

Poster présenté aux 32^{es} Journées de la SFSPM
à Strasbourg en novembre 2010
Prix poster Charles-Marie Gros



Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas

Breast cancer in woman younger than 35 years: retrospective study about 612 cases

H. Guendouz*, W. Chetibi*, A. Abdelouahab*, A. Bendib*

Dans la littérature, le cancer du sein de la femme jeune concerne tantôt les moins de 35 ans, tantôt les moins de 40 ans, tantôt les moins de 50 ans (1). Aux États-Unis et en Europe, l'incidence du cancer du sein de la femme de moins de 35 ans se situe autour de 3%. Les formes sont plus agressives et le diagnostic plus difficile en raison de la densité mammaire, la mammographie est donc moins performante. La survenue d'un cancer du sein à cet âge risque de poser des problèmes psychologiques, mais aussi des problèmes de fertilité et de sexualité en lien avec les traitements agressifs délivrés (2, 3). Ce cancer survient fréquemment dans un contexte familial avec, dans certains cas, la présence d'une mutation génétique. Selon Kroman, le taux de récurrences locales est de 15,4% (110 sur 719 cas). Selon Fischer, ce taux élevé concerne aussi le carcinome in situ. Pour Veronesi, le taux de récurrences locales est 5 fois élevé après mastectomie partielle qu'après intervention de Patey, mais il est 2 fois plus important en cas de marges positives pour Lelong. Bartelink et Vrieling montrent une réduction de moitié de la récurrence locale après surimpression du lit tumoral (4).

Objectif

L'objectif de notre étude est de préciser le profil clinique et thérapeutique du cancer du sein de la femme de moins de 35 ans ainsi que les résultats.

Matériel et méthode

De 1995 à 2004, 612 femmes de moins de 35 ans atteintes d'un cancer du sein ont été traitées dans notre service (12%). Tous les cas ont été confirmés histologiquement, 9 formes étaient bilatérales (*tableaux I et II*).

Sur le plan méthodologique, toutes les informations ont été centralisées sur le logiciel Access, ce qui a permis l'analyse des résultats.

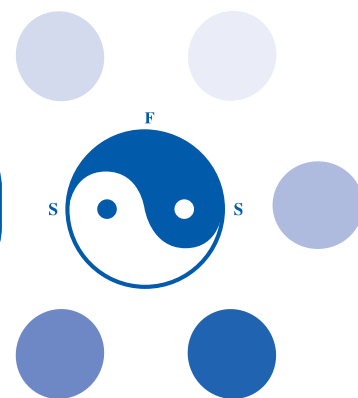
Résultats

Notre série se composait de 397 formes opérables d'emblée (64,9%) ; 199 avaient bénéficié d'une tumorectomie en extemporané (33%) et 124 patientes ont bénéficié d'une biopsie ou d'une biopsie exérèse (20,3%). Les cancers inflammatoires représentaient 19 cas (3,1%). L'âge moyen de nos patientes était de 30,4 ans (15-34).

Cent cinquante patientes étaient en surpoids (24,5%) et 39 étaient obèses (6,4%) ; 249 patientes étaient nulligestes ou nullipares (40,68%).

Un antécédent familial de cancer du sein au 1^{er} ou au 2^e degré a été retrouvé chez 70 cas (11,4%). La recherche de mutation génétique a été réalisée chez 37 patientes et apparentées, 5 mutations (4 BRCA1 et 1 BRCA2) ont été retrouvées (13,5%). La contraception orale a été utilisée dans 49,7% des cas, pour une durée moyenne de 4 années.

* Centre Pierre-et-Marie Curie, Alger (Algérie).



Cinquante-deux patientes (8,5 %) avaient un cancer associé à une grossesse. Cela représentait 33,3 % de l'ensemble des cancers du sein associés à la grossesse.

La tumeur du sein a été classée cliniquement (9 formes bilatérales exclues) 218 fois T1-T2 (36,2%), 261 fois T3-T4 (43,3 %) et 124 fois Tx (20,6 %).

Le statut axillaire clinique correspondait à 161 N0 (26,7 %), 412 N1 (68,3 %), 26 N2 (4,3 %) et 4 N3 (0,7 %).

La stadification a retrouvé 235 stades 0, I et II (39 %) et 232 stades IIIa et IIIb (38,5 %). La cytoponction était positive dans 420/473 cas sur la tumeur (88,8 %), et dans 168/185 cas sur les ganglions (90,8 %).

Le traitement chirurgical a consisté à pratiquer une intervention de Patey dans 513/603 cas (85,1 %) et une mastectomie partielle dans 85/603 cas (14,1 %).

L'étude histologique de la pièce opératoire (dont le poids était en moyenne de 600 g) a retrouvé 23 carcinomes intracanaux (3,8 %), 12 carcinomes micro-infiltrants (2 %), 500 carcinomes canaux infiltrants (82,9 %), 11 carcinomes lobulaires (1,8 %) et 71 formes rares (11,5 %). Cent quatre-vingt-quatre tumeurs étaient de grade III (35,4 %) sur les 520 cas où le grade a été précisé. Les récepteurs hormonaux étaient négatifs dans 27,8 % des cas (111 sur 399).

La tumeur du sein surexprimait l'HER2 dans 24,3 % des cas (18 sur 74). Elle était triple-négative dans 18,5 % des cas.

Quatre cent vingt-huit tumeurs (71,8 %) s'accompagnaient d'un envahissement ganglionnaire (N+). Le nombre de ganglions infiltrés était ≤ 3 dans 188/596 cas (31,5 %) et > 3 dans 240 cas (40,5 %). L'infiltration ganglionnaire s'accompagnait d'une rupture capsulaire dans 72,8 % des cas (273 sur 375).

Les berges d'exérèse étaient infiltrées dans 49,1 % des cas (260 sur 530). Les embolies vasculaires étaient présents dans 68,7 % des cas (364 sur 530). Cinq cent quatre-vingt-sept/612 patientes

(95,9 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie – de type FAC dans 451/587 cas (76,8 %) et de type TAC dans 37/587 cas (6,3 %). La chimiothérapie a été réalisée dans 369 cas (62,8 %) en périopératoire entre j0 et j4 (5).

L'ovariolyse a été réalisée dans 221/612 cas (36,1 %) – par les analogues de la LH-RH dans 190 cas (86 %) et par la radiothérapie dans 31 cas (14 %). L'hormonothérapie de type tamoxifène a été systématiquement associée à l'ovariolyse.

Sur le plan de l'évolution, 214 événements ont été notés : 45 sous forme de récurrences locales avec ou sans métastases (7,4 %) ; 7 controlatéralisations (1,2 %) et 132 métastases (21,5 %). Sur les 45 récurrences locales (7,4 %), 6,6 % sont survenues après intervention de Patey et 12,9 % après traitement conservateur. Ce taux de récurrences était de 8,9 % (4 sur 45) dans les formes de cancer du sein associé à la grossesse.

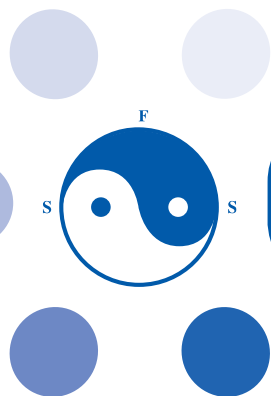
La survie actuarielle globale selon Kaplan-Meier était de 59,1 % à 5 ans et de 56,7 % à 10 ans. En l'absence d'envahissement ganglionnaire (N-), elle est respectivement de 82,5 % à 5 ans et de 79 % à 10 ans. En présence d'envahissement ganglionnaire (N+), la survie chutait à 49,9 % à 5 ans et à 47,9 % à 10 ans.

Tableau I. Caractéristiques épidémiologiques des patientes.

Caractéristiques	Nombre de patientes (%)
Célibataires (n = 612)	195 (31,9)
Nulligestes (n = 612)	232 (38)
Surpoids et obésité (n = 612)	195 (30,9)
Antécédents familiaux (1 ^{er} et 2 ^e degrés) [n = 612]	70 (11,4)
Mutations BRCA1 et BRCA2	5/37
Cancer du sein + grossesse (n = 612)	52 (8,5)
Taille tumorale (n = 603)	
T0	3 (0,5)
T1	40 (6,6)
T2	175 (29)
T3	61 (10,1)
T4	200 (33,2)
Tx	124 (20,6)
Atteinte ganglionnaire clinique (n = 603)	
N0	161 (26,7)
N1	412 (68,3)
N2	26 (4,3)
N3/Nx	4 (0,7)
Traitement chirurgical (n = 603)	
Conservateur	85 (14,1)
Radical (Patey)	513 (85,1)
Autres	5 (0,8)

Tableau II. Caractéristiques anatomopathologiques des patientes.

Caractéristiques	Nombre de patientes (%)
Type histologique (n = 603)	
Carcinome canalaire infiltrant	500 (83)
Carcinome lobulaire infiltrant	11 (2)
Carcinome mixte	21 (3,5)
Autres	71 (11,5)
Grade nucléaire (n = 520)	
Grade I	20 (4)
Grade II	316 (61)
Grade III	184 (35,4)
Non précisé	83
Atteinte ganglionnaire histologique (n = 596)	
N-	168 (28)
N+ ≤ 3	188 (31,5)
N+ > 3	240 (40,5)
Non précisé	7
Récepteurs hormonaux (n = 399)	
RE+ RP-	70 (17,5)
RE- RP+	17 (4,3)
RE- RP-	111 (27,8)
RE+ RP+	201 (50,4)
Non précisé	204
Surexpression HER2 (2006-2007)	
HER2+	18 (24,3)
HER2-	56 (75,7)



Références bibliographiques

1. Espié M, Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. *Path Biol* 2003;51:391-2.
2. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004;13:297-306.
3. Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Lebiez-Michel N, Galtier JB, Bouzgarrou M, Trillaud H. Mammography in younger women: interpretation of abnormal findings. *J Radiol* 2004;85:2135-42.
4. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-44.
5. Chetibi W, Bendib A. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans et chimiothérapie postopératoire immédiate à propos de 608 cas. *Bull Cancer* 2006;93:581-2.
6. McAree B, O'Donnell ME, Spence A, Lioe TF, McManus DT, Spence RA. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases Northern Ireland. *Breast* 2010;19:97-104.
7. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *An Oncol* 2000;11:1255-62.
8. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003;12:247-50.
9. Karihtala P, Winqvist R, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. Long-term observational follow-up study of breast cancer diagnosed in women \leq 40 years old. *Breast* 2010;19:456-61.
10. Kim SH, Simkovich-Heerdt A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998;187:1-8.
11. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N et al. Breast-conserving surgery in 201 very young patients (< 35 years). *Breast* 2010;19: 55-8.
12. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-9.

Discussion

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence en constante augmentation depuis 20 ans.

Il survient à un âge moyen de 47 ans. Parmi nos patientes, seul un tiers est ménopausé ; 55 % ont moins de 50 ans ; 22 % ont moins de 40 ans et 12 % ont moins de 35 ans, ce dernier chiffre restant stable depuis 1995.

Le cancer du sein de la femme de moins de 35 ans est donc caractérisé par :

- sa fréquence relative 2 à 3 fois plus élevée qu'en Europe et aux États-Unis ;
- l'existence de mutations génétiques dans 13,5 % des cas ;
- un surpoids et une obésité chez près d'un tiers de nos patientes ;
- l'utilisation d'une contraception orale chez 49,7 % des patientes avec une durée moyenne d'utilisation de 4 ans.

La fréquence de ce cancer avant 35 ans était de 0,2 % selon McAree et al. (6), de 3,2 % selon Chan et al. (7), de 6,2 % selon Sidoni et al. (8), et de 7,5 % pour Karihtala et al. (9).

La répartition par tranches d'âge de notre série est similaire à celles des autres séries de la littérature (10, 11). Seul l'âge moyen reste inférieur (12, 13).

La notion d'antécédent familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire a été retrouvée dans notre série dans 11,4 % des cas, inférieure à celle de Chan et al. (7) dans 29 % des cas et à celle de Bakkali et al. (14) dans 20 % des cas.

Sur un total de 8 cancers du sein radio-induits survenus après maladie de Hodgkin, 5 patientes étaient âgées de moins de 35 ans.

L'association cancer du sein-grossesse est retrouvée dans 52 cas (8,5 %) dans notre série et dans 17 % des cas par Bakkali (14). Elle n'est pas rapportée par les autres auteurs.

Notre série est caractérisée par près de 40 % de formes localement avancées avec une taille clinique moyenne de l'ordre de 5 cm, s'accompagnant fréquemment d'un envahissement ganglionnaire et d'une rupture capsulaire avec très peu de cancers inflammatoires.

Les autres séries, contrairement à la nôtre, rapportent très peu de T3-T4. Lammers et al. (15) rapportent 9 % de T3 et 2 % de T4. McAree et al. retrouvent 11 % de T3 et 2 % de T4 (6). Chan et al. rapportent 13 % de T3 et aucun T4 (7).

La tumeur a été classée cliniquement N0 chez 26,7 % des cas, contre 97 % dans la série de Bollet et al. (16).

Le diagnostic de cancer du sein était établi habituellement dans notre service dans 85 % des cas sur le triplet diagnostique (clinique, imagerie, cytoponction). Chez la femme de moins de 35 ans, ce diagnostic repose sur la biopsie (en extemporané ou après exérèse) dans 50 % des cas.

Sur le plan du traitement chirurgical, notre tendance a été le plus souvent radicale, vu le stade évolué de la maladie. 85 % de nos patientes ont bénéficié d'une mastectomie avec curage axillaire et seules 14 % d'entre elles d'un traitement conservateur. Les études américaines et européennes ont tendance à réaliser un traitement conservateur dans la grande majorité des cas (10, 11, 16).

Sur le plan histologique, le carcinome in situ représente 3,8 % des cas de notre étude. Ce chiffre est similaire à celui des femmes plus âgées. La seule particularité histologique retrouvée porte sur le taux modeste de 1,8 % (plus de 5 % pour les femmes plus âgées) de carcinome lobulaire infiltrant.

L'envahissement ganglionnaire dans notre série a été retrouvé dans 70 % des cas et dans 40 % dans la série de Bollet et al.

Les embolies vasculaires ont été retrouvés dans 69 % des cas dans notre série et dans 28 à 34 % dans la série de Kim et al. et de Gentilini et al. (10, 11).

Les récepteurs hormonaux étaient négatifs dans 27,8 % des cas. La surexpression de l'HER2 a été retrouvée dans 24,3 % des cas. Elle varie de 19 % selon Gentilini (11) à 34 % selon Gonzalez (13). Dans notre série, le taux de récurrences locales était de 7,4 % (45) et de 12,9 % après traitement conservateur, alors qu'il était de 7,5 à 35 % selon Borg (17). Après Patey, le taux de récurrences locales était de 6,6 % dans notre série, et de 7,5 à 20 % selon Bakkali et al. (14).

L'analyse du taux de récurrences locales, en fonction du nombre, du grade, des berges et des récepteurs hormonaux (tableau III), montre un taux similaire dans les T1-T2 et T3-T4. Cela montre bien que l'âge inférieur à 35 ans est un élément de mauvais pronostic.

La survie globale (figure) chez nos patientes était respectivement de 59,1 à 5 ans et de 56,7 % à 10 ans, elle était de 70 % pour Colleoni (18) et de 91 % pour Rapiti (19).

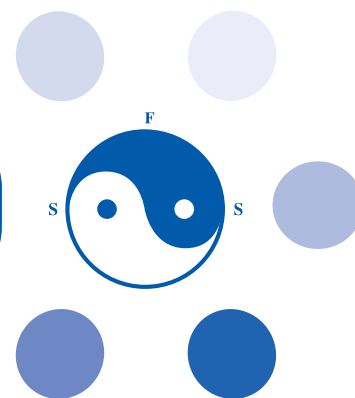


Tableau III. Analyse des récurrences (n = 38).

T	N+	Grade III	BDR I	RE-
T1-T2 (21/215) 7,4 %	13 (61,9 %)	8 (42,1 %)	9 (42,8 %)	8 (47,1 %)
T3-T4 (17/261) 6,5 %	14 (82,4 %)	8 (47,1 %)	11 (64,7 %)	6 (42,9 %)

Pour les N- la survie passe respectivement à 82,9 % à 5 ans et 79 % à 10 ans.

Pour les N+ la survie chute respectivement à 49,9 % à 5 ans et à 47,9 % à 10 ans.

Quatre-vingt-sept patientes ont bénéficié d'une reconstruction mammaire (11 implants, avec 76 lambeaux se répartissant en 4 TRAM flap [transverse rectus abdominis myocutaneous flap] et 72 lambeaux du grand dorsal).

70 patientes ont donné naissance à 1 ou à plusieurs enfants, dans un délai moyen de 4 ans après leur cancer.

Conclusion

L'augmentation de l'incidence du cancer du sein en Algérie coïncide avec "l'occidentalisation" du mode de vie de la femme algé-

rienne (recul de l'âge au mariage, diminution du nombre d'enfants, âge tardif à la première grossesse, diminution de la période d'allaitement maternel, contraception orale fréquente et longue, augmentation de l'indice de masse corporelle). Le nombre relativement fréquent de cancer du sein chez la femme de moins de 40 ans s'expliquerait en partie par l'existence de formes génétiques, retrouvées dans 9,8 % des cancers sporadiques (5 sur 51) et dans 36,4 % des cas familiaux (4 sur 11) [20]. Ce taux de mutations génétiques dans notre série est nettement au-dessus de celui de l'Europe de l'Ouest (5 à 10 %).

Ce cancer requiert une attention particulière sur les plans diagnostique, thérapeutique et psychologique, afin d'aider ces femmes à rester "jeunes" le plus longtemps possible. Cela reste une tâche difficile mais possible. ■

Références bibliographiques

- Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW et al. Women age ≤ 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005;103:466-72.
- Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie* 2003;7:153-9.
- Lammers EJ, Huijbers P, van der Sangen MJ et al. Factors contributing to improved local control after mastectomy in patients with breast cancer aged 40 years or younger. *Breast* 2010;19:44-9.
- Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82:272-80.
- Borg MF. Breast-conserving therapy in young women with invasive carcinoma of the breast. *Australas Radiol* 2004;48:376-82.
- Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006;17:1497-503.
- 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;41:1446-52.
- Uhrhammer N, Abdelouahab A, Lafarge L, Feillel V, Ben Dib A, Bignon YJ. BRCA1 mutations in Algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases. *Int J Med Sci* 2008;5:197-202.
- Di Nubila B, Cassano E, Urban LA et al. Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast* 2006;15:744-53.
- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13:273-9.
- Van Nes JG, van de Velde CJ. The preferred treatment for young women with breast cancer: mastectomy versus breast conservation. *Breast* 2006;15, Suppl. 2: S3-10.

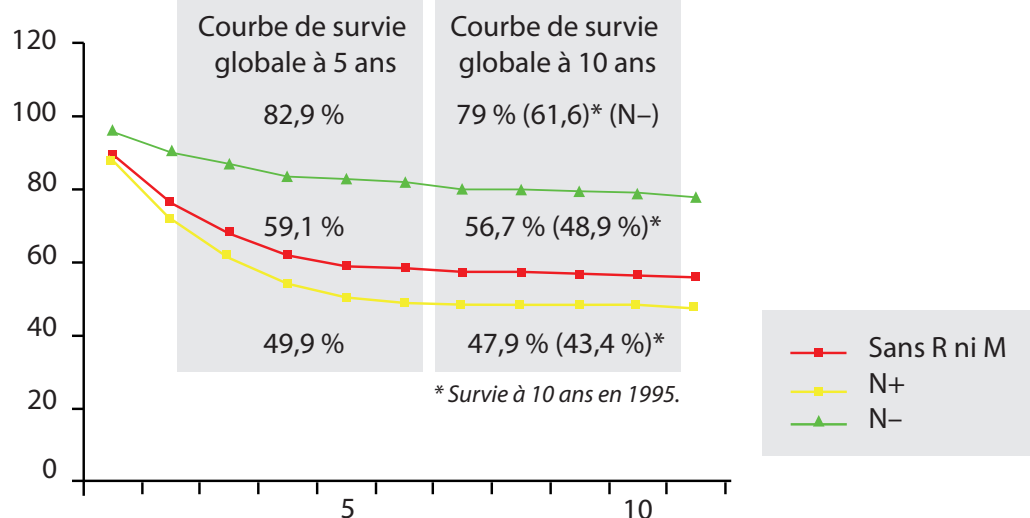


Figure. Courbe de survie sans récurrences (R) ni métastases (M) à 5 ans et 10 ans (en cas d'atteinte ganglionnaire N+ et en absence d'atteinte ganglionnaire N-).