisfaction score represents better perceived social support.

- Socio-economic information was assessed with the « Evaluation de la précarité et des inégalités de santé pour les Centres d'Examen de Santé » (EPICES) questionnaire [20]. The EPICES questionnaire contains 11 items with two responses (yes/no) and generates one deprivation scale. The deprivation scale was scored according to the EPICES guidelines.

For Review Only

These scores vary from 0 to 100. A threshold of 30 determines the level of deprivation with higher deprivation for a score greater than 30.

Additionally, a questionnaire was used to collect clinical information about patients' weight, height and education status and disease recurrence.

The characteristics of patients and tumours, such as age at diagnosis, Charlson's co-morbidity score, cancer stage, histological Scarff Bloom and Richardson (SBR) grade, molecular subtypes (luminal or basal), and HER2 status, as well as treatments, were collected through the Côte d'Or BC registry database. The tumour stage was categorized according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage of the sixth edition TNM Stage grouping [21].

**Statistical methods**

Continuous variables are described as means, standard deviations (SD), and medians, and qualitative variables as percentages. The percentage of missing values is also provided. The characteristics of responders and non-responders were compared using Pearson's $\chi 2$ test for categorical variables and Student's *t*-test and Mann-Whitney test for age at diagnosis as a continuous variable.

The age at diagnosis was categorized into two classes: <65 years (younger) and ≥65 years (older). Body mass index (BMI) and EPICES deprivation scores were described as categorical variables. BMI cut-offs were set at 25 (≤ 25: low and normal weight, >25: overweight or obesity); because of the small number of women with BMI < 18.5 (nine women), they were classified with women with BMI between 18.5 and 25. Charlson's scores were categorized as 0 (no comorbidity) and ≥ 1 (at least one comorbidity), and the EPICES deprivation score allowed patients to be classified as deprived or not deprived (≤ 30 and >30).

For Review Only

The clinical and QoL characteristics of the studied population were compared according to age groups using Pearson's $\chi 2$ test and the Mann-Whitney test, respectively.

A mixed model of variance analysis was used to identify socio-economic and clinical determinants of quality of life according to age groups in five-year breast cancer survivors. All variable with univariable *P*-value<.10 were eligible for multivariable analyses. Correlations and interactions were tested for eligible variables. To prevent co-linearity, when two variables were significantly correlated, one variable was retained according to its clinical relevance. The results are reported as multivariable analysis coefficients, standard deviations and *P*-values for each age group. As SF-12 QoL scores cannot be considered independent of each other, Bonferroni's correction was used to adjust the α-risk to the eight multivariable models. The significance limit was then set at *P*<.006 for multivariable models.

To access the impact of the missing data on the determinants of QoL outcomes, a sensitivity analysis was conducted with multiple imputation for variables which may impact QoL [22, 23]. Multiple imputation was conducted with the fully conditional specification method and predictive mean matching method. Briefly, for each variable with missing values, a conditional distribution was estimated with observed cases and values were imputed randomly from a set of observed values that were closest to the predicted value for the value missing from the distribution [24].

Statistical Analysis Software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to analyse data.

For Review Only

## RESULTS

A total of 636 women were eligible for the study with 321 BC cases diagnosed in 2007 and 315 cases diagnosed in 2008. The series of questionnaires was mailed to the 636 patients 5 years after their BC diagnosis, i.e. to 321 patients in 2013 and to 315 patients in 2014. Of these, 396 (62%) completed the questionnaires. Fourteen patients refused to participate, fourteen were lost to follow-up, three had died after the beginning of the study and 209 did not complete the questionnaires.

The clinical, pathological and place of residence characteristics of responders and non-responders are compared in table 1. Non-responders were older ($P<.001$), had more comorbidities ($P<.001$), were more likely to be diagnosed with a luminal molecular subtype ($P=.008$) and positive hormone receptor status ($P=.005$) than responders. There were no differences between responders and non-responders for other clinical and pathological variables.

### Socio-demographic and clinical characteristics of the studied population:

The main characteristics of the population were age lower than 65 years old (66%), an educational level less than A level (58%), a lower deprivation score (62%), a higher BMI (52%), a stage I at diagnosis (56%), the absence of comorbidities (81%) and no relapse (90%). Concerning treatments, 27% received mastectomy, 44% received chemotherapy and 12% received targeted therapy (trastuzumab); hormone therapy was given to 66% of patients and 88% received radiotherapy (Table2).

The older women (aged $\geq 65$) were less likely to have reached A level for education ($P<.001$), had more comorbidities ($P<.001$), were more deprived ($P<.001$) and were less likely to be given chemotherapy than younger women (aged<65) ($P<.001$) (Table 2). There was no difference for other characteristics according to age.

For Review Only

**Social support and quality of life features of the studied population:**

Social support and QoL features of the studied population are presented below. The median social support availability score was 12 and the median social support satisfaction score was 30. The mean scores of SF12 eight dimensions were mostly above 60, except for the dimension VT (mean score = 47). For the EORTC-QLQ-C30, the mean scores of the functional parameters were all above 60 and the mean scores of symptom parameters were all below 50. Concerning the dimensions of EORTC-QLQ-BR23, the mean scores of functional scales were all above 50 and the mean scores for symptom scales were all lower than 50.

According to age groups, the mean for social support availability was higher in younger women (< 65 years old) than in women aged ≥ 65 years ($P$=.002). Clinically significant differences were found for the PF, RP, BP, GH, VT and RE scales of SF12, with better QoL for women aged < 65 than for older women ($P$<.003). The mean score of physical functioning of EORTC-QLQ-C30 was higher for younger women than older women ($P$<.001). For EORTC-QLQ-BR23, only sexual functioning was different between ages with a higher mean score for women aged < 65 ($P$<.001) (Table3).

**Quality of life determinants:**

***Whole population***

The multivariable analysis showed that age at diagnosis was a determinant of PF, RP and GH with a lower QoL in women aged 65 and older. A BMI>25 was associated with a lower QoL for PF, RP and BP dimensions. A high EPICES deprivation score was linked to a worse QoL for all SF12 dimensions except GH. Relapse was found to be determinant of RP and GH with lower QoL scores. The presence of comorbidities was associated with a worse GH score ($P$=.001). In contrast, a high social support satisfaction score was found to benefit QoL with

For Review Only

an increase in the mean scores for BP, VT, SF, RE, MH. The multivariable analysis also showed that treatment with trastuzumab was associated with a decrease in QoL for the PF dimension (coefficient=-25.43, $P<.001$) (Table 4). In addition, there was an interaction between hormone therapy and trastuzumab (coefficient=17.39, $P=.04$). Patients treated with both trastuzumab and hormone therapy had a better QoL for the PF dimension. In contrast, hormone therapy was not a determinant of QoL ($P=.01$).

***According to age groups***

Significant results of multivariable analyses according to age groups were:

-For women aged less than 65 years, a high EPICES deprivation score was associated with a poor QoL for RP, BP, SF, RE and MH ($P<.006$). A BMI > 25 (overweight or obesity) and relapse were linked to a poor QoL for RP and BP ($P<.001$). Relapse was also a determinant of GH ($P<.001$) (Table 5).

-For women aged 65 and more, comorbidity was found to be a determinant of QoL for GH ($P=.002$), and a high deprivation score was linked to a decrease in the QoL score for VT ($P=.004$) (Table 5).

For Review Only

## DISCUSSION

This paper examined the association between socio-economic and clinical features and QoL according to age among BC survivors five years after diagnosis.

Three hundred and ninety-six patients (62%) participated in the survey. The non-participants were older than participants as found in many other survey studies [5, 25]. Furthermore, non-participants were more likely to have comorbidities and to be diagnosed with positive hormone receptor status and luminal tumours than was the case with participants. These results were expected because older age was associated with the presence of comorbidities, with positive hormone receptor status and with the presence of luminal tumours as found in many studies [26-29].

Another finding was that higher age was associated with socio-economic deprivation. Older people were more likely to have a poor financial status than younger subjects. This finding is in line with those reported in other studies, which highlighted the close relationship between old age and socio-economic deprivation [30, 31]. In agreement with another study, our results reported a significant association between education and age group, with a lower school education level in the older group [32]. Older women were less likely to receive chemotherapy than younger women with BC, probably because of the side effects of chemotherapy, which could further weaken the general health status of elderly women. Generally, older women with BC were undertreated compared with their younger counterparts [33, 34].

Concerning the perceived social support, results showed that older women perceived less social support than younger women. Indeed, the sources of support for women with BC are often husbands/partners, family, friends and healthcare providers. Thus, older BC survivors may, over time, experience a reduction in the social support available with the occurrence of divorce, widowhood and the death of loved ones, friends and pets [32, 35].

For Review Only

Generally speaking, our results also showed that the studied population had a good QoL, with mean scores higher than 60 for most functional dimensions and mean scores below 50 for symptom parameters. As for the QoL analyses according to age, the results suggest that five years after a diagnosis of BC, women aged < 65 years had a significantly better QoL than women aged ≥ 65 years. Older women with cancer had lower physical functioning and more emotional difficulties than younger women, as found in other studies [11, 25]. This can be explained by the fact that older women have many weaknesses due to age, and an unstable emotional state with a lack of social support, solitude, and mental fragility.

With regard to the five-year determinants of QoL, clinical features related to subjects, like age at diagnosis and comorbidities, were found to be predictors of QoL. Like in other studies, an older age and/or the presence of comorbidities were associated with poorer physical and general health [3, 36]. BMI was also found to be a predictor of QoL social support available, with overweight or obesity associated with a worse QoL. This result is not exclusive to BC survivors but it found in the female population at large [37].

The results of this study showed an influence of clinical characteristics related to BC, such as relapse, and treatment with Trastuzumab and hormone therapy. Indeed, five years after diagnosis, relapse was associated with a worse QoL for Role Physical and General health [38]. For treatment, a curious effect that we found was the relationship between BC patients treated with a combination of trastuzumab and hormone therapy and increased Physical functioning five years after BC diagnosis. This result can be explained by the fact that women receiving this combination were BC patients with a positive hormone receptor and Her2-positive status, and this combination of treatments improves survival and probably QoL [39]. In agreement with other studies [40, 41], socio-economic factors were associated with QoL. A low socio-economic status was associated with a low QoL for physical, pain, vitality, emotional, social and mental dimensions. One explanation could be that deprived

For Review Only

265 women with BC did not have adequate medical follow-up which led to worse physical health.
266 For emotional and social dimensions, deprived women experienced stress due to their low
267 socio-economic status. In contrast, satisfaction with social support was linked to better QoL
268 for pain, vitality, social, emotional and mental dimensions. These results highlighted the
269 importance of social support for BC survivors [32].

270 Regarding results according to age groups, in women aged less than 65 years, clinical
271 features like relapse and BMI were found to affect QoL for role physical and pain dimensions.
272 In younger women with BC, overweight or obesity and relapse can decrease physical activity,
273 and pain can be increased by the fact that overweight and obesity are associated with
274 comorbidities (diabetes, hypertension, polypharmacy) while relapse increases pain and
275 physical problems due to BC and its adverse effects. Consequently, relapse decreased general
276 health scores in young BC survivors. These results were not found in older women. Younger
277 BC survivors were found to have greater QoL disruption than their older counterparts [32],
278 probably because younger women had greater expectations about their QoL and were
279 therefore less able to cope with pain caused by the disease. Like in other studies, the health-
280 related QoL in younger deprived women was influenced by their socio-economic status [35].

281 In older women, comorbidity was a major predictor of QoL with a decreased general
282 health score [42]. Low EPICES scores were also linked to a decrease in QoL scores (vitality)
283 in older women [43]. This can be explained by frailty in older women, which could be
284 aggravated by the psychological stress due to a precarious socio-economic situation.

285 Although, the participants had better health than the non-participants in this study, one
286 strength was that the study was a cross-sectional survey performed with population-based data
287 from the Cote d'Or breast and gynaecological cancer registry. Another strength was the
288 statistical analyses, which were conducted according to age, in order to take into account age-
289 related variations in QoL. Indeed, younger women had higher expectations concerning their

For Review Only

QoL (physical and functional status) than older women, which explained the greater impact of clinical and socio-economic features in QoL in younger women [35].

In conclusion, our study showed that five years after BC diagnosis, disease severity did not affect QoL. The major determinants of QoL were disease relapse and EPICES deprivation in younger women while for older women, comorbidities and EPICES deprivation scores were determinants of QoL.

For Review Only

**ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank Ludovic Bouzigues for data collection and Philip Bastable for correcting the manuscript. This work was supported by "Fondation de France" (grant number 2012-00031586).

**AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

Pegdwende Olivia Dialla, Patrick Arveux, Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli, Wai-On CHU, conceived the idea of the study, designed the study, collected data, performed statistical analyses, interpreted data, revised the manuscript and gave final approval to the version to be published. Marie-Laure Poillot Patrick Roignot, Marie-Christine Bone-Lepinoy and Charles Coutant collected data, revised the manuscript and gave final approval to the version to be published.

**SPONSOR'S ROLE**

None

**CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES**

| Elements of Financial/Personal Conflicts | P. O. D. | | W-O. C. | | P. R. | | M-C. B-L. | | M-L. P. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No |
| Employment or Affiliation | | X | | X | | X | | X | | X |
| Grants/Funds | | X | | X | | X | | X | | X |
| Honoraria | | X | | X | | X | | X | | X |
| Speaker Forum | | X | | X | | X | | X | | X |

For Review Only

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Consultant** | | X | | X | | X | | X | | X |
| **Stocks** | | X | | X | | X | | X | | X |
| **Royalties** | | X | | X | | X | | X | | X |
| **Expert Testimony** | | X | | X | | X | | X | | X |
| **Board Member** | | X | | X | | X | | X | | X |
| **Patents** | | X | | X | | X | | X | | X |
| **Personal Relationship** | | X | | X | | X | | X | | X |

314

| **Elements of Financial/Personal Conflicts** | **C. C.** | | **P. A.** | | **T. S. D-Y.** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Yes** | **No** | **Yes** | **No** | **Yes** | **No** |
| **Employment or Affiliation** | | X | | X | | X |
| **Grants/Funds** | | X | | X | | X |
| **Honoraria** | | X | | X | | X |
| **Speaker Forum** | | X | | X | | X |
| **Consultant** | | X | | X | | X |
| **Stocks** | | X | | X | | X |
| **Royalties** | | X | | X | | X |
| **Expert Testimony** | | X | | X | | X |
| **Board Member** | | X | | X | | X |
| **Patents** | | X | | X | | X |
| **Personal Relationship** | | X | | X | | X |

For Peer Review Only

**REFERENCES**

1. Sinha R, Coyle C, Ring A. Breast cancer in older patients: national cancer registry data. Int J Clin Pract 2013 Jul; 67(7):698–700.

2. O'Connor T, Shinde A, Doan C, Katheria V, Hurria A. Managing breast cancer in the older patient. Clin Adv Hematol Oncol 2013 Jun; 11(6):341–347.

3. Park BW, Lee S, Lee AR, Lee KH, Hwang SY. Quality of Life Differences between Younger and Older Breast Cancer Patients. J Breast Cancer. 2011 Jun; 14(2):112-118.

4. Chopra I and Kamal KM. A systematic review of quality of life instruments in long-term breast cancer survivors. Health Qual Life Outcomes. 2012 Jan 31;10:14

5. Klein D, Mercier M, Abeillard E et al. Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 2011; 129:125-134.

6. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO et al. Comparison of Younger and Older Breast Cancer Survivors and Age-Matched Controls on Specific and Overall Quality of Life Domains. Cancer, 2014; 120(15):2237-46.

7. Niedzwiedz CL, Katikireddi SV, Pell JP, Mitchell R. Socioeconomic inequalities in the quality of life of older Europeans in different welfare regimes. Eur J Public Health. 2014 Jun; 24(3):364-70.

8. Fournier E, Christophe V, Vanlemmens L. [Assessing the quality of life of young women and their partners: a pertinent approach to the study of breast cancer]. Bull Cancer (Paris). 2009; 96(5):571-577.

9. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. Eur J Cancer. 2005 Nov;41(17):2613-2619.

10. DiSipio T, Hayes SC, Newman B, Aitken J, Janda M. Does quality of life among breast cancer survivors one year after diagnosis differ depending on urban and non-urban residence? A comparative study. Health Qual Life Outcomes. 2010 Jan 7;8:3.



For Review Only

11. Johnson C, Fitzsimmons D, Gilbert J et al. Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15. Eur J Cancer. 2010 Aug; 46(12):2242-2252.

12. Ohsumi S, Shimozuma K, Morita S et al. Factors associated with health-related quality-of-life in breast cancer survivors: influence of the type of surgery. Jpn J Clin Oncol. 2009 Aug;39(8):491-6.

13. Kwan ML, Ergas IJ, Somkin CP et al. Quality of life among women recently diagnosed with invasive breast cancer: the Pathways Study. Breast Cancer Res Treat. 2010 Sep;123(2):507-24.

14. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3322-30.

15. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996; 34:220-33.

16. Gandek B,Ware Je, Aaroson Nk et al. Cross validation of item selection and scoring for the sf-12 health survey in nine countries: results from the iqola project. International quality of life assessment. J clin epidemiol 1998; 51:1171-1178.

17. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. How to Score Version 2 of the SF-12 Health Survey (With a supplement Documenting Version 1). Lincoln (RI): Quality Metric; 2005.

18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-376.

19. Rascle N, Bruchon-Schweitzer M, Sarason IG. Short form of Sarason's Social Support Questionnaire: French adaptation and validation. Psychol Rep 2005; 97:195-202.

For Review Only

20. Sass C, Moulin J-J, Guéguen R et al. Le score Epices: Un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197389 personnes. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire 2006; 14 :93-96.

21. Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:3628-3636.

22. Curran D, Bacchi M, Schmitz SF, Molenberghs G, Sykvester RJ. Identifying the types of missingness in quality of life data from clinical trials. Stat Med 1998; 17:739-56.

23. Cottrell G, Cot M, Mary JY. Multiple imputation of missing at random data: General points and presentation of a Monte-Carlo method. Rev Epidemiol Sante Publique 2009; 57:361-72.

24. Lee KJ, Carlin JB. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. Am J Epidemiol 2010; 171:624-632.

25. Wright P, Smith A, Booth L et al. Psychosocial difficulties, deprivation and cancer: three questionnaire studies involving 609 cancer patients. Br J Cancer 2005 Sep 19;93(6):622-6.

26. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD et al. Comorbidity has negligible impact on treatment and complications but influences survival in breast cancer patients. Br J Cancer 2004; 90: 2332-2337.

27. de Decker L, Campone M, Retornaz F et al. Association between oestrogens receptor expressions in breast cancer and comorbidities: a cross-sectional, population-based study. PLoS One 2014 May 21;9(5):e98127.

28. G. A. Thomas, R. C. F. Leonardy. How Age Affects the Biology of Breast Cancer. Clinical Oncology (2009) 21: 81e85

For Review Only

29. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008 Mar 1;14(5):1368-76.

30. 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: 836-840.

31. Quaglia A, Lillini R, Casella C et al. The combined effect of age and socio-economic status on breast cancer survival. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 77(3):210-220.

32. Sammarco A. Quality of life of breast cancer survivors: a comparative study of age cohorts. Cancer Nurs 2009 Sep-Oct;32(5):347-56.

33. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol 2010; 28: 2038-2045

34. Dialla PO, Quipourt V, Gentil J et al. In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. Geriatr Gerontol Int 2014 Aug 11. doi: 10.1111/ggi.12327.

35. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. Psychooncology 2004 Mar; 13(3):147-60.

36. Ahn SH, Park BW, Noh DY et al. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. Ann Oncol 2007 Jan;18(1):173-82.

For Review Only

37. Garner RE, Feeny DH, Thompson A et al. Bodyweight, gender, and quality of life: a population-based longitudinal study. Qual Life Res 2012 Jun; 21(5):813-25.

38. Kenne Sarenmalm E, Odén A, Ohlén J, Gaston-Johansson F, Holmberg SB. Changes in health-related quality of life may predict recurrent breast cancer. Eur J Oncol Nurs 2009 Dec;13(5):323-9.

39. De Mattos-Arruda L, Cortes J. Advances in first-line treatment for patients with HER-2+ metastatic breast cancer. Oncologist 2012;17(5):631-44.

40. Bowen DJ, Alfano CM, McGregor BA et al. Possible socioeconomic and ethnic disparities in quality of life levels in a cohort of breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(1): 85–95.

41. Ashing-Giwa KT, Lim JW. Examining the impact of socioeconomic status and socioecologic stress on physical and mental health quality of life among breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 2009 Jan;36(1):79-88.

42. Terret C, Pérol D, Albrand G, Droz JP. Quality of life in geriatric oncology--An evaluation of standard questionnaires in elderly men with urological malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 2011 Mar; 77(3):201-9.

43. Netuveli G, Wiggins RD, Hildon Z, Montgomery SM, Blane D. Quality of life at older ages: evidence from the English longitudinal study of aging (wave 1). J Epidemiol Community Health 2006 Apr; 60(4):357-63.

**GRAPHICS**

**Table1. Comparison of clinical and pathological features of participants and non-participants**

| Variables | Responders (N=396) | % | Non-responders (N=223) | % | *P* value |
|---|---|---|---|---|---|
| **Age at diagnosis** | | | | | <0.001* |
| Median (Minimum-Maximum) | 59.00 (27-96) | | 64.00 (31-91) | | |
| Mean (SD) | 58.52 (12.24) | | 62.96 (13.00) | | |
| **Age** | | | | | <0.001 |
| <65 | 262 | 66.16 | 116 | 52.02 | |
| ≥65 | 134 | 33.84 | 107 | 47.98 | |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | |
| **Area of residence** | | | | | 0.60 |
| Urban | 260 | 65.66 | 151 | 67.71 | |
| Rural | 136 | 34.34 | 72 | 32.29 | |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | |
| **AJCC Stage** | | | | | 0.17 |
| Stage I | 223 | 56.31 | 112 | 50.22 | |
| Stage II/III | 171 | 43.18 | 108 | 48.43 | |
| Missing | 2 | 0.51 | 3 | 1.35 | |
| **SBR grade** | | | | | 0.56 |
| Grade1 | 125 | | 75 | 33.63 | |
| Grade 2+3 | 263 | | 142 | 63.68 | |
| Missing | 8 | | 6 | 2.69 | |
| **Molecular Subtype** | | | | | 0.008 |
| Luminal | 328 | 82.83 | 201 | 90.13 | |

For Review Only

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Basal | 66 | 16.67 | 20 | 8.97 | |
| Missing | 2 | 0.51 | 2 | 0.90 | |
| **HER2 Status** | | | | | 0.07 |
| No | 328 | 82.83 | 197 | 88.34 | |
| Yes | 63 | 15.91 | 24 | 10.76 | |
| Missing | 5 | 1.26 | 2 | 0.90 | |
| **Hormone receptor** | | | | | 0.005 |
| Negative | 61 | 15.40 | 17 | 7.62 | |
| Positive | 333 | 84.09 | 204 | 91.48 | |
| Missing | 2 | 0.51 | 2 | 0.90 | |
| **Relapse** | | | | | 0.56 |
| No | 355 | 89.65 | 192 | 86.10 | |
| Yes | 21 | 5.30 | 14 | 6.28 | |
| Missing | 20 | 5.05 | 17 | 7.62 | |
| **Charlson Score** | | | | | <0.001 |
| = 0 | 320 | 80.81 | 145 | 65.02 | |
| ≥ 1 | 72 | 18.18 | 71 | 31.84 | |
| Missing | 4 | 1.01 | 7 | 3.14 | |
| **Treatments** | | | | | |
| **Surgery: Mastectomy** | | | | | 0.28 |
| No | 289 | 72.98 | 153 | 68.61 | |
| Yes | 107 | 27.02 | 69 | 30.94 | |
| Missing | 0 | 0.00 | 1 | 0.45 | |
| **Chemotherapy** | | | | | 0.11 |
| No | 218 | 55.05 | 134 | 60.09 | |
| Yes | 176 | 44.44 | 82 | 36.77 | |

For Review Only

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Missing | 2 | 0.51 | 7 | 3.14 | |
| **Trastuzumab** | | | | | 0.05 |
| No | 348 | 87.88 | 207 | 92.83 | |
| Yes | 48 | 12.12 | 16 | 7.17 | |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | |
| **Radiotherapy** | | | | | 0.11 |
| No | 47 | 11.87 | 36 | 16.14 | |
| Yes | 347 | 87.63 | 181 | 81.17 | |
| Missing | 2 | 0.51 | 6 | 2.69 | |
| **Hormone Therapy** | | | | | 0.17 |
| No | 134 | 33.84 | 62 | 27.80 | |
| Yes | 260 | 65.66 | 155 | 69.51 | |
| Missing | 2 | 0.51 | 6 | 2.69 | |

*Mann-Whitney test

For Review Only

**Table2. Comparison of clinical and pathological features by age**

| Variables | Age<65 (N=262) | % | Age≥65 (N=134) | % | *P* value * | Whole population (N=396) | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **AJCC Stage** | | | | | 0.56 | | |
| Stage I | 145 | 55.34 | 78 | 58.21 | | 223 | 56.31 |
| Stage II/III | 116 | 44.27 | 55 | 41.04 | | 171 | 43.18 |
| Missing | 1 | 0.38 | 1 | 0.75 | | 2 | 0.51 |
| **SBR Grade** | | | | | 0.10 | | |
| grade1 | 75 | 28.63 | 50 | 37.31 | | 125 | 31.57 |
| grade 2 + 3 | 180 | 68.70 | 83 | 61.94 | | 263 | 66.41 |
| Missing | 7 | 2.67 | 1 | 0.75 | | 8 | 2.02 |
| **Molecular Subtype** | | | | | 0.72 | | |
| Luminal | 216 | 82.44 | 112 | 83.58 | | 328 | 82.83 |
| Basal | 45 | 17.18 | 21 | 15.67 | | 66 | 16.67 |
| Missing | 1 | 0.38 | 1 | 0.75 | | 2 | 0.51 |
| **HER2 Status** | | | | | 0.94 | | |
| Negative | 217 | 82.82 | 111 | 82.84 | | 328 | 82.83 |
| Positive | 42 | 16.03 | 21 | 15.67 | | 63 | 15.91 |
| Missing | 3 | 1.15 | 2 | 1.49 | | 5 | 1.26 |
| **Hormone receptor** | | | | | 0.90 | | |
| Negative | 40 | 15.27 | 21 | 15.67 | | 61 | 15.40 |
| Positive | 221 | 84.35 | 112 | 83.58 | | 333 | 84.09 |
| Missing | 1 | 0.38 | 1 | 0.75 | | 2 | 0.51 |
| **BMI 5 years after diagnosis** | | | | | 0.12 | | |
| ≤25 | 129 | 49.24 | 55 | 41.04 | | 184 | 46.46 |

For Review Only

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| >25 | 129 | 49.24 | 77 | 57.46 | | 206 | 52.02 |
| Missing | 4 | 1.53 | 2 | 1.49 | | 6 | 1.52 |
| **Relapse** | | | | | 0.14 | | |
| No | 245 | 93.51 | 130 | 97.01 | | 355 | 89.65 |
| Yes | 17 | 6.49 | 4 | 2.99 | | 21 | 5.30 |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | | 20 | 5.05 |
| **Charlson score at diagnosis** | | | | | <0.001 | | |
| 0 | 224 | 85.50 | 96 | 71.64 | | 320 | 80.81 |
| ≥ 1 | 34 | 12.98 | 38 | 28.36 | | 72 | 18.18 |
| Missing | 4 | 1.53 | 0 | 0.00 | | 4 | 1.01 |
| **Education Level** | | | | | <0.001 | | |
| Less than A level | 135 | 51.53 | 94 | 70.15 | | 229 | 57.83 |
| A level or more | 125 | 47.71 | 31 | 23.13 | | 156 | 39.39 |
| Missing | 2 | 0.76 | 9 | 6.72 | | 11 | 2.78 |
| **Area of residence** | | | | | 0.65 | | |
| Urban | 170 | 64.89 | 90 | 67.16 | | 260 | 65.66 |
| Rural | 92 | 35.11 | 44 | 32.84 | | 136 | 34.34 |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 |
| **EPICES deprivation score** | | | | | <0.001 | | |
| ≤ 30 | 188 | 71.76 | 56 | 41.79 | | 244 | 61.62 |
| > 30 | 55 | 20.99 | 47 | 35.07 | | 102 | 25.76 |
| Missing | 19 | 7.25 | 31 | 23.13 | | 50 | 12.63 |
| **Treatment** | | | | | | | |
| **Surgery: Mastectomy** | | | | | 0.44 | | |
| No | 188 | 71.76 | 101 | 75.37 | | 289 | 72.98 |
| Yes | 74 | 28.24 | 33 | 24.63 | | 107 | 27.02 |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 |

For Review Only

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Chemotherapy** | | | | | <0.001 | | |
| No | 123 | 46.95 | 95 | 70.90 | | 218 | 55.05 |
| Yes | 137 | 52.29 | 39 | 29.10 | | 176 | 44.44 |
| Missing | 2 | 0.76 | 0 | 0.00 | | 2 | 0.51 |
| **Trastuzumab** | | | | | 0.47 | | |
| No | 228 | 87.02 | 120 | 89.55 | | 348 | 87.88 |
| Yes | 34 | 12.98 | 14 | 10.45 | | 48 | 12.12 |
| Missing | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | | 0 | 0.00 |
| **Radiotherapy** | | | | | 0.19 | | |
| No | 35 | 13.36 | 12 | 8.96 | | 47 | 11.87 |
| Yes | 225 | 85.88 | 122 | 91.04 | | 347 | 87.63 |
| Missing | 2 | 0.76 | 0 | 0.00 | | 2 | 0.51 |
| **Hormone Therapy** | | | | | 0.44 | | |
| No | 85 | 32.44 | 49 | 36.57 | | 134 | 33.84 |
| Yes | 175 | 66.79 | 85 | 63.43 | | 260 | 65.66 |
| Missing | 2 | 0.76 | 0 | 0.00 | | 2 | 0.51 |

*Chi2 test

For Review Only

**Table 3. Social support and quality of life features of the studied population by age**

| Variables | Age<65 | | | Age≥65 | | | P value* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (262) | Mean (SD) | Median (Min-max) | N (134) | Mean (SD) | Median (Min-max) | |
| **Social support questionnaire** | | | | | | | |
| **SSQ6** | | | | | | | |
| Social support availability | 236 | 14.95 (9.73) | 12.5 (0-54) | 90 | 11.73 (80.65) | 10.00 (0-50) | **0.002** |
| Social support satisfaction | 207 | 27.93 (6.68) | 30.00 (6-36) | 81 | 28.80 (6.12) | 30.00 (6-36) | **0.31** |
| **Quality of life questionnaires** | | | | | | | |
| **SF-12** | | | | | | | |
| Physical functioning | 262 | 74.62 (27.33) | 75.00 (0-100) | 131 | 55.34 (33.83) | 50.00 (0-100) | **<0.001** |
| Role physical | 262 | 63.45 (26.81) | 62.50 (0-100) | 130 | 51.83 (25.29) | 50.00 (0-100) | **<0.001** |
| Bodily pain | 259 | 69.40 (27.45) | 75.00 (0-100) | 131 | 60.11 (28.38) | 50.00 (0-100) | **0.002** |
| General health | 262 | 63.09 (21.63) | 60.00 (0-100) | 131 | 53.97 (21.55) | 60.00 (0-100) | **<0.001** |
| Vitality | 261 | 50.29 (25.05) | 50.00 (0-100) | 128 | 41.02 (25.24) | 50.00 (0-100) | **0.001** |
| Role emotional | 261 | 64.08 (25.70) | 62.5 (0-100) | 132 | 54.64 (25.54) | 50.00 (0-100) | **0.001** |
| Social functioning | 262 | 71.28 (25.76) | 75.00 (0-100) | 132 | 65.91 (26.62) | 75.00 (0-100) | **0.05** |
| Mental health | 262 | 60.93 (19.92) | 62.50 (0-100) | 133 | 60.62 (23.61) | 62.50 (0-100) | **0.96** |

For Review Only

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Composite scores* | | | | | | | |
| MCS | 257 | 43.58 (10.42) | 43.8 (14.07-67.58) | 123 | 43.20 (10.84) | 42.90 (14.23-69.84) | **0.64** |
| PCS | 257 | 47.04 (9.59) | 48.24 (5.98-64.34) | 123 | 41.21 (10.36) | 41.32 (7.02-58.69) | **<0.001** |
| **EORTC-QLQ-C30** | | | | | | | |
| Global health | 260 | 67.53 (19.15) | 66.67 (0-100) | 130 | 62.05 (17.88) | 66.67 (8.33-100) | **0.004** |
| Physical functioning | 262 | 84.19 (16.13) | 86.67 (20-100) | 131 | 71.99 (22.63) | 80.00 (0-100) | **<0.001** |
| Role functioning | 262 | 80.92 (24.68) | 83.33 (0-100) | 129 | 77.65 (29.43) | 83.33 (0-100) | **0.59** |
| Emotional functioning | 261 | 71.29 (25.16) | 75.00 (0-100) | 127 | 71.65 (24.31) | 75.00 (0-100) | **0.98** |
| Cognitive functioning | 261 | 83.52 (19.96) | 83.33 (0-100) | 130 | 77.31 (25.08) | 83.33 (0-100) | **0.03** |
| Social functioning | 262 | 85.24 (23.94) | 100 (0-100) | 130 | 86.92 (21.16) | 100 (0-100) | **0.5** |
| Fatigue | 262 | 32.21 (24.06) | 33.33 (0-100) | 127 | 34.51 (24.36) | 33.33 (0-100) | **0.4** |
| Nausea and vomiting | 262 | 4.45 (11.46) | 0.00 (0-50) | 130 | 3.46 (10.52) | 0.00 (0-6.67) | **0.38** |
| Pain | 262 | 26.91 (27.06) | 16.67 (0-100) | 131 | 29.39 (28.63) | 16.67 (0-100) | **0.49** |
| Dyspnoea | 260 | 21.67 (27.41) | 0.00 (0-100) | 123 | 29.54 (30.24) | 33.33 (0-100) | **0.01** |
| Insomnia | 261 | 42.40 (35.55) | 33.33 (0-100) | 130 | 39.74 (36.44) | 33.33 (0-100) | **0.45** |
| Appetite loss | 261 | 6.90 (16.90) | 0.00 (0-100) | 131 | 9.92 (20.13) | 0.00 (0-100) | **0.11** |
| Constipation | 259 | 15.44 (27.41) | 0.00 (0-100) | 131 | 19.08 (28.65) | 0.00 (0-100) | **0.16** |

For Review Only

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Diarrhoea | 258 | 7.36 (16.43) | 0.00 (0-66.67) | 128 | 8.33 (18.71) | 0.00 (0-100) | **0.7** |
| Financial difficulties | 262 | 9.67 (24.06) | 0.00 (0-100) | 125 | 5.33 (17.14) | 0.00 (0-100) | **0.12** |
| **EORTC-QLQ-BR23** | | | | | | | |
| Body image | 258 | 68.86 (32.60) | 83.33 (0-100) | 122 | 78.32 (26.60) | 91.67 (0-100) | **0.008** |
| Sexual functioning | 253 | 22.66 (23.53) | 16.67 (0-100) | 117 | 4.99 (12.24) | 0.00 (0-66.67) | **<0.001** |
| Sexual enjoyment[†] | 118 | 52.54 (25.93) | 66.67 (0-100) | 11 | 42.42 (33.63) | 33.33 (0-100) | **0.31** |
| Future perspective | 256 | 52.73 (34.32) | 66.67 (0-100) | 123 | 62.60 (31.24) | 66.67 (0-100) | **0.01** |
| Systemic therapy side effects | 262 | 18.40 (15.59) | 14.29 (0-100) | 128 | 17.01 (17.04) | 14.29 (0-100) | **0.19** |
| Breast symptoms | 260 | 19.85 (18.50) | 16.67 (0-75) | 130 | 16.52 (19.32) | 8.33 (0-100) | **0.02** |
| Arm symptoms | 261 | 20.77 (22.15) | 11.11 (0-88.89) | 130 | 19.62 (23.52) | 11.11 (0-100) | **0.42** |
| Upset by hair loss[‡] | 67 | 42.79 (37.07) | 33.33 (0-100) | 36 | 38.89 (33.33) | 33.33 (0-100) | **0.67** |

[*] Mann-Whitney test

[†] Sexual enjoyment score is not generated if participants answered they had no sexual activity (Item 15)

[‡] Upset by hair loss score was not generated if participants answered they had no hair loss (item 4)

For Review Only

**Table4. Significant determinants of quality of life for the whole population**

| SF-12 dimensions | Variables | Coefficient | SD | P value |
|---|---|---|---|---|
| **Physical Functioning** | | | | |
| | **Age at diagnosis** | | | <0.001 |
| | <65 | 0 | | |
| | ≥65 | -14.66 | 3.23 | |
| | **Trastuzumab** | | | <0.001 |
| | No | 0 | | |
| | Yes | -25.43 | 6.87 | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -13.44 | 3.66 | |
| **Role Physical** | | | | |
| | **Age at diagnosis** | | | 0.002 |
| | <65 | 0 | | |
| | ≥65 | -8.76 | 2.83 | |
| | **BMI** | | | <0.001 |
| | ≤25 | 0 | | |
| | >25 | -10.15 | 2.54 | |
| | **Relapse** | | | 0.002 |
| | No | 0 | | |
| | Yes | -17.58 | 5.54 | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -13.43 | 3.03 | |
| **Bodily Pain** | | | | |

For Review Only

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **BMI** | | | <0.001 |
| | ≤25 | 0 | | |
| | >25 | -9.91 | 2.7 | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -14.33 | 3.43 | |
| | **Social support satisfaction** | | | 0.005 |
| | <30 | 0 | | |
| | ≥30 | 8.89 | 3.03 | |
| **General Health** | | | | |
| | **Age at diagnosis** | | | 0.002 |
| | <65 | 0 | | |
| | ≥65 | -7.35 | 2.4 | |
| | **Relapse** | | | 0.002 |
| | No | 0 | | |
| | Yes | -14.59 | 4.66 | |
| | **Charlson score at diagnosis** | | | 0.001 |
| | 0 | 0 | | |
| | ≥ 1 | -9.21 | 2.83 | |
| **Vitality** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | 0.005 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -8.14 | 2.86 | |
| | **Social support satisfaction** | | | 0.004 |
| | <30 | 0 | | |
| | ≥30 | 7.81 | 2.7 | |
| **Social Functioning** | | | | |

For Review Only

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -11.72 | 3.08 | |
| | **Social support satisfaction** | | | 0.001 |
| | <30 | 0 | | |
| | ≥30 | 8.96 | 2.77 | |
| **Role Emotional** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -11.46 | 2.99 | |
| | **Social support satisfaction** | | | <0.001 |
| | <30 | 0 | | |
| | ≥30 | 8.72 | 2.6 | |
| **Mental Health** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -13.26 | 2.82 | |
| | **Social support satisfaction** | | | 0.001 |
| | <30 | 0 | | |
| | ≥30 | 8.28 | 2.59 | |

For Review Only

**Table 5. Significant determinants of quality of life according to age**

| SF-12 dimensions | Variables | Coefficient | SD | P value |
|---|---|---|---|---|
| **< 65 years** | | | | |
| **Role Physical** | | | | |
| | **BMI** | | | <0.001 |
| | ≤25 | 0 | | |
| | >25 | -12.11 | 3.12 | |
| | **Relapse** | | | <0.001 |
| | No | 0 | | |
| | Yes | -22.9 | 6.19 | |
| | **EPICES deprivation score** | | | 0.005 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -10.79 | 3.79 | |
| **Bodily Pain** | | | | |
| | **BMI** | | | <0.001 |
| | ≤25 | 0 | | |
| | >25 | -12.44 | 3.17 | |
| | **Relapse** | | | <0.001 |
| | No | 0 | | |
| | Yes | -20.85 | 6.21 | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -14.37 | 3.95 | |
| **General Health** | | | | |
| | **Relapse** | | | <0.001 |

For Review Only

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | No | 0 | | |
| | Yes | -22.23 | 5.13 | |
| **Social Functioning** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | 0.002 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -12.98 | 4.01 | |
| **Role Emotional** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | 0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -11.88 | 3.68 | |
| **Mental Health** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | <0.001 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -12.84 | 3.68 | |
| **≥ 65 years** | | | | |
| **General Health** | | | | |
| | **Charlson score at diagnosis** | | | 0.002 |
| | 0 | 0 | | |
| | ≥ 1 | -12.85 | 4.20 | |
| **Vitality** | | | | |
| | **EPICES deprivation score** | | | 0.004 |
| | ≤30 | 0 | | |
| | > 30 | -14.06 | 4.7 | |

For Review Only

### III.4.3. Conclusions

En conclusion, 5 ans après le diagnostic, la gravité du cancer du sein n'affecte pas la qualité de vie des survivantes. Le score de précarité EPICES était le principal déterminant de la qualité de vie des femmes jeunes et plus âgées. Nos résultats ont montré egalement que la qualité de vie des femmes plus jeunes était influencée par la rechute et celle des femmes les plus âgées par la présence de comorbidités.

## IV. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le cancer du sein est une affection liée à l'âge. Le nombre grandissant de sujets âgés fait de la prise en charge (du diagnostic à la qualité de vie) du cancer du sein dans ce groupe de la population, un véritable défi. L'hétérogénéité de ce groupe et la présence de certaines caractéristiques comme les comorbidités, rendent primordiale une prise en charge individualisée comparativement à celle de la femme plus jeune atteinte de cancer du sein.

Dans le cadre de nos travaux, nous avons utilisé les données issues du registre des cancers du sein et autres cancers gynécologiques de Côte d'Or. Ce registre est le seul registre spécialisé dans cette pathologie en France. Il collecte depuis 1982, de façon exhaustive, des informations précises sur les antécédents, les moyens diagnostiques et les traitements mis en œuvre pour l'ensemble des cas diagnostiqués (environ 350 nouveaux cas par an) chez les femmes résidant dans ce département. Les résultats obtenus à partir de l'analyse de ces données, peuvent donc être considérés comme représentatifs pour la population de femmes atteintes de cancer du sein et résidant dans le département au cours de la période définie.

L'indicateur de défavorisation FEDI (*French European Deprivation Index*) a été utilisé dans nos travaux sur les facteurs socio-économiques et géographiques qui impactent le stade de découverte du cancer du sein. Il s'agit d'un indice de défavorisation écologique construit à partir d'enquêtes européennes, spécifique au contexte de la politique culturelle et sociale européenne et adapté pour évaluer la précarité de la population française. Il mesure l'environnement socio-économique de la population d'un IRIS donné [143]. Cet indice est réparti en 3 classes :

-tercile 1 correspond au groupe des IRIS les plus riches

-tercile 2 correspond au groupe des IRIS intermédiaires

-tercile 3 correspond au groupe des IRIS les plus pauvres

Les résultats de ces travaux montraient que les femmes les plus âgées (> 74 ans) vivaient le plus souvent en zone défavorisée (tercile 3). Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres études [134,166]. De plus, vivre en zone défavorisée était associé à un diagnostic tardif du cancer, à un diagnostic réalisé sur signes cliniques, à la présence de comorbidités et au fait de vivre en zone urbaine. Une absence de suivi médical, caractéristique des populations précaires, peut expliquer ce diagnostic tardif souvent réalisé sur signes cliniques.

Par ailleurs, la précarité (tercile 3) était associée à un stade avancé (stade AJCC IV), au diagnostic du cancer du sein, pour l'ensemble de la population d'étude indépendamment des autres facteurs influençant le stade de diagnostic. Cette association a également été

rapportée dans d'autres études réalisées en France, au Royaume-Uni et en Chine [133–136]. Les analyses en sous groupes selon l'âge au diagnostic retrouvent l'association entre vivre en zone économiquement défavorisée (tercile 3) et le diagnostic tardif du cancer du sein (stade IV) uniquement chez les femmes âgées de 50-74 ans. Une explication pourrait être, l'existence du programme de dépistage organisé pour le cancer du sein dans ce groupe d'âge et le fait que les femmes les plus défavorisées sont moins susceptibles de participer au dépistage organisé. Il est bien connu que la participation au programme de dépistage organisé est plus faible dans les populations les plus défavorisées [149,150,167,168] en raison de l'attitude fataliste sur le cancer et le manque d'information concernant les risques du cancer du sein caractérisant cette population.

En accord avec de précédentes études [169–171], les résultats de cette étude ne montraient aucune association entre la distance séparant le lieu de résidence du lieu de prise en charge diagnostique et le stade de découverte du cancer du sein. Ces résultats se retrouvent également indépendamment de la classe d'âge considérée.

Nos travaux ont également révélé un stade avancé au moment du diagnostic et une plus grande probabilité de présence de comorbidités chez les patientes les plus âgées (>74 ans) comparativement aux patientes plus jeunes (< 74 ans). Cependant, les résultats montraient, en accord avec la littérature [14,17,172], que les femmes âgées atteintes de cancer du sein présentaient le plus souvent, une biologie tumorale plus favorable (récepteurs hormonaux positifs et Her2 négatif) que les femmes plus jeunes. Toutefois, nous avons trouvé une augmentation avec l'âge de la proportion de patientes ne recevant aucun traitement ou recevant de l'hormonothérapie seule. Ces résultats sont également retrouvés dans d'autres études où le traitement chez les femmes âgées atteintes de cancer du sein était le plus souvent moins agressif que celui des patientes plus jeunes [14,21]. De plus, l'administration du traitement par chirurgie conservatrice suivi de traitements adjuvants diminuait avec l'augmentation de l'âge [97]. Cela peut s'expliquer par le fait que les patientes les plus âgées étaient généralement diagnostiquées avec des tumeurs avancées en stade et présentaient des comorbidités, ce qui rendait difficile le traitement chirurgical conservateur. Les résultats montraient que ces patientes recevaient le plus souvent de la mastectomie, comme cela a été retrouvé par ailleurs [173].

Concernant les taux de survie à 5 ans, les femmes âgées (> 74 ans) présentaient des taux de survie significativement plus bas (*Relative survival rates*-RSR = 78.4 [72.5-83.2]) que les patientes âgées de moins de 50 ans (RSR = 90.7 [88.3-92.6] et celles âgées de 50 à 74 ans (RSR = 91.5 [89.9-92.8]). Il est connu que la survie chez les femmes âgées est moins bonne

que celle des femmes plus jeunes [14,21]. Ce resultat découle probablement du traitement moins agressif du cancer et de la présence de comorbidités chez les femmes âgées qui influencent la survie [174].

Le cancer du sein étant un cancer de bon pronostic, nous assistons à l'augmentation du nombre de survivantes à long terme de ce cancer. La prise en charge de ces survivantes nécessite donc de ce fait, l'intégration de l'évaluation de la qualité de vie.

Nos travaux concernant les facteurs socio-économiques et cliniques qui influencent la qualité de vie des survivantes à 5 ans d'un cancer du sein, ont été réalisés en utilisant le score EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) pour évaluer le niveau socio-économique, les questionnaires SF12, EORTC-QLQ-C30 et EORTC-QLQ-BR23 pour évaluer la qualité de vie, le questionnaire de Sarason dans sa forme abrégée pour évaluer le soutien social perçu et les données cliniques provenant du registre des cancers du sein de Côte d'Or. Le score EPICES est un indicateur individuel de précarité qui prend en compte le caractère multidimensionnelle de la précarité (emploi, niveau de revenus, niveau d'étude, logement, liens sociaux, difficultés financières, évènements de la vie) (annexe 5). Ce score permet une meilleure mesure de la situation de fragilité sociale des personnes comparativement aux indicateurs écologiques, établis à partir des données agrégées [175]. La forme abrégée du questionnaire de Sarason est un questionnaire developpé aux Etats-Unis et validé en français. Le questionnaire a une structure bifactorielle qui mesure deux dimensions du soutien social : la disponibilité et la satisfaction (annexe 6) [176].

Les résultats mettaient en évidence une association entre un âgé avancé et la précarité. En effet, les personnes âgées ont le plus souvent une situation financière plus précaire (retraite, pas de revenu conséquent) que les personnes plus jeunes. Ce resultat est en accord avec ceux rapportés dans d'autres études qui mettent en évidence une relation étroite entre l'âge et le statut socio-économique [134,166]. En accord avec une étude précédente réalisée aux Etats-Unis, nos résultats ont également montré une association significative entre le niveau d'étude et l'âge, avec un faible niveau d'étude le plus souvent retrouvé dans le groupe le plus âgé [177]. Nos résultats ont mis en évidence que les survivantes les plus âgées (≥ 65 ans) percevaient moins de soutien social que les femmes plus jeunes atteintes de cancer (<65 ans). La source de soutien pour les femmes atteintes d'un cancer du sein provient, en général, du conjoint/partenaire, de la famille, des amis et du personnel soignant. Ainsi, les survivantes âgées peuvent, au cours du temps, faire l'expérience de la réduction de l'aide sociale disponible avec la survenue de divorce, de veuvage, la mort de proches, d'amis et d'animaux de compagnie [177,178].

Nos travaux ont également mis en évidence une moins bonne qualité de vie chez les survivantes les plus âgées (≥ 65 ans). Ces patientes présentaient le plus souvent un mauvais fonctionnement physique et des difficultés émotionnelles comparativement aux survivantes plus jeunes. Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres études [161,179] et peuvent s'expliquer par la présence de comorbidités qui fragilise l'état de santé générale. Une association entre le statut socio-économique et la qualité de vie a été mise en évidence, avec une mauvaise qualité de vie retrouvée chez les survivantes précaires, quelque que soit le groupe d'âge considéré.

Cinq ans après le cancer du sein, il n'a pas été retrouvé d'association entre la gravité de la maladie et la qualité de vie pour l'ensemble de la population ou quelque soit le groupe d'âge. Cependant chez les femmes plus jeunes, la rechute après le diagnostic du cancer du sein était associée à un mauvais score de qualité de vie pour le fonctionnement physique, la douleur et la santé globale. Toutefois, chez les femmes âgées, il a été noté aucune influence des caractéristiques cliniques liées au cancer du sein sur la qualité de vie 5 ans après le diagnostic, seuls les comorbidités et le score de précarité EPICES impactaient la qualité de vie.

En conclusion, nos travaux ont montré d'une façon générale, l'importance de l'impact de l'âge dans le diagnostic, le traitement, la survie et la qualité de vie dans le cancer du sein. En effet, chez la femme âgée, les cancers du sein sont diagnostiqués souvent à des stades tardifs, d'une part parce que les personnes âgées sont souvent exclues des actions de dépistage systématique, d'autre part parce que ces personnes n'ont pas toujours le même niveau de suivi médical que les sujets plus jeunes. Ce qui pourrait influencer négativement la survie de ces patientes. Il est prouvé que la détection précoce grâce au dépistage du cancer du sein est un moyen efficace pour réduire la mortalité globale par cancer du sein [180]. Par ailleurs, l'organisme subit d'importants changements au cours du phénomène de vieillissement, changements qui ne sont pas sans conséquences pour le traitement des cancers. En effet, la baisse de la masse hydrique et au contraire l'augmentation de la masse graisseuse au cours du vieillissement ont un impact sur le volume de distribution des médicaments, définissant leurs taux de concentration dans le sang. De même, la baisse des fonctions hépatiques et rénales au cours du vieillissement influencent la vitesse d'élimination des médicaments. Ceci explique donc que les traitements doivent être adaptés à la personne âgée mais que l'âge n'est pas en soi un facteur justifiant l'abstention thérapeutique et donc une attitude seulement palliative. Ce ne sont que les comorbidités ou le stade trop avancé d'un cancer qui peuvent effectivement orienter la décision vers l'abstention. Dans la population de femmes âgées, la place de

l'évaluation psychologique est fondamentale pour une adéquation satisfaisante entre traitement et qualité de vie [84]. En effet, le grand âge favorise l'isolement, la dépendance, la perte du conjoint, l'absence de famille, les revenus modestes, les problèmes psychiatriques, la maladie d'Alzheimer, la démence sénile.

Trois catégories de femmes sont définies par les gérontologues [84] :

-les femmes âgées valides et autonomes qui supportent dans l'ensemble plutôt bien les traitements. Chez ces femmes, la mastectomie serait en revanche toujours mal ressentie (altération supplémentaire de l'image de la femme vieillissante) et la chimiothérapie serait habituellement moins traumatisante et moins perturbante sur la vie sociale que chez les femmes jeunes.

-les femmes âgées fragiles apparemment en bonne santé, mais psychologiquement fragiles car isolées et seules, qui sont plus sujettes à des troubles anxiodépressifs liés aux traitements du cancer. Leurs réactions sont variables et complexes avec une peur marquée de la perte de l'autonomie ;

-enfin, les femmes âgées malades et dépendantes.

La particularité du sujet âgé implique donc une approche pluridisciplinaire de la stratégie de prise en charge. Dans ce contexte, l'évaluation gériatrique CGA présente un intérêt et serait d'une importance capitale car elle permet une prise en charge individualisée des patients âgés atteints d'un cancer, en tenant compte de nombreux facteurs, tels que l'espérance de vie, les comorbidités, les fonctions cognitives et l'environnement social. C'est un outil multidimensionnel explorant sept domaines [90] :

-Le fonctionnement physique (activités de la vie courante, *Activities of Daily Living* - ADL, *Instrumental Activities of Daily Living* - IADL, indice de Karnofsky)

-les comorbidités

-Le fonctionnement cognitif (test de mémoire et de concentration)

-l'état psychologique (dépression, anxiété)

-Le fonctionnement social (activités sociales)

-Le soutien social

-La nutrition (Indice de masse corporelle - IMC, pourcentage de perte de poids dans les 6 derniers mois).

La CGA permet de distinguer trois grandes catégories chez les patients âgés :

-Les patients ne présentant aucune comorbidité grave et pas de dépendance, qui peuvent être traités par les traitements standards car ils tolèrent les traitements anti-cancéreux comme les patients plus jeunes avec des résultats similaires en termes de survie ;

-Les patients fragiles avec une dépendance et des comorbidités sévères, sont généralement traités par de la chimiothérapie palliative ;
-Les patients vulnérables présentant une certaine dépendance IADL avec ou sans comorbidités sévères, constituent le plus grand groupe avec des approches thérapeutiques individualisées [91].

En oncogériatrie, cette évaluation a toute sa place dans l'aide au choix des traitements à visée oncologique [90,91,181]. Cependant, l'utilisation de la CGA en routine est assez limitée du fait de la longueur du questionnaire. Pour pallier à cette difficulté, une équipe américaine a dévelopé une forme abrégée, la « aCGA », permettant d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de la CGA[182]. En France, un outil de dépistage gériatrique en oncologie, la « G8 », développée par une équipe française, a été proposée pour permettre une meilleure sélection des patients fragiles qui pourraient bénéficier de la CGA, avec une bonne sensibilité (85 %) et une spécificité satisfaisante (65 %) [183].

Enfin dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des patients âgés atteints de cancer en France, plusieurs Unités de Coordination en OncoGériatrie (UCOG) ont été créées par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2011, dont celle de Bourgogne dans le cadre du plan cancer, faisant suite aux unités pilotes développées en 2006. Il existe aujourd'hui 24 unités de coordination en oncogériatrie déployées sur le territoire. Ces UCOG ont pour objectifs d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer et de rendre accessible ce dispositif sur l'ensemble du territoire français.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES


1. World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update*. [http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf], Geneva: World Health Organization, 2008, [référence du 29 janvier 2014].

2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec;127(12):2893–2917.

3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar;61(2):69–90.

4. Globocan 2012. *Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx], International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012, [référence du 29 janvier 2014].

5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374–1403.

6. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003 Sep;106(3):416–422.

7. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Estève J, Gatta G, Micheli A, et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. The EUROCARE Working Group. *Int J Cancer* 1998 Aug;77(5):679–683.

8. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. The decline in cancer mortality in the European Union, 1988-1996. *Eur J Cancer* 2000 Oct;36(15):1965–1968.

9. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004 Feb;100(4):715–722.

10. Jones AL. Reduction in mortality from breast cancer. *BMJ* 2005 Jan;330(7485):205–206.

11. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 2012 Jun;36(3):237–248.

12. Sinha R, Coyle C, Ring A. Breast cancer in older patients: national cancer registry data. *Int J Clin Pract* 2013 Jul;67(7):698–700.

13. O'Connor T, Shinde A, Doan C, Katheria V, Hurria A. Managing breast cancer in the older patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013 Jun;11(6):341–347.

14. Bastiaannet E, Liefers GJ, Craen AJM, Kuppen PJK, Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Apr;124(3):801–807.

15. Institut National du Cancer. *Les cancers en France en 2013. Collection Etat des lieux et connaissances*. [http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013]. INCa, Boulogne-Billancourt, 2014, [référence du 07 février 2014].

16. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(7):550-556.

17. Houterman S, Janssen-Heijnen MLG, Verheij CDGW, et al. Comorbidity has negligible impact on treatment and complications but influences survival in breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 2004;90(12):2332-2337.

18. Aapro M. Mammography Screening and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *Breast Care Basel Switz.* 2008;3(3):177-182.

19. Thomas GA, Leonard RCF. How Age Affects the Biology of Breast Cancer. *Clin. Oncol.* 2009;21(2):81-85.

20. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1101-1115.

21. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;21(19):3580-3587.

22. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau S-WC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23(4):783-791.

23. Dragun AE, Huang B, Gupta S, Crew JB, Tucker TC. One decade later: trends and disparities in the application of post-mastectomy radiotherapy since the release of the American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(5):e591-596.

24. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N. Engl. J. Med.* 1999;341(27):2061-2067.

25. Kemeny MM. Barriers to Clinical Trial Participation by Older Women With Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(12):2268-2275.

26. Klein D, Mercier M, Abeilard E, et al. Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;129(1):125-134.

27. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains: Comparison of Breast Cancer Survivors. *Cancer* 2014;120(15):2237-2246.

28. Bellino S, Fenocchio M, Zizza M, Rocca G, Bogetti P, Bogetto F. Quality of life of patients who undergo breast reconstruction after mastectomy: effects of personality characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011;127(1):10-17.

29. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, FCPS. Effect of social class disparities on disease stage, quality of treatment and survival outcomes in breast cancer patients from developing countries. *Breast J.* 2008;14(4):372-375.

30. Cross CK, Harris J, Recht A. Race, socioeconomic status, and breast carcinoma in the U.S: what have we learned from clinical studies. *Cancer* 2002;95(9):1988-1999.

31. Kobayashi K, Morita S, Shimonagayoshi M, et al. Effects of socioeconomic factors and cancer survivors' worries on their quality of life (QOL) in Japan. *Psychooncology*. 2008;17(6):606-611.

32. Colonna M, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer 1990*. 2008;44(1):115–122.

33. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev d'Épidémiologie Santé Publique*. 2008;56(3):159–175.

34. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1- Tumeurs solides*. INstitut de Veille Sanitaire (INVS) 2013.

35. Lacey JV, Kreimer AR, Buys SS, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer* 2009;9(1):84.

36. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Medecine/Sciences* 2005;21(2):175-180.

37. Institut National du Cancer. *Le cancer du sein: état des lieux en 2012*. [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CE0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F9001-le-cancer-du-sein--etat-des-lieux-en-2012&ei=40b6UuzJFfK10QXjnYFo&usg=AFQjCNECXvItEY50vGLL3dTuabbx6Hj6JQ&bvm=bv.61190604,d.d2k], 2012, [référence du 6 mars 2014].

38. Bouchardy C, Lê MG, Hill C. Risk factors for breast cancer according to age at diagnosis in a French case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 1990;43(3):267-275.

39. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2002;7(1):3-15.

40. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J. Cell. Mol. Med.* 2005;9(1):208-221.

41. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001;38(1):103-113.

42. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245-254.

43. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 1998;7(9):783-789.

44. Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999;85(11):2400-2409.

45. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 1990;46(5):796-800.

46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-1727.

47. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J. Clin. Epidemiol.* 1989;42(10):963-973.

48. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 1990;46(4):597-603.

49. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control CCC* 2001;12(6):491-500.

50. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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* 2002;360(9328):187-195.

51. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(4):302-312.

52. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res. Treat.* 2002;72(2):107-115.

53. Clavel-Chapelon F, E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br. J. Cancer* 2002;86(5):723-727.

54. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2(3):133-140.

55. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1994;330(2):81-87.

56. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(21):1622-1629.

57. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(9):670-675.

58. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 1998;7(12):1133-1144.

59. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2006;15(6):1159-1169.

60. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321(7261):624-628.

61. Espié M, Hamy A-S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC - Gynécologie* 2012;7(4):1-17.

62. Evans DGR, Lalloo F. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J. Med. Genet.* 2002;39(12):865-871.

63. Biglia N, Defabiani E, Ponzone R, Mariani L, Marenco D, Sismondi P. Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocr. Relat. Cancer* 2004;11(1):69-83.

64. Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;144(1):185-192.

65. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-1399.

66. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(10):1290-1302.

67. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651.

68. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women

without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-1059.

69. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(4):328-332.

70. Freedman LS, Kipnis V, Schatzkin A, Potischman N. Methods of epidemiology: evaluating the fat-breast cancer hypothesis--comparing dietary instruments and other developments. *Cancer J. Sudbury Mass* 2008;14(2):69-74.

71. Chajès V, Romieu I. Nutrition and breast cancer. *Maturitas* 2014;77(1):7-11.

72. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PloS One* 2012;7(12):e51446.

73. Brooks PJ, Zakhari S. Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013;37(1):23-30.

74. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello P-Y, Chajes V, Romieu I. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption. *Am. J. Prev. Med.* 2014;46(3):S16-S25.

75. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101(5):296-305.

76. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1016.

77. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br. J. Sports Med.* 2008;42(8):636-647.

78. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97(19):1428-1437.

79. Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, et al. Socioeconomic Risk Factors for Breast Cancer: Distinguishing Individual- and Community-Level Effects. *Epidemiology* 2004;15(4):442-450.

80. Broeders M, Moss S, Nyström L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J. Med. Screen.* 2012;19 Suppl 1:14-25.

81. Moss SM, Nyström L, Jonsson H, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J. Med. Screen.* 2012;19 Suppl 1:26-32.

82. Lastier D, Salines E, Rogel A. Programme de dépistage du cancer du sein en France: résultats 2010, évolutions depuis 2006. 2013. Available at: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8920. Accessed March 18, 2014.

83. Espié M, Hocini H, Cuvier C, Giacchetti S. Cancer du sein chez les femmes âgées: traitements locorégional et adjuvant. In: *Eurocancer 2006*. John Libbey Eurotext. Paris; 2006:85-92.

84. Serin D, Escoute M. Cancer du sein de la femme âgée. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 689-A-20*. 1999:1-6.

85. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359(9310):909-919.

86. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ, American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA. Cancer J. Clin.* 2004;54(1):41-52.

87. Louwman WJ, Vulto JCM, Verhoeven RHA, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2007;43(15):2242-2252.

88. Weggelaar I, Aben KK, Warlé MC, Strobbe LJ, van Spronsen DJ. Declined Guideline Adherence in Older Breast Cancer Patients: A Population-Based Study in The

Netherlands: Guideline Adherence in Elderly Breast Cancer Patients. *Breast J.* 2011;17(3):239-245.

89. De Montgolfier S, Cudennec T. Le cancer du sein chez la femme âgée. *Soins Gérontologie-n°85*. 2010:45-46.

90. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(14):1824-1831.

91. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *Eur. J. Cancer* 2010;46(9):1502-1513.

92. Harboun M, Ankri J. [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 2001;49(3):287-298.

93. Falandry C, Morel-Soldner I, Bonnefoy M, Freyer G. Cancer du sein de la femme âgée. *Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)*. December 2008:493-516.

94. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2004;40(7):926-938.

95. Audisio RA. The surgical risk of elderly patients with cancer. *Surg. Oncol.* 2004;13(4):169-173.

96. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2007;43(15):2253-2263.

97. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast Cancer Among the Oldest Old: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Survival. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(12):2038-2045.

98. Van de Water W, Bastiaannet E, Dekkers OM, et al. Adherence to treatment guidelines and survival in patients with early-stage breast cancer by age at diagnosis. *Br. J. Surg.* 2012;99(6):813-820.

99. Ring A, Reed M, Leonard R, et al. The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br. J. Cancer* 2011;105(2):189-193.

100. Ghiringhelli F, Ladoire S, Manckoundia P, et al. Prise en charge des cancers solides et des hémopathies malignes du sujet âgé : l'oncogériatrie une discipline en devenir. *Rev. Médecine Interne* 2005;26(3):216-225.

101. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *The Breast* 2007;16:159-165.

102. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients--An Analysis of the Medical Literature. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(14):1832-1843.

103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-1717.

104. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):45-53.

105. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole Compared With Tamoxifen for Elderly Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: The BIG 1-98 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(12):1972-1979.

106. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, et al. Le modèle de Cox. In: *Epidémiologie Principes et Méthodes Quantitative*. Tec & Doc. Paris; 2009.

107. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana-Cerf N, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim*. [http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013, [référence du 12 mai 2014].

108. Giorgi R, Armanet A, Gouvernet J, Bonnier P, Fieschi M. [Regression models for crude and relative survival: a comparative review]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 2005;53(4):409-417.

109. Castonguay EM. *Modélisation de la survie relative: application aux accidents vasculaires cérébraux*. Mémoire faculté des Sciences et de génie, Université de Laval, Québec, 2004.

110. Dabakuyo TSM. *Evolution de la prise en charge des cancers du sein: impacts sur la survie et la qualité de vie des patientes*. Thèse en Epidémiologie et Santé publique, Université de Bourgogne, 2009.

111. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat. Med.* 2004;23(1):51-64.

112. Perme MP, Stare J, Estève J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics* 2012;68(1):113-120.

113. Danieli C, Remontet L, Bossard N, Roche L, Belot A. Estimating net survival: the importance of allowing for informative censoring. *Stat. Med.* 2012;31(8):775-786.

114. Roche L, Danieli C, Belot A, et al. Cancer net survival on registry data: Use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int. J. Cancer* 2013;132(10):2359-2369.

115. Bossard N, Remontet L, Jooste V, et al. Survie nette: concept, estimation et illustration à partir des résultats de la dernière étude du réseau Francim. *BEH 43-44-45, 2*013.

116. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153-159.

117. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.* 1995;41(10):1403-1409.

118. Mercier M, Schraub S. Qualité de vie: quels outils de mesure? *27es journées de la SFSPM, Deauville*, 2005; 418-423.

119. Fournier E, Christophe V, Vanlemmens L. [Assessing the quality of life of young women and their partners: a pertinent approach to the study of breast cancer]. *Bull. Cancer (Paris)* 2009;96(5):571-577.

120. Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1996;(20):7-9.

121. Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat. Rep.* 1985;69(10):1155-1159.

122. Fallowfield LJ. Assessment of quality of life in breast cancer. *Acta Oncol.* 1995;34(5):689-694.

123. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.

124. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996;14(10):2756-2768.

125. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1993;11(3):570-579.

126. Conroy T, Mercier M, Bonneterre J, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2004;40(15):2243-2252.

127. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992;30(6):473-483.

128. Fielding S, Fayers PM, Ramsay CR. Investigating the missing data mechanism in quality of life outcomes: a comparison of approaches. *Health Qual. Life Outcomes* 2009;7:57.

129. Curran D, Bacchi M, Schmitz SF, Molenberghs G, Sylvester RJ. Identifying the types of missingness in quality of life data from clinical trials. *Stat. Med.* 1998;17(5-7):739-756.

130. Ali Liman Z. *Analyse longitudinale de la qualité de vie en oncologie: response shift et temps jusqu'à détérioration*. Thèse en Epidémiologie et Santé publique, Université de Bourgogne, 2012.

131. Cottrell G, Cot M, Mary J-Y. L'imputation multiple des données manquantes aléatoirement : concepts généraux et présentation d'une méthode Monte-Carlo. *Rev. DÉpidémiologie Santé Publique* 2009;57(5):361-372.

132. Goldberg M, Melchior M, Leclerc A, Lert F. [Epidemiology and social determinants of health inequalities]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51(4):381-401.

133. Berger F, Doussau A, Gautier C, Gros F, Asselain B, Reyal F. [Impact of socioeconomic status on stage at diagnosis of breast cancer]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 2012;60(1):19-29.

134. 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.

135. Wang Q, Li J, Zheng S, et al. Breast cancer stage at diagnosis and area-based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective clinical epidemiological study in China. *BMC Cancer* 2012;12:122.

136. Lyratzopoulos G, Abel GA, Brown CH, et al. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patients with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma, ovarian and endometrial cancer. *Ann. Oncol.* 2013;24(3):843-850.

137. Innos K, Mägi M, Tekkel M, Aareleid T. Place of residence predicts breast cancer stage at diagnosis in Estonia. *Eur. J. Public Health* 2011;21(3):376-380.

138. Baade PD, Turrell G, Aitken JF. Geographic remoteness, area-level socio-economic disadvantage and advanced breast cancer: a cross-sectional, multilevel study. *J. Epidemiol. Community Health* 2011;65(11):1037-1043.

139. Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc. Sci. Med. 1982* 2008;67(12):2007-2016.

140. O'Campo P. Invited Commentary: Advancing Theory and Methods for Multilevel Models of Residential Neighborhoods and Health. *Am. J. Epidemiol.* 2003;157(1):9-13.

141. Chaix B, Rosvall M, Merlo J. Recent increase of neighborhood socioeconomic effects on ischemic heart disease mortality: a multilevel survival analysis of two large Swedish cohorts. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165(1):22-26.

142. Lasbeur L, Kaminski M, Ancel P-Y, du Mazaubrun C, Zeitlin J, Zeitlin J. Analyser les inégalités socio-économiques de santé à partir des données du recensement: L'exemple de la grande prématurité à Paris-Petite couronne. *Population* 2006;61(4):567.

143. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J. Epidemiol. Community Health* 2012;66(11):982-989.

144. Ouedraogo S. *Dépistage du cancer du sein: Facteurs socio-économiques influençant la participation et rythme de suivi*. Thèse en Epidémiologie et Santé publique, Université de Bourgogne, 2013.

145. Chaix B, Chauvin P. [The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 2002;50(5):489-499.

146. Merlo J, Yang M, Chaix B, Lynch J, Råstam L. A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: investigating contextual phenomena in different groups of people. *J. Epidemiol. Community Health* 2005;59(9):729-736.

147. Yu M, Tatalovich Z, Gibson JT, Cronin KA. Using a composite index of socioeconomic status to investigate health disparities while protecting the confidentiality of cancer registry data. *Cancer Causes Control CCC* 2014;25(1):81-92.

148. Krieger N, Chen JT, Waterman PD, Rehkopf DH, Subramanian SV. Painting a truer picture of US socioeconomic and racial/ethnic health inequalities: the Public Health Disparities Geocoding Project. *Am. J. Public Health* 2005;95(2):312-323.

149. Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G. Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: a multilevel analysis in Calvados, France. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(3):309-315.

150. Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A, et al. European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France. *Prev. Med.* 2014;63:103-108.

151. Boukheris H, Rubino C, Arriagada R, et al. Long-term mortality in a cohort study of 6,800 French breast cancer patients treated between 1954 and 1983. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 2008;47(6):1122-1132.

152. Andrieu J, Colonna P. *Cancers: évaluation, traitement et surveillance*. Ed ESTEM, Paris, 1997.

153. Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br. J. Cancer* 2004;90(6):1138-1143.

154. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, et al. Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001;70(2):137-143.

155. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2005;41(10):1446-1452.

156. Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P, et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2008;19(2):276-283.

157. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005;89(1):47-54.

158. Mols F, Vingerhoets AJJM, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2005;41(17):2613-2619.

159. Niedzwiedz CL, Katikireddi SV, Pell JP, Mitchell R. Socioeconomic inequalities in the quality of life of older Europeans in different welfare regimes. *Eur. J. Public Health* 2014;24(3):364-370.

160. DiSipio T, Hayes SC, Newman B, Aitken J, Janda M. Does quality of life among breast cancer survivors one year after diagnosis differ depending on urban and non-urban residence? A comparative study. *Health Qual. Life Outcomes* 2010;8:3.

161. Johnson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, et al. Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 2010;46(12):2242-2252.

162. Park B-W, Lee S, Lee AR, Lee K-H, Hwang SY. Quality of Life Differences between Younger and Older Breast Cancer Patients. *J. Breast Cancer* 2011;14(2):112-118.

163. Ohsumi S, Shimozuma K, Morita S, et al. Factors associated with health-related quality-of-life in breast cancer survivors: influence of the type of surgery. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2009;39(8):491-496.

164. Kwan ML, Ergas IJ, Somkin CP, et al. Quality of life among women recently diagnosed with invasive breast cancer: the Pathways Study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;123(2):507-524.

165. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23(15):3322-3330.

166. Quaglia A, Lillini R, Casella C, et al. The combined effect of age and socio-economic status on breast cancer survival. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011;77(3):210-220.

167. Dailey AB, Brumback BA, Livingston MD, Jones BA, Curbow BA, Xu X. Area-level socioeconomic position and repeat mammography screening use: results from the 2005 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2011;20(11):2331-2344.

168. Von Euler-Chelpin M, Olsen AH, Njor S, Vejborg I, Schwartz W, Lynge E. Socio-demographic determinants of participation in mammography screening. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 2008;122(2):418-423.

169. Henry KA, Boscoe FP, Johnson CJ, Goldberg DW, Sherman R, Cockburn M. Breast cancer stage at diagnosis: is travel time important? *J. Community Health* 2011;36(6):933-942.

170. Schroen AT, Lohr ME. Travel distance to mammography and the early detection of breast cancer. *Breast J.* 2009;15(2):216-217.

171. Celaya MO, Berke EM, Onega TL, et al. Breast cancer stage at diagnosis and geographic access to mammography screening (New Hampshire, 1998-2004). *Rural Remote Health* 2010;10(2):1361.

172. Kheirelseid EHA, Boggs JME, Curran C, et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:383.

173. Mustacchi G, Cazzaniga ME, Pronzato P, et al. Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2007;18(6):991-996.

174. Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Maas HAAM, Coebergh JWW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005;55(3):231-240.

175. Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, et al. [Comparison of the individual deprivation index of the French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation]. *Santé Publique Vandoeuvre-Lès-Nancy Fr.* 2006;18(4):513-522.

176. Rascle N, Bruchon-Schweitzer M, Sarason IG. Short form of Sarason's Social Support Questionnaire: French adaptation and validation. *Psychol. Rep.* 2005;97(1):195-202.

177. Sammarco A. Quality of life of breast cancer survivors: a comparative study of age cohorts. *Cancer Nurs.* 2009;32(5):347-356; quiz 357-358.

178. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology.* 2004;13(3):147-160.

179. Wright P, Smith A, Booth L, et al. Psychosocial difficulties, deprivation and cancer: three questionnaire studies involving 609 cancer patients. *Br. J. Cancer* 2005;93(6):622-626.

180. Todd A, Stuifbergen A. Breast cancer screening barriers and disability. *Rehabil. Nurs. Off. J. Assoc. Rehabil. Nurses* 2012;37(2):74-79.

181. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13(4):e148-e160.

182. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005;54(2):129-136.

183. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2012;23(8):2166-2172.

## ANNEXES

ANNEXE 1 : Index de Comorbidité de CHARLSON

| Comorbidité | | Règles de remplissage |
|---|---|---|
| Infarctus du myocarde | [1] | ATCD documenté d'IDM (infarctus du myocarde) |
| Insuffisance cardiaque (OAP) | [1] | y compris atcd d'Oedème Aigu de Poumon |
| Artériopathie | [1] | claudication intermittente, pontage artériel, gangrène, ischémie aigue, anévrysme aortique, pathol. vasc périphérique |
| AVC ou AIT | [1] | AVC ou Accident Ischémique Transitoire |
| Démence | [1] | Déficit cognitif chronique, Alzheimer, maladie à corps de Lewy |
| Atteinte pulmonaire chronique | [1] | Dyspnée symptomatique due à une insuffisance respiratoire Chronique (asthme inclus) |
| Maladie de système | [1] | Connectivité* : lupus, poly myosite, polyarthrite rhumatoïde … |
| Ulcère gastro-duodénal | [1] | ATCD de traitement pour UGD |
| Hépatopathie peu sévère | [1] | Cirrhose sans hépatite, hépatite chronique (B et C) |
| Hépatopathie modérée ou sévère | [3] | Cirrhose avec http (hypertension portale), rupture de VO (varices oesophagiennes) |
| Diabète sans complication | [1] | Diabète traité |
| Diabète compliqué | [2] | Rétinopathie, neuropathie, néphropathie |
| Hémiplégie | [2] | Hémiplégie ou paraplégie |
| Néphropathie modérée ou sévère | [2] | Insuffisance rénale, dialyse, transplantation |
| Autres tumeur solide (non métastatique) | [2] | Traitement initial dans les 5 dernières années (tumeurs cutanées non mélaniques ou cancers cervicaux in situ exclus ) |
| Autre tumeur solide métastatique | [6] | |

| | | |
|---|---|---|
| Leucémie | [2] | LMC, LLC, LAM, LAI, Vaquez |
| Lymphome, myélome multiple | [2] | LNH, Hodgkin, Waldenström, myélome multiple |
| SIDA | [6] | mention SIDA obligatoire, HIV + insuffisant |

---

* Principales maladies de système :

La polyarthrite rhumatoïde
Le lupus érythémateux disséminé (LED)
Les spondylarthropathies (spondylarthrite ankylosante)
La maladie de Horton
La pseudo polyarthrite rhizomélique
La sclérodermie
La périartérite noueuse
Le syndrome de Gougerot-Sjogren
Les dermatomyosite et poly myosite
La maladie de Behçet
La sarcoïdose
Les histiocythoses
La maladie périodique
Les maladies de surcharge (ex : hémochromatose, maladie de Wilson, et certaines maladies métaboliques

INFARCTUS DU MYOCARDE :

- Ne pas prendre « cardiopathies ischémiques »

INSUFFISANCE CARDIAQUE :

- Traitement diurétiques : Lasilix® ou Aldactone ®
- Résultat de l'échocardiographie si disponible
- Ne pas prendre « pace maker », « troubles du rythme » et « Préviscan ® »

ARTERIOPATHIES :

- Ne pas prendre « anévrysme SAI », car il faut la mention d'anévrysme aortique. La taille de l'anévrisme aortique n'est pas à rechercher.
- Chirurgies : - angioplastie des membres inférieurs ou sur l'axe cou-cerveau.
  - endartériectomie carotidienne
- Ex de pathologies vasculaires périphériques : spasmes artériels
- L'artérite est à prendre en compte car les premiers signes sont la claudication puis les douleurs de plus en plus importantes, puis la gangrène

ATTEINTE PUMONAIRE CHRONIQUE :

- BPCO
- Insuffisance respiratoire chronique restrictive
- Emphysème
- Bronchectasie
- Pneumoconioses : asbestose et silicose
- Poumon de fermier

REGLES DE CODAGES – PRECISIONS

- Diabète avec complications artérielles : coder artériopathie + diabète
- Hémiplégie liée a un AVC : coder AVC + hémiplégie

ANNEXE 2 : Questionnaire EORTC QLQ-C30

QUESTIONNAIRE EORTC QLQ-C30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont *strictement confidentielles*.

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|---|---|---|---|
| 1/ Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2/ Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3/ Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4/ Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5/ Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au W.C ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Au cours de la semaine passée : | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|---|---|---|---|
| 6/ Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7/ Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8/ Avez-vous eu le souffle court ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9/ Avez-vous eu mal ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10/ Avez-vous eu besoin de repos ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11/ Avez-vous eu des difficultés pour dormir ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12/ Vous êtes-vous sentie faible ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13/ Avez-vous manqué d'appétit ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14/ Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15/ Avez-vous vomi ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Au cours de la semaine passée : | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
| 16/ Avez-vous été constipée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 17/ Avez-vous eu de la diarrhée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18/ Etiez-vous fatiguée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19/ Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20/ Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21/ Vous êtes-vous sentie tendue ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22/ Vous êtes-vous fait du souci ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23/ Vous êtes-vous sentie irritable ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24/ Vous êtes-vous sentie déprimée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25/ Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26/ Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie familiale ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27/ Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités sociales (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma…) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28/ Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29/ Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Très mauvais | | | | | | Excellent |

30/ Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Très mauvais | | | | | | Excellent |

ANNEXE 3 : Questionnaire EORTC QLQ BR23

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

| Au cours de la semaine passée: | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|---|---|---|---|
| 31/ Avez-vous eu la bouche sèche? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32/ La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33/ Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34/ Avez-vous perdu des cheveux? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35/ Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36/ Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37/ Avez-vous eu des bouffées de chaleur? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38/ Avez-vous eu mal à la tête? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39/ Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40/ Vous êtes vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 41/ Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 42/ Votre corps vous a-t-il déplu? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 43/ Vous êtes vous inquiétée de votre santé pour l'avenir? | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Au cours des quatre dernières semaines: | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|---|---|---|---|
| 44/. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 45/ Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 46/ Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle: Dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir? | 1 | 2 | 3 | 4 |

| Au cours de la semaine passée: | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|---|---|---|---|
| 47/ Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 48/ Avez-vous eu la main ou le bras enflé? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 49/ Avez-vous eu du mal à lever le bras devant vous ou sur le côté? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 50/ Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 51/ La région de votre sein traité était-elle enflée? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 52/ La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 53/ Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche)? | 1 | 2 | 3 | 4 |

ANNEXE 4 : Questionnaire SF12

**Instructions**

Les questions, qui suivent, portent sur votre santé telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est ?

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Excellente | …….. | ❑ | Médiocre | ❑ |
| Très bonne | | ❑ | Mauvaise | ❑ |
| Bonne | | ❑ | | |

Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si **vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel**.

| **Liste d'activités** | oui, beaucoup limité(e) | oui, un peu limité(e) | non, pas du tout limité(e) |
|---|---|---|---|
| Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules…….. | ❑ | ❑ | ❑ |
| Monter plusieurs étages par l'escalier…. | ❑ | ❑ | ❑ |

Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état physique**,

| | En permanence | Une bonne partie du temps | De temps en temps | Rarement | Jamais |
|---|---|---|---|---|---|
| Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou tout autre activité (p.ex. cela vous a demandé un effort supplémentaire) ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état émotionnel** (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

| | En permanence | Une bonne partie du | De temps en temps | Rarement | Jamais |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | temps | | | |
| Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

Au cours de **ces 4 dernières semaines**, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

| pas du tout | un petit peu | moyennement | beaucoup | énormément |
|---|---|---|---|---|
| ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de **ces 4 dernières semaines**. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

| | En permanence | Une bonne partie du temps | De temps en temps | Rarement | Jamais |
|---|---|---|---|---|---|
| Vous-vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Vous-vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Vous-vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

Au cours de **ces 4 dernières semaines**, y a-t-il eu des moments où **votre état de santé, physique ou émotionnel**, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

| En permanence | Une bonne partie du temps | De temps en temps | Rarement | Jamais |
|---|---|---|---|---|
| ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

**Veuillez vérifier si vous avez répondu à toutes les questions.**

**Merci beaucoup pour votre collaboration.**

ANNEXE 5 : Questionnaire pour le calcul du score EPICES

| N° | Questions | Oui | Non |
|---|---|---|---|
| 1 | Rencontrez-vous parfois un travailleur social ? | | |
| 2 | Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ? | | |
| 3 | Vivez-vous en couple ? | | |
| 4 | Êtes-vous propriétaire de votre logement ? | | |
| 5 | Y a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF…) ? | | |
| 6 | Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ? | | |
| 7 | Êtes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ? | | |
| 8 | Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ? | | |
| 9 | Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ? | | |
| 10 | En cas de difficultés, il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ? | | |
| 11 | En cas de difficultés, il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur lesquels vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ? | | |

ANNEXE 6 : Questionnaire de Sarason (Soutien social perçu) QSS6

Les questions suivantes concernent les personnes de votre environnement qui vous procurent une aide ou un soutien. Chaque question est en deux parties :

**Dans un premier temps,** énumérez *toutes* les personnes (à l'exception de vous-même) en qui vous pouvez compter pour une aide ou un soutien, dans la situation décrite. Donnez les initiales de la personne et le lien que vous avez avec elle (voir exemple). A chaque numéro doit correspondre une personne.

**Dans un second temps,** entourez la réponse correspondant à votre *degré de satisfaction* par rapport au soutien obtenu.

Si pour une question, vous ne recevez pas de soutien, utilisez le terme « aucune personne » mais évaluez tout de même votre degré de satisfaction.

Ne citez pas plus de neuf personnes par question.

S'il vous plait, répondez de votre mieux à *toutes* les questions.

Vos réponses resteront confidentielles.

**Exemple**

**A qui pouvez-vous confier des informations qui vous perturbent, vous préoccupent ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) P. R. (mère) | 4) | 7) |
| | 2) C. R. (sœur) | 5) | 8) |
| | 3) J. T. (ami) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**********

Veuillez maintenant répondre de votre mieux à toutes les questions.

Vos réponses resteront confidentielles.

**1. Quelles sont les personnes disponibles en qui vous pouvez réellement compter quand vous avez besoin d'aide ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) | 4) | 7) |
| | 2) | 5) | 8) |
| | 3) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**2. Sur qui pouvez-vous réellement compter pour vous aider à vous sentir plus détendu lorsque vous êtes sous pression ou crispé ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) | 4) | 7) |
| | 2) | 5) | 8) |
| | 3) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**3. Qui vous accepte tel que vous êtes, c'est-à-dire avec vos bons et mauvais côté ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) | 4) | 7) |
| | 2) | 5) | 8) |
| | 3) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**4. Sur qui pouvez-vous réellement compter pour s'occuper de vous quoiqu'il arrive ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) | 4) | 7) |
| | 2) | 5) | 8) |
| | 3) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**5. Sur qui pouvez-vous réellement compter pour vous aider à vous sentir mieux quand il vous arrive de broyer du noir ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) | 4) | 7) |
| | 2) | 5) | 8) |
| | 3) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**6. Sur qui pouvez-vous réellement compter pour vous réconforter quand vous êtes bouleversé ?**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aucune personne | 1) | 4) | 7) |
| | 2) | 5) | 8) |
| | 3) | 6) | 9) |

**Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Très insatisfait | 2. insatisfait | 3. Plutôt insatisfait | 4. Plutôt Satisfait | 5. Satisfait | 6. Très Satisfait |

**Pegdwende Olivia DIALLA épouse KIENTEGA, Octobre 2014**

**Thèse, Doctorat *ÈS* Sciences - Université de Bourgogne, École doctorale ES - N°554**
**Discipline : Médecine** **Spécialité : Épidémiologie et Santé publique**

**Titre de la thèse : Impact de l'âge dans le cancer du sein : du diagnostic à la qualité de vie des patientes**

**Résumé :** De nombreuses études ont montré que les femmes âgées atteintes de cancer du sein sont sous traitées par rapport aux plus jeunes. Si de nombreuses publications suggèrent également l'existence de fortes inégalités socio-économiques et géographiques dans le stade de découverte et la qualité de vie des patientes, l'effet différentiel de ces facteurs en fonction de l'âge est cependant largement méconnu en France. Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'identifier les déterminants socio-économiques et géographiques du stade de découverte du cancer du sein en fonction de l'âge, de décrire la prise en charge et la survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'âge, et d'identifier les déterminants de la qualité de vie, en fonction de l'âge chez des survivantes à 5 ans du cancer du sein.

Les résultats des travaux réalisés ont montré que les femmes âgées de 50-74 ans et qui vivaient dans des zones économiquement défavorisées étaient diagnostiquées à des stades avancés pour leur cancer du sein. Les résultats ont également permis de mettre en évidence une diminution du traitement par chirurgie conservatrice et une augmentation de la proportion de femmes ne recevant aucun traitement chez les femmes les plus âgées. La survie était également moins bonne chez ces femmes. Enfin, cinq ans après le diagnostic du cancer du sein, chez les femmes âgées, seuls les comorbidités et le score de précarité EPICES impactaient la qualité de vie.

Afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patientes âgées, une approche pluridisciplinaire par l'évaluation oncogériatrique, présente un intérêt et serait d'une importance capitale pour permettre une prise en charge individualisée de ces patientes.

**Mots clés :** cancer du sein ; âge ; stade de diagnostic ; traitements ; survie ; qualité de vie ; inégalités socio-économiques

***Thesis title* : *Impact of age in breast cancer : from diagnosis to the quality of life of patients***

***Summary:*** *Numerous studies have shown that older women with breast cancer are undertreated in comparison with the youngest. Although several reports suggest strong socio-economic and geographic inequalities in the disease stage at diagnosis and in quality of life in breast cancer patients, the effects of these factors according to age are largely unknown in France.*

*The objectives of this work were to determine the impact of socio-economic and geographic disparities on disease stage in breast cancer patients according to age, to describe treatments and relative survival factors in breast cancer patients according to age, and to identify age-related socioeconomic and clinical determinants of quality of life among breast cancer survivors five years after the diagnosis*

*The results showed that living in a deprived area was linked to advanced-stage breast cancer at diagnosis only in women aged 50-74 years old. The use of breast conserving surgery decreased in older women while the proportions of women without treatment increased with age. Furthermore, survival was poor in elderly women. Finally, the results showed that, five years after breast cancer diagnosis in older women, only comorbidities and a low socio-economic status decreased quality of life scores.*

*To improve survival and quality of life in elderly patients, a multidisciplinary approach by a comprehensive geriatric assessment, is a major step in breast cancer management as it can lead to individualized care for elderly patients with breast cancer.*

***Keywords :*** *breast cancer; age; stage at diagnosis; treatment; survival; quality of life; socio-economic inequalities*