

# Cancer du sein de la femme jeune : prise en charge et suivi à l'hôpital René-Huguenin (institut Curie/Saint-Cloud) entre 1980 et 2008

*Breast cancer in women younger than 40 years treated and followed  
in René-Huguenin hospital (Curie/Saint-Cloud institute) between 1980 and 2008*

**Mots-clés:** Cancer du sein – Femme jeune – Caractéristiques clinico-pathologiques – Pronostic.

**Keywords:** Breast cancer – Young woman – Clinicopathologic features – Prognosis.

E. Mouret-Fourme\*, D. Stevens\*, L. Jouanneau\*, F. Lerebours\*\*, K. Hacène\*,  
A. Guérard\*, C. Noguès\*

L'incidence, les caractéristiques clinico-pathologiques et les traitements du cancer du sein ont fortement évolué depuis 20 ans en France. Le pronostic global de la maladie s'est amélioré au cours des deux dernières décennies en raison de la meilleure efficacité des traitements et du fait d'un diagnostic plus précoce, notamment via le dépistage mammographique. Nous rapportons dans cet article l'évolution de la maladie chez les femmes jeunes (moins de 40 ans) en termes de fréquence, de caractéristiques clinico-pathologiques, ainsi que de pronostic; cette description est le reflet de l'activité de prise en charge de l'hôpital René-Huguenin sur une période de 28 ans.

---

\* Épidémiologie clinique et Département d'information médicale, institut Curie, hôpital René-Huguenin, Saint-Cloud.

\*\* Coordinatrice du groupe de pathologie mammaire, oncologie médicale, institut Curie, hôpital René-Huguenin, Saint-Cloud.

## Patientes et méthodes

---

### **Sélection des patientes**

Les données analysées sont extraites de la base institutionnelle MEDICOD, contenant l'ensemble des cancers diagnostiqués, traités et suivis au centre et enregistrés de façon prospective depuis 1970.

La population d'analyse est constituée de l'ensemble des femmes prises en charge et suivies à l'hôpital René-Huguenin entre 1980 et 2008 pour un premier cancer du sein.

Les résultats sont présentés pour trois périodes: 1980-1990 (prédépistage systématique), 1991-2003 (premières expériences pilotes de dépistage) et 2004-2008 (généralisation du dépistage systématique), et par classe d'âge avec une comparaison entre les femmes de moins de 40 ans et les femmes de 40 ans et plus.

### **Analyse statistique**

L'étude descriptive comprend l'ensemble des caractéristiques de la tumeur au diagnostic, par période et par classe d'âge. Les résultats comprennent la moyenne et les extrêmes pour les variables quantitatives, ainsi que le pourcentage et le nombre de données manquantes pour les variables qualitatives. Les comparaisons entre les classes d'âge (moins de 40 ans versus 40 ans et plus) ont été faites avec le test du chi-deux de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et avec le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. L'évolution des caractéristiques selon les périodes a été évaluée à l'aide d'une régression logistique polytomique.

Les analyses de la survie globale et de la survie spécifique portent sur les patientes non métastatiques au diagnostic. Les courbes de survie ont été construites selon la méthode de Kaplan-Meier (1).

Les courbes de survie ont été comparées grâce au test du log-rank. L'événement considéré pour l'analyse de la **survie globale** est le décès, quelle que soit sa cause. Les patientes **vivantes** sont censurées à la date des dernières nouvelles.

Pour l'analyse de la **survie spécifique**, l'événement considéré est le décès lié au cancer du sein; les patientes **sans événement** sont censurées à la date des dernières nouvelles.

Les analyses sont réalisées avec le logiciel R 2.10.1.

## Résultats

---

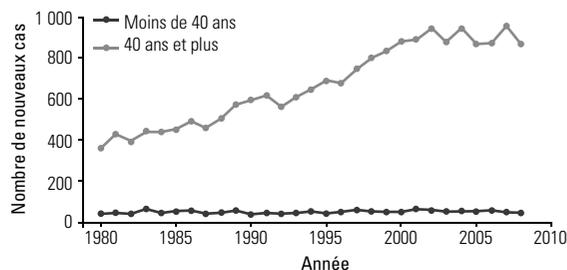
Sur la période 1980-2008, 20 838 nouveaux cancers du sein ont été diagnostiqués à l'hôpital René-Huguenin, dont 1 431 chez des femmes de moins de 40 ans (soit 6,9%), ce qui est cohérent avec les données publiées (2-5).

### **Évolution et caractéristiques des patientes**

Le nombre de nouveaux cas par an, tous âges confondus, a doublé entre 1980 (400 nouveaux cas) et 2008 (911 nouveaux cas). Cette augmentation concerne toutefois

en priorité les femmes de plus de 40 ans. Chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre de nouveaux cas annuel est resté quasiment stable sur toute la période (*figure 1*) avec environ 50 nouveaux cas par an en moyenne (*tableau I*). Chez les femmes de 40 ans et plus, ce nombre a doublé, avec environ 466 nouveaux cas par an entre 1980 et 1990, et 900 nouveaux cas par an en moyenne entre 2004 et 2008. Ainsi, la proportion des femmes de moins de 40 ans a diminué de presque 4 points sur l'ensemble de la période, avec 9,2% de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes jeunes entre 1980 et 1990 contre 5,4% entre 2004 et 2008, pour une estimation de 6,9% sur l'ensemble de la période d'observation. En termes de prise en charge et de traitement, l'effectif des femmes jeunes est donc resté constant au cours du temps.

**FIGURE 1.** Nombre de nouveaux cas par an selon l'âge.



**TABLEAU I.** Évolution du nombre de cas annuel et évolution de l'âge moyen au diagnostic entre 1980 et 2008.

Population	1980-1990 n = 5 654	1991-2003 n = 10 424	2004-2008 n = 4 760	Ensemble n = 20 838
<b>Nombre de nouveaux cas par an</b>				
Nb cas moyen < 40 ans (min-max)	47,4 (38-64)	50,2 (40-64)	51,4 (45-57)	49,3 (38-64)
Nb cas moyen ≥ 40 ans (min-max)	466,6 (360-592)	751,6 (558-944)	900,6 (866-955)	669,2 (360-955)
<b>Âge</b>				
Moyenne (min-max)	56,8 (21-96)	57,5 (19-100)	58,5 (21-97)	57,5 (19-100)
<b>Classe d'âge (%)</b>				
< 40	9,2	6,3	5,4	6,9
[40-54]	38,3	38	35,3	37,5
[55-69]	32,6	37,4	38	36,2
≥ 70	19,9	18,3	21,3	19,4
<b>Classe d'âge</b>				
< 40 ans (%)	9,2	6,3	5,4	6,9
Âge moyen (min-max)	35,2 (21-39)	35,2 (19-39)	35,2 (21-39)	35,2 (19-39)
≥ 40 ans (%)	90,8	93,7	94,6	93,1
Moyenne (min-max)	59 (40-96)	59 (40-100)	59,8 (40-97)	59,2 (40-100)

L'âge moyen au diagnostic chez les femmes de moins de 40 ans est resté lui aussi très stable sur l'ensemble de la période: 35,2 ans (minimum 19 ans; maximum 39 ans). Cette moyenne d'âge au diagnostic est également retrouvée dans d'autres séries et apparaît assez constante au cours du temps (6). En ce qui concerne l'âge moyen au diagnostic chez les femmes de plus de 40 ans, on observe une augmentation d'environ 1 an de la moyenne d'âge entre la période la plus récente et la période la plus ancienne.

### **Caractéristiques clinico-pathologiques au diagnostic**

Les caractéristiques clinico-pathologiques sont connues pour être différentes selon l'âge au diagnostic (4, 5, 7, 8). Nous retrouvons également des évolutions différentes de ces facteurs au cours du temps selon la classe d'âge (*tableau II*).

La taille clinique moyenne est plus importante chez les femmes de moins de 40 ans (33,1 mm versus 26,8 mm;  $p < 0,0001$ ) et est restée stable sur la période (diminution de seulement 3 mm; non significatif pour les femmes de moins de 40 ans), contrairement aux femmes de plus de 40 ans, pour lesquelles on observe une diminution majeure de la taille clinique (- 16 mm en moyenne entre 1980 et 2008;  $p < 0,0001$ ).

Le TNM est également moins favorable chez les femmes jeunes, avec des proportions moins importantes de T0 (7,2% versus 19,3%;  $p < 0,0001$ ), de N0 (57,4% versus 71,9%;  $p < 0,0001$ ) et de M0 (94,9% versus 95,9%; non significatif). Même si on observe une évolution favorable avec une augmentation des parts respectives de T0 et de N0 quelle que soit la classe d'âge, cette augmentation, bien que significative pour les N0, est moindre chez les femmes jeunes (T0: + 13 points chez les moins de 40 ans contre + 30 points chez les 40 ans et plus, N0: + 30 points chez les moins de 40 ans contre + 46 points chez les 40 ans et plus). On observe une augmentation non significative de la part des M1 chez les femmes de moins de 40 ans (+ 2 points contre - 1 point chez les femmes de plus de 40 ans).

Les mêmes observations sont faites sur le stade. Chez les femmes jeunes, la part de cancers de stade I est moins importante (28,6% chez les moins de 40 ans contre 43,9% chez les 40 ans et plus;  $p < 0,0001$ ) et elle a moins augmenté durant la période que chez les femmes plus âgées (+ 15 points chez les moins de 40 ans contre + 47 points chez les 40 ans et plus; évolution significative,  $p < 0,0001$ ).

La part des cancers in situ est moins importante chez les femmes jeunes (7,6% chez les moins de 40 ans contre 10% chez les 40 ans et plus;  $p = 0,0034$ ) et cet écart se creuse au cours du temps (+ 2 points avec une part de 8% sur la période 2004-2008 chez les femmes de moins de 40 ans - non significatif - contre + 15 points avec une part de presque 15% sur la période 2004-2008 chez les femmes de 40 ans et plus;  $p < 0,0001$ ). Le type histologique majoritairement rencontré pour les cancers infiltrants est le type canalaire (87% chez les moins de 40 ans et 78% chez les 40 ans et plus;  $p < 0,0001$ ). La part des cancers infiltrants canauxaires a augmenté sur la période au détriment des autres types de cancers infiltrants, surtout chez les femmes jeunes (+ 14 points chez les moins de 40 ans et + 3 points chez les 40 ans et plus; évolution significative,  $p < 0,0001$ ).

**TABLEAU II.** *Évolution des caractéristiques clinico-pathologiques au diagnostic en fonction de l'âge.*

Variables	< 40 ans				≥ 40 ans			
	Ensemble n = 1 431	1980-1990 n = 521	1991-2003 n = 653	2004-2008 n = 257	Ensemble n = 19 407	1980-1990 n = 5 133	1991-2003 n = 9 771	2004-2008 n = 4 503
<b>Taille clinique (mm) <sup>(1, 3)</sup></b>								
Moyenne (min-max)	33,1 (0-200)	33,7 (0-160)	33,6 (0-200)	30,8 (0-130)	26,8 (0-320)	35,4 (0-250)	26 (0-320)	18,8 (0-200)
DM* (n)	31	24	0	7	388	211	29	148
<b>TNM (%)</b>								
T <sup>(1, 3)</sup>								
T0	7,2	3,1	7,3	15,6	19,3	5,4	19,5	35,1
T1	31,5	34,0	32,9	22,8	30,3	23,3	32,8	32,9
T2	42,3	45,0	39,4	44,0	35,3	49,2	33,6	22,7
T3	10,7	10,4	11,6	9,2	7,5	11,6	6,6	4,8
T4	8,1	7,3	8,7	8,4	7,5	10,3	7,3	4,5
T9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,0
DM (n)	7	0	0	7	181	9	22	150
N <sup>(1, 2, 3)</sup>								
N0	57,4	36,9	70,0	67,3	71,9	41,1	80,9	87,3
N1	37,8	55,7	27,0	29,2	25,5	53,9	17,1	11,5
N2	3,7	4,8	3,1	3,1	2,1	3,2	2,0	1,0
N3	1,1	2,7	0,0	0,4	0,5	1,8	0,1	0,2
DM (n)	0	0	0	0	10	6	2	2
M								
M0	94,9	96,0	95,0	92,6	95,9	95,4	96,0	96,1
M1	5,1	4	5	7	4,14	5	4	4
<b>Stade (%) <sup>(1, 2, 3)</sup></b>								
I	28,6	17,9	35,4	33,2	43,9	16,7	49,0	64,4
II	54,2	64,3	47,3	51,2	42,4	62,4	38,9	26,7
III	12,1	13,8	12,3	8,0	9,6	16,3	8,1	4,8
IV	5,1	4,0	5,1	7,6	4,2	4,6	4,0	4,1
DM (n)	7	0	0	7	167	8	20	139
<b>Type histologique (%) <sup>(1, 3)</sup></b>								
In situ	7,6	6,4	8,0	8,7	10,1	5,4	10,4	14,5
Infiltrant	92,4	93,6	92,0	91,3	90,0	94,7	89,6	85,5
DM (n)	57	37	16	4	920	382	376	162

.../...

.../...

Type infiltrant <sup>(1, 2, 3)</sup>								
Canalaire	87,5	81,5	89,4	94,4	78,4	75,4	79,9	78,7
Lobulaire	4,7	5,3	4,1	4,8	12,0	8,6	12,5	14,9
Autre	7,9	13,3	6,5	0,9	9,6	16,0	7,5	6,4
SBR (%) <sup>(1, 2, 3)</sup>								
Grade I	11,9	10,1	14,2	9,3	25,5	16,9	27,5	30,7
Grade II	47,1	55,8	42,3	42,8	49,5	57,6	46,9	46,0
Grade III	41,0	34,1	43,5	47,9	25,0	25,5	25,6	23,3
DM (n)	300	125	133	42	3 918	1 075	1 872	971
Ganglions axillaires envahis (%) <sup>(1, 2, 3)</sup>								
Aucun	51,7	50,9	49,1	59,6	60,0	54,3	61,0	64,9
1 ou plus	48,4	49,1	50,9	40,4	40,0	45,7	39,0	35,1
DM (n)	190	71	87	32	3141	553	1733	855
Récepteurs (%)								
HER21								
- / + / ++	74,4	66,7	72,7	76,2	89,5	94,1	89,8	89,4
+++	25,6	33,3	27,3	23,9	10,5	5,9	10,2	10,7
DM (n)	1 028	512	477	39	13 789	5 116	7 702	971
RH (RE+ et/ou RP+) <sup>(1, 2, 3)</sup>								
Négatif	31,3	31,7	31,5	30,1	19,7	22,1	19,7	17,4
Positif	68,7	68,3	68,5	69,9	80,3	77,9	80,4	82,6
DM (n)	278	133	114	31	4 217	1 244	2 174	799
Phénotype "triple-négatif" <sup>(1, 2, 3)</sup>								
Oui	8,4	0	8,5	18,3	5,3	0,1	4,3	11,1
Non	91,6	100	91,5	81,7	94,7	99,9	95,7	88,9
DM (n)	517	255	229	33	6 201	2 100	3 277	799

\* Données manquantes.

(1) Différence significative ( $p$ -value < 0,05) entre les moins de 40 ans versus 40 ans et plus.

(2) Effet significatif de la période sur la caractéristique ( $p$ -value < 0,05) chez les moins de 40 ans.

(3) Effet significatif de la période sur la caractéristique ( $p$ -value < 0,05) chez les 40 ans et plus.

Concernant le grade SBR, on observe une plus grande fréquence des grades III chez les femmes jeunes (41 % chez les moins de 40 ans contre 25 % chez les femmes de 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$ ) et une augmentation significative de cette fréquence sur la période, passant de 34,1 % sur la période 1980-1990 à 47,9 % sur la période 2004-2008 alors que la part de grades III a diminué de façon significative ( $p < 0,0001$ ) chez les femmes plus

âgées. En revanche, la part des femmes jeunes présentant un envahissement ganglionnaire axillaire a diminué de 9 points ( $p = 0,0282$ ) sur l'ensemble des périodes, bien que cette fréquence soit toujours supérieure à celle des femmes plus âgées (pour l'ensemble : 48,3 % chez les moins de 40 ans versus 40 % chez les 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$ ).

Enfin, concernant les autres facteurs pronostiques, on observe une fréquence accrue de surexpression de HER2 chez les femmes jeunes (25,6 % chez les moins de 40 ans contre 10,5 % chez les 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$ ). Les récepteurs hormonaux sont moins souvent positifs chez les femmes jeunes (68,7 % chez les moins de 40 ans contre 80,3 % chez les 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$ ) et cette répartition a peu évolué sur la période d'observation (non significatif). On note également une fréquence significativement plus élevée de patientes jeunes présentant un phénotype "triple-négatif" ( $p < 0,0001$ ) [4].

Cette analyse de données montre et confirme que les caractéristiques clinico-pathologiques au moment du diagnostic sont plus défavorables pour les femmes de moins de 40 ans, quelle que soit la période, même si pour certaines de ces caractéristiques, on observe une tendance favorable au cours du temps, à l'exception du grade histopronostique.

### **Caractéristiques des traitements chez les patientes M0**

La description des traitements ci-dessous (*tableau III*) ne concerne que les patientes sans métastases au diagnostic. Les 876 patientes métastatiques d'emblée ne sont pas prises en compte dans cette description.

Les traitements prescrits évoluent au cours du temps, en cohérence avec les critères de moins bon pronostic chez les femmes jeunes. On relève notamment une prescription plus fréquente de chimiothérapie néoadjuvante chez les femmes jeunes (21,2 % chez les moins de 40 ans contre 7,9 % chez les 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$ ). L'existence de chimiothérapie néoadjuvante a augmenté de 20 points (évolution significative,  $p < 0,0001$ ) chez les femmes jeunes, alors qu'elle a peu varié chez les femmes de 40 ans et plus. En revanche, la fréquence de la chirurgie et son type sont comparables selon l'âge (non significatif), avec environ 95 % de chirurgies effectuées dont une majorité de traitements conservateurs. On observe cependant une augmentation de la part de mastectomies chez les femmes jeunes (+ 10 points ;  $p = 0,0103$ ), contrairement aux femmes plus âgées, pour lesquelles la part de mastectomies a diminué (- 29 points ;  $p < 0,0001$ ). De même, chez les femmes jeunes, les curages ganglionnaires axillaires ont augmenté sur la période (+ 3 points) alors qu'ils ont diminué chez les femmes plus âgées (- 9 points) au profit d'une augmentation de la technique du ganglion sentinelle (CGA : - 13 points chez les moins de 40 ans et - 36 points chez les 40 ans et plus ; GS : + 15 points chez les moins de 40 ans et + 24 points chez les 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$  pour toutes les comparaisons).

Enfin, on observe des différences au niveau des traitements adjuvants. La chimiothérapie adjuvante est plus fréquemment prescrite chez les femmes jeunes (47,4 % chez les moins de 40 ans contre 27,3 % chez les 40 ans et plus ;  $p < 0,0001$ ) en fonction du stade et des caractéristiques clinico-pathologiques, et a augmenté au cours du temps

**TABLEAU III. Caractéristiques des traitements chez les patientes MO.**

Variables	< 40 ans				≥ 40 ans			
	n = 1 358				n = 18 604			
	Ensemble n = 1 431	1980- 1990 n = 500	1991- 2003 n = 620	2004- 2008 n = 238	Ensemble n = 19 407	1980- 1990 n = 4 896	1991- 2003 n = 9 383	2004- 2008 n = 4 325
<b>Néoadjuvant (%)</b> <sup>(1, 2, 3)</sup>	<b>21,3</b>	<b>8,0</b>	<b>27,9</b>	<b>31,9</b>	<b>9,6</b>	<b>6,0</b>	<b>11,6</b>	<b>9,6</b>
Chimiothérapie <sup>(1, 2, 3)</sup>	21,2	8,0	27,9	31,5	7,9	4,9	9,4	7,8
Type de chimiothérapie*								
Anthracyclines	74,7	100,0	78,6	52,0	73,7	94,6	79,3	44,5
Taxanes	1,7	-	-	6,7	2,3	-	0,2	9,1
Taxanes + anthracyclines	7,3	-	1,2	25,3	6,8	-	0,6	27,7
Autre	16,3	-	20,2	16,0	17,3	5,4	20,0	18,6
Hormonothérapie <sup>(1)</sup>	0,8	1,2	0,7	0,4	2,1	2,1	2,3	1,9
<b>Chirurgie (%)</b> <sup>(2, 3)</sup>	<b>95,7</b>	<b>92,6</b>	<b>96,9</b>	<b>99,2</b>	<b>96,4</b>	<b>95,3</b>	<b>96,6</b>	<b>97,2</b>
Type de chirurgie** <sup>(2, 3)</sup>								
Mastectomie	42,9	37,5	45,1	47,9	43,8	61,1	40,1	32,8
Tumorectomie	57,1	62,6	54,9	52,1	56,2	38,9	59,9	67,3
DM (n)	2	1	1	0	5	4	0	1
Curage axillaire <sup>(1, 2, 3)</sup>								
Pas de curage	9,35	10,6	9,2	7,1	13,2	7,3	14,8	16,4
Ganglion sentinelle (GS)	4,1	-	1,6	16,8	8,2	-	3,1	27,2
Curage ganglionnaire axillaire (CGA)	86,6	89,4	89,2	76,1	78,6	92,8	82,1	56,4
<b>Adjuvant (%)</b>								
Chimiothérapie 1/2/3	47,4	42,6	49,7	51,7	27,3	24,3	28,5	28,4
Type de chimiothérapie*								
Anthracyclines	63,2	55,4	72,1	54,5	69,1	50,0	81,6	60,3
Taxanes	-	4,8	6,8	8,1	3,1	-	2,2	8,1
Taxanes + anthracyclines	-	7,3	7,1	20,3	8,6	-	5,6	23,4
Autre	24,7	44,6	14,0	17,1	19,3	50,0	10,7	8,2
Hormonothérapie <sup>(1, 2, 3)</sup>	27,4	13,3	28,2	49,4	39,3	29,0	41,9	46,1

\* Pourcentage de femmes ayant eu une chimiothérapie.

\*\* Pourcentage de femmes ayant eu une chirurgie.

(1) Différence significative (p-value < 0,05) entre les moins de 40 ans versus 40 ans et plus.

(2) Effet significatif de la période sur la caractéristique (p-value < 0,05) chez les moins de 40 ans.

(3) Effet significatif de la période sur la caractéristique (p-value < 0,05) chez les 40 ans et plus.

(+ 9 points chez les moins de 40 ans [p = 0,0219] contre + 4 points chez les 40 ans et plus [p < 0,0001]). Dans les deux classes d'âge, le type de molécule a également évolué, avec une augmentation des prescriptions de taxanes associées aux anthracyclines. Globalement, il y a moins de prescriptions d'hormonothérapie chez les femmes jeunes (27,4% chez les moins de 40 ans contre 39,3% chez les 40 ans et plus) sur

**TABLEAU IV. Délai de suivi et statut vital par âge et par période.**

Variables	< 40 ans				≥ 40 ans			
	n = 1 333				n = 18 037			
	Ensemble n = 1 333	1980-1990 n = 496	1991-2003 n = 609	2004-2008 n = 228	Ensemble n = 18 037	1980-1990 n = 4 876	1991-2003 n = 9 242	2004-2008 n = 3 919
<b>Durée de suivi</b>								
Médiane	8,27	16,4	8,7	3,3	7,35	13,3	8,2	3,2
(Q1-Q3)*	(4,4-14,7)	(6,7-21,8)	(6,1-12,1)	(2,2-4,7)	(4-12,1)	(6,5-19,4)	(5,9-11,2)	(2,1-4,4)
<b>Statut aux dernières nouvelles (%)</b>								
Patientes en vie	71,3	55,9	75,4	94,3	75,7	49,1	80,4	97,4
Décès lié au cancer du sein	26,3	39,1	23,5	5,7	14,0	28,7	11,5	1,9
Décès lié à une autre cause	2,4	5,0	1,1	0	10,3	22,2	8,1	0,7

\* 25 % des femmes ont une durée de suivi inférieure à Q1 et 25 % ont une durée de suivi supérieure à Q3.

**TABLEAU V. Taux de survie globale et taux de survie spécifique selon l'âge et la période, à 3 ans, 5 ans et 10 ans.**

Variables	Survie globale % [IC95]			Survie spécifique % [IC95]		
	3 ans n = 16 067	5 ans n = 13 081	10 ans n = 6 770	3 ans n = 16 067	5 ans n = 13 081	10 ans n = 6 770
<b>Classe d'âge</b>						
< 40	91,8 [90,3-93,3]	85,2 [83,2-87,2]	74,6 [72-77,2]	92,2 [90,7-93,7]	86,3 [84,4-88,3]	76,1 [73,6-78,7]
[40-54]	95,5 [95-96]	91,5 [90,8-92,2]	82,8 [81,8-83,8]	96 [95,6-96,5]	92,4 [91,8-93,1]	85,1 [84,1-86,1]
[55-69]	95 [94,4-95,5]	90,1 [89,4-90,9]	79,8 [78,6-80,9]	96,1 [95,6-96,6]	92,3 [91,7-93]	85 [84-86,1]
≥ 70	87,5 [86,4-88,6]	77 [75,5-78,5]	52,1 [50-54,2]	94,1 [93,3-94,9]	89,1 [88-90,3]	82,1 [80,5-83,8]
<b>Périodes</b>						
<b>1980-1990</b>	<b>n = 4 778</b>	<b>n = 4 330</b>	<b>n = 3 380</b>	<b>n = 4 778</b>	<b>n = 4 330</b>	<b>n = 3 380</b>
< 40	89,1 [86,4-91,9]	81,4 [78-84,9]	69,8 [65,8-74]	90 [87,4-92,7]	83,4 [80,2-86,8]	72,1 [68,2-76,3]
[40-54]	92,9 [91,8-94]	87,4 [85,9-88,8]	77,6 [75,8-79,4]	93,6 [92,5-94,6]	88,5 [87,1-89,8]	80 [78,3-81,8]
[55-69]	90,4 [89-91,8]	83,1 [81,3-84,9]	68,9 [66,8-71,2]	91,9 [90,6-93,2]	85,7 [84,1-87,4]	75,3 [73,3-77,4]
≥ 70	81,1 [78,7-83,5]	68,8 [66-71,6]	44,4 [41,4-47,5]	91 [89,2-92,8]	84,1 [81,8-86,4]	76,5 [73,7-79,4]
<b>1991-2003</b>	<b>n = 9 023</b>	<b>n = 8 119</b>	<b>n = 3 390</b>	<b>n = 9 023</b>	<b>n = 8 119</b>	<b>n = 3 390</b>
< 40	92,4 [90,3-94,5]	86,8 [84,2-89,6]	77,3 [73,8-81]	92,6 [90,5-94,7]	87,5 [84,8-90,2]	78,3 [74,9-82]
[40-54]	96,1 [95,5-96,7]	92,6 [91,7-93,4]	84,9 [83,6-86,2]	96,6 [96,1-97,2]	93,5 [92,7-94,3]	87,1 [85,9-88,3]
[55-69]	96 [95,3-96,6]	91,8 [90,9-92,7]	84,2 [82,9-85,6]	97,2 [96,6-97,7]	94,1 [93,4-94,9]	88,9 [87,7-90,1]
≥ 70	88,2 [86,6-89,7]	78,1 [76,1-80,1]	54,7 [51,9-57,7]	94,6 [93,5-95,6]	90,5 [89,1-92]	84 [81,9-86,2]
<b>2004-2008</b>	<b>n = 2 337</b>	<b>n = 761</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 2 337</b>	<b>n = 761</b>	<b>n = 0</b>
< 40	96,6 [94,1-99,1]	91,4 [86,8-96,3]	-	96,6 [94,1-99,1]	91,4 [86,8-96,3]	-
[40-54]	98,3 [97,6-99]	96,9 [95,7-98]	-	98,6 [97,9-99,2]	97,4 [96,3-98,5]	-
[55-69]	98,2 [97,4-98,9]	97,4 [96,3-98,4]	-	98,7 [98,1-99,4]	97,9 [97-98,9]	-
≥ 70	96,3 [95-97,7]	92 [89,2-94,8]	-	97,7 [96,6-98,9]	94,5 [92,1-97]	-

l'ensemble de la période, en relation avec la moindre fréquence de positivité des récepteurs hormonaux. On note une augmentation de la prescription d'hormonothérapie pour les femmes jeunes au cours du temps, atteignant sur la dernière période une fréquence de prescription équivalente dans les deux classes d'âge (49,4 % chez les moins de 40 ans contre 46,1 % chez les 40 ans et plus sur la période 2004-2008 ;  $p < 0,0001$ ).

### **Pronostic**

Les analyses des survies globale et spécifique portent sur la population sans métastases au diagnostic, traitée et suivie à l'hôpital René-Huguenin.

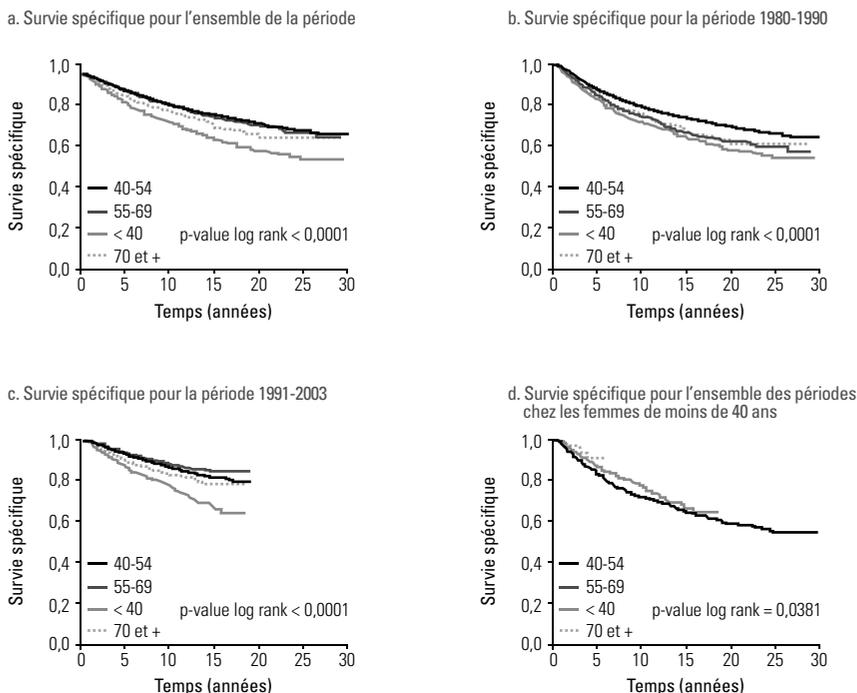
La médiane de suivi (**tableau VI**) des femmes de moins de 40 ans est de 8,3 ans (quartiles : 4,4-14,7) et 7,3 ans (quartiles : 4-12,1) pour les femmes de 40 ans et plus. Sur les 1 333 femmes de moins de 40 ans prises en compte dans les analyses de survie, 26,3 % sont décédées de leur cancer du sein et 2,4 % sont décédées d'une autre cause. Chez les 18 037 femmes de 40 ans et plus, 14 % sont décédées de leur maladie et 10,3 % sont décédées d'une autre cause.

Des analyses de survie globale et spécifique ont été réalisées dans un premier temps pour décrire la survenue des événements par âge et par période (**tableau V, figure 2**). Ensuite, une analyse concernant le sous-groupe des femmes de moins de 40 ans a été

**TABLEAU VI.** Taux de survie spécifique selon les caractéristiques tumorales à 3 ans, 5 ans et 10 ans.

Variables	Survie spécifique % [IC95]			Log Rank
	3 ans n = 1 132	5 ans n = 948	10 ans n = 581	
<b>Classe d'âge</b>				<b>&lt; 0,0001</b>
Moins de 30 ans	87,1 [80,6-94,2]	76,1 [67,6-85,6]	66,2 [56,2-78]	
30-34 ans	90,6 [87,7-93,7]	83,2 [79,3-87,2]	71,5 [66,6-76,8]	
35-39 ans	93,4 [91,7-95,1]	88,8 [86,6-91]	79,1 [76,1-82,2]	
<b>Stade</b>				<b>&lt; 0,0001</b>
Stade I	98,4 [97,2-99,7]	96,1 [94,1-98,1]	91,4 [88,3-94,7]	
Stade II	93,6 [91,9-95,4]	86,5 [84-89,1]	74,7 [71,3-78,3]	
Stade III	70,6 [63,9-78]	62,5 [55,4-70,5]	47,7 [40,2-56,7]	
<b>Grade SBR</b>				<b>&lt; 0,0001</b>
Grade I	99,2 [97,7-100]	98,4 [96,2-100]	94,2 [89,7-98,9]	
Grade II	96,3 [94,7-98]	90,3 [87,7-93,1]	77,4 [73,4-81,7]	
Grade III	88,1 [85,1-91,2]	80 [76,2-84]	71,2 [66,6-76,1]	
<b>Récepteurs hormonaux</b>				<b>0,0035</b>
Positifs	96,4 [95,1-97,8]	90,5 [88,3-92,7]	78,2 [74,8-81,7]	
Négatifs	86,2 [82,5-90]	78,4 [74-83,1]	70,9 [65,8-76,3]	

**FIGURE 2.** Courbe de survie selon l'âge et la période.



réalisée selon la classe d'âge, le stade, le grade SBR et le statut des récepteurs hormonaux uniquement pour la survie spécifique (*tableau VI*). Les taux de survie ont été estimés à 3 ans, 5 ans et 10 ans.

De façon évidente, les taux de survie par classe d'âge diffèrent entre la survie globale et la survie spécifique, reflétant le vieillissement de la classe d'âge la plus élevée et l'apparition de causes de décès autres que le cancer du sein. En revanche, d'une façon générale, les taux de survie spécifique des femmes de moins de 40 ans sont toujours inférieurs aux autres classes d'âge et ce, quelle que soit la période (2).

Cependant, on observe, comme dans d'autres publications (9), une augmentation des taux de survies globale et spécifique au cours du temps pour chaque classe d'âge. En effet, entre la période 1980-1990 et la période 2004-2008, les taux de survie spécifique à 3 ans ont augmenté de 7 points environ pour toutes les classes d'âge. Par contre, les taux de survie spécifique à 5 ans ont moins augmenté chez les moins de 40 ans que dans les autres classes d'âge (+ 8 points pour les moins de 40 ans, + 8,9 points pour les 40-54 ans, + 12,2 pour les 55-69 ans et + 10,4 points pour les 70 ans et plus). Cette évolution favorable mais différenciée selon l'âge est retrouvée dans d'autres séries (5). Ainsi, il

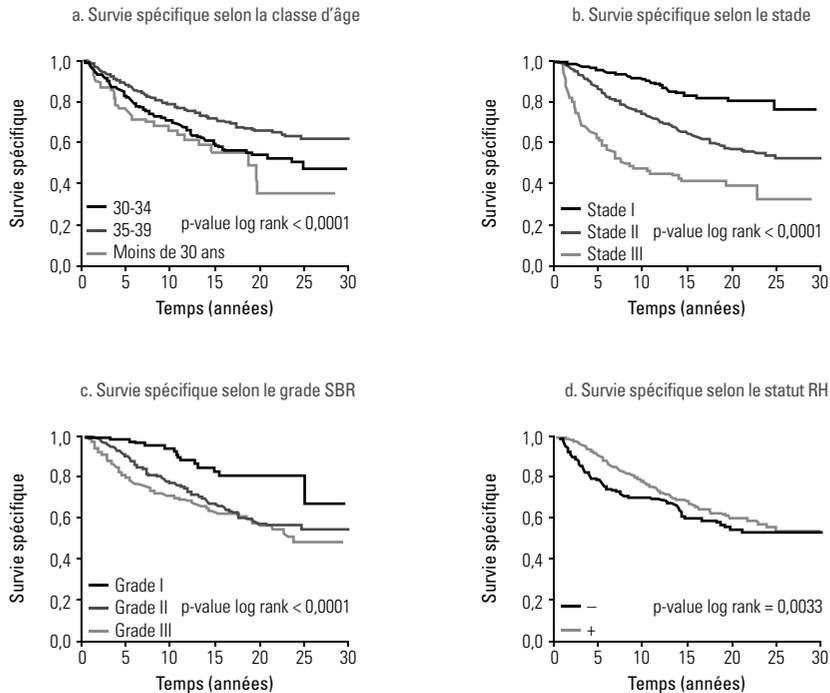
apparaît que les femmes de moins de 40 ans, même si leur pronostic s'est amélioré significativement au cours du temps, demeurent la population présentant le moins bon pronostic, comme cela a été très fréquemment mis en évidence dans de nombreuses publications (10). En analysant les stades précoces, on retrouve une différence significative de pronostic, y compris pour les stades I, entre les femmes de moins de 40 ans et les femmes plus âgées ( $p = 0,0021$ ), résultat qui est également retrouvé par plusieurs auteurs (3, 5).

Le recul de notre base de données est malgré tout insuffisant pour mesurer l'éventuel bénéfice de l'évolution récente de la prise en charge des femmes jeunes, notamment l'apport d'un traitement par trastuzumab en cas de cancer du sein HER2 positif.

Les estimations des taux de survie liés à la maladie des femmes de moins de 40 ans de notre série se retrouvent parmi les estimations hautes dans les séries publiées, les taux à 5 ans de survie spécifique allant de 64 % à 81 % selon des publications (2, 9, 11).

L'analyse de la survie spécifique chez les femmes de moins de 40 ans uniquement (**tableau VI, figure 3**) montre des différences selon les caractéristiques des patientes en fonction des facteurs pronostiques reconnus, comme cela est attendu et retrouvé

**FIGURE 3.** Courbe de survie spécifique selon les caractéristiques tumorales.



de façon quasi constante dans les publications (3). En effet, on observe des écarts très marqués entre chaque classe d'âge (< 30 ans, 30-35 ans, 35-39 ans;  $p < 0,0001$ ) [figure 3a] et entre chaque stade (figure 3b). Le stade I présente une meilleure survie spécifique et le stade III présente une chute du taux de survie spécifique très rapide, dès les premières années de suivi. Le taux de survie spécifique à 10 ans pour le stade III est de 47,7 % (40,2-56,7) contre 91,4 % (88,3-94,7) pour le stade I, soit une différence de 43 points. De même, pour le grade SBR (figure 3c), on observe une meilleure survie chez les patientes de grade SBR I. La différence entre les deux autres grades est moins importante, les patientes de grade SBR II ayant tout de même une meilleure survie spécifique que les patientes de grade SBR III. On remarque cependant que les courbes correspondant à ces deux grades se rapprochent entre 15 et 20 ans.

Enfin, les courbes de survie selon le statut des récepteurs hormonaux (figure 3d) montrent que les femmes dont le cancer du sein exprime des récepteurs hormonaux présentent une survie spécifique toujours supérieure aux femmes sans expression de récepteurs hormonaux.

## Conclusion

---

La proportion de femmes jeunes de moins de 40 ans diagnostiquées, traitées et suivies dans notre centre est restée quasiment stable au cours du temps, correspondant à environ 7 % de l'ensemble des cancers du sein pris en charge au centre.

En termes de caractéristiques liées aux patientes, il n'y a pas d'évolution de l'âge moyen au diagnostic des femmes jeunes contrairement aux femmes plus âgées. L'âge moyen au diagnostic est de 35 ans, tout à fait stable au cours des années.

Il reste vrai que les critères de moins bon pronostic se retrouvent associés plus fréquemment au jeune âge, même si certains d'entre eux s'améliorent au cours du temps. D'une façon générale, comparées aux patientes de plus de 40 ans, les femmes jeunes présentent des cancers du sein diagnostiqués à un stade plus avancé, plus souvent de type infiltrant, avec une prédominance de type canalaire parmi les cancers infiltrants (deux fois moins de cancers lobulaires par rapport aux femmes de plus de 40 ans), deux fois plus fréquemment de grade SBR III, avec plus souvent un envahissement ganglionnaire axillaire, et plus souvent de phénotype RH négatif et HER2 positif ou triple-négatif.

Les femmes de moins de 40 ans ont un pronostic moins favorable que leur aînées. Cette différence ne s'explique pas uniquement par une répartition différente des stades au diagnostic mais également par une fréquence accrue des caractéristiques biologiques d'agressivité tumorale.

On observe malgré tout une amélioration significative du pronostic des femmes de moins de 40 ans au cours du temps dans notre étude. Il est nécessaire de continuer à évaluer le pronostic à long terme pour identifier l'éventuel impact de l'évolution récente de la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein, en particulier l'apport du trastuzumab en cas de cancer HER2+, phénotype fréquent parmi les femmes jeunes.

## Références bibliographiques

---

- [1] Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1971;53:457-81.
- [2] Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
- [3] Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009;4:(11):e7695.
- [4] Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1643-8.
- [5] Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Seminars in Oncology* 2009;36:237-49.
- [6] McAree B, O'Donnell ME, Spence A, Lioe TF, McManus DT, Spence RAJ. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases from Northern Ireland. *Breast* 2010;19:97-104.
- [7] Andres CK, Hsu DS, Broadwater G et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30.
- [8] Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler A. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤ 40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:248-51.
- [9] Mallol N, Desandes E, Lesur-Schwander A, Guillemin F. Disease-specific and event-free survival in breast cancer patients: a hospital-based study between 1990 and 2001. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2006;54:313-25.
- [10] de La Rochefordière A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
- [11] Karihtala P, Winqvist R, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. Long-term observational follow-up study of breast cancer diagnosed in women ≤ 40 years old. *Breast* 2010;1-6.