

Synthèse

Le pronostic est-il vraiment mauvais chez les femmes jeunes ?

Is the prognosis really bad in young women?

Mots-clés : Cancer du sein – Femme jeune.

Keywords: Breast cancer – Young woman.

J. Gligorov*, M. Namer**

Définition de la femme jeune

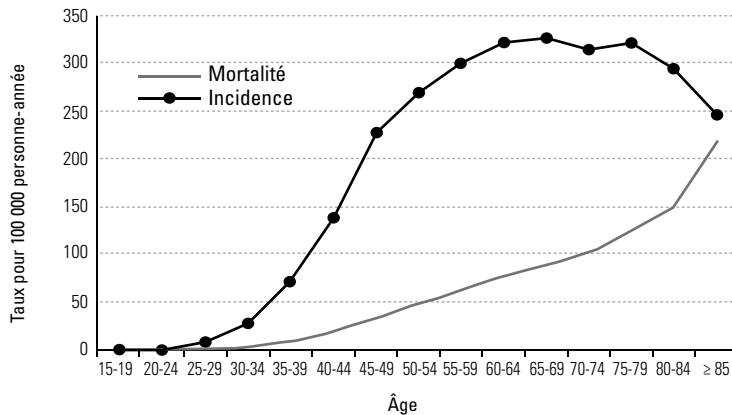
Avant toute chose, il est nécessaire de définir une limite d'âge au-delà de laquelle les patientes ne sont plus considérées comme jeunes. Au vu des courbes d'incidence standardisée et de la mortalité spécifique du cancer du sein en fonction de l'âge, il apparaît que l'incidence augmente à partir de 35-40 ans. Cela explique que cette limite d'âge constitue la "borne" permettant de définir l'âge en dessous duquel la survenue d'un cancer du sein peut être considéré comme celui d'une population jeune (**figure 1**) [1]. Toutefois, et sans revenir sur la définition si bien débattue par Anne Lesur dans l'introduction de ce livre (2), les limites de cette définition tracent peut-être déjà les limites des réponses aux questions épidémiologiques posées et aux comparaisons de cohortes historiques.

Une autre approche plus pragmatique en termes de santé publique pourrait être celle de la définition d'une population qui serait potentiellement exclue du dépistage organisé systématique, et qui serait de toute évidence une population de femmes de moins de 50 ans – représentant 20 % de tous les cancers du sein (3) –, voire de moins de 40 ans, comme le suggèrent certaines études (4), et représentant dans ce cas environ 7 % des cancers du sein (3).

* Service d'oncologie médicale, hôpital Tenon, Paris.

** Centre azuréen de cancérologie, Mougins.

FIGURE 1. Incidence et mortalité du cancer du sein estimées par âge pour l'année 2000 chez les femmes en France.



Une approche sociétale amènerait à se poser la question de la jeunesse “relative”, comme il en est de la “vieillesse”, dont les limites de définition ont repoussé l’entrée, ces 20 dernières années, de 60 ans à 65 ans, puis à 70 ans, voire plus encore – comme en témoigne indirectement le report de l’âge limite de la retraite – (5). De ce fait, il semble tout aussi logique de repousser les limites de la jeunesse féminine, d’autant si l’on observe tout simplement l’âge de plus en plus tardif de survenue de la première grossesse (6).

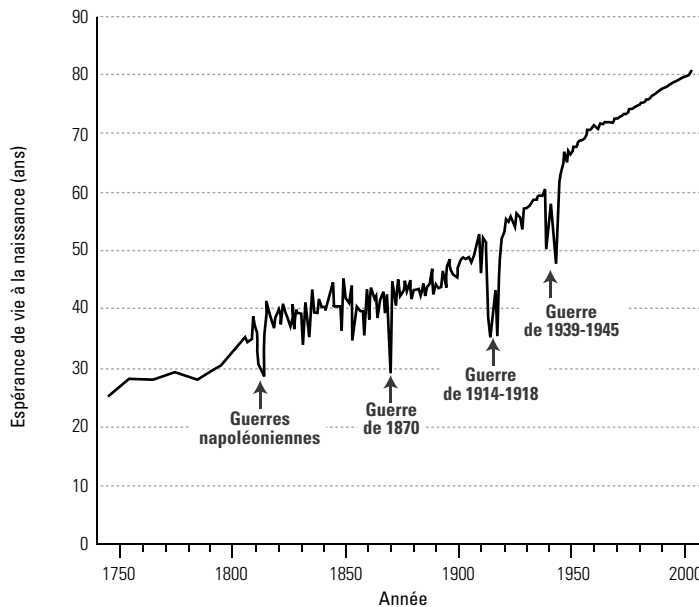
Enfin, dans une approche plus “interprétative” de la perception intrinsèque de nos sociétés occidentales, le vieillissement global des populations actuelles amène à considérer, au vu de l’espérance de vie attendue, que la notion même de jeunesse s’inscrit dans celle d’espérance de vie attendue et en repousse donc les limites d’année en année (*figure 2*) [7].

En bref, il semble que, d’une façon pragmatique et correspondant également à des attitudes cliniques différentes, on puisse distinguer les cancers du sein des femmes non ménopausées – parmi lesquels les rares cancers de la femme jeune de moins de 40 ans – et les cancers de la femme très jeune de moins de 35 ans.

Pronostic

Si, historiquement, les cancers survenus à des âges extrêmes ont été considérés comme plus graves (8), plusieurs facteurs confondants viennent très clairement influencer le pronostic des cancers du sein de la femme jeune et de la femme très jeune. Il s’agit des facteurs pronostiques clinico-biologiques plus graves au moment du diagnostic, de certaines particularités de prise en charge, de la rareté de la maladie et, enfin, du recul théorique plus long de cette maladie.

FIGURE 2. Évolution de l'espérance de vie à la naissance en France de 1740 à 2005.



C. Cluze reprend les éléments de la littérature permettant de conclure à un profil de cancers du sein invasifs plus agressifs dans cette population, en comparaison à la population générale (9). Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes sont souvent plus agressifs, avec un stade plus avancé au diagnostic, un grade plus élevé, une moindre hormonodépendance, une fréquence plus élevée de sous-types triple-négatifs et une croissance tumorale plus élevée. Ces cancers sont donc plus proches, dans leur présentation, des cancers dits "d'intervalle" (10).

Le second critère susceptible d'influencer le pronostic des cancers du sein de la femme jeune est la qualité de la prise en charge et l'observance des traitements. En effet, les enjeux esthétiques de préservation d'organe et, souvent, de conservation de la fonction ovarienne peuvent amener à des prises en charge potentiellement "suboptimales" comparées à celles des populations les plus fréquemment touchées par la maladie (11) et l'observance de certains traitements au long cours comme les traitements antihormonaux est moins bonne chez les patientes jeunes (12).

Troisièmement, une incidence plus rare entraîne donc tout simplement l'absence de prise en charge consensuelle de ces populations, tant sur le plan des traitements locorégionaux que sur le plan systémique. Il est clair qu'il est plus difficile de traiter un cancer plus rare de façon homogène; par conséquent, cette population est plus exposée à un traitement "déviant", comme tout cancer rare (13). Par les conséquences émotionnelles et relationnelles de la prise en charge d'une maladie potentiellement mortelle, rare

dans une population jeune dont les traitements peuvent et vont fortement modifier le projet de vie, la qualité de cette prise en charge peut être moindre et exposer également à un risque de non-compliance (14).

Enfin, après traitement de la maladie, l'espérance de vie d'une femme jeune étant par définition, à stade égal de la maladie, plus longue que celle d'une femme âgée, le risque de survenue d'un nouvel événement lié à ce cancer ou à son traitement est de fait plus important.

Cette population va donc avoir un risque accru de survenue d'événements précoces, dû à l'agressivité de la maladie et aux particularités de sa prise en charge, mais également plus tardifs, du fait de la durée de suivi, par nature plus longue en cas de non-récidive précoce.

Enjeux thérapeutiques

La prise en charge de cette population soulève 3 questions essentielles : la qualité de la prise en charge, la prévention encore plus importante des effets secondaires (notamment au long cours), et les axes de prévention.

Concernant la qualité de la prise en charge, il apparaît nécessaire d'intégrer les cancers du sein de la femme jeune dans un groupe de tumeurs rares du sein, non pas tant par leurs particularités biologiques, mais beaucoup plus par la nécessité d'une approche systématique d'enregistrement et de registre permettant une évaluation et une optimisation des pratiques. Certains groupes coopératifs ont intégré cette population dans leurs registres de tumeurs rares (15). Plus important encore est l'établissement de recommandations multidisciplinaires sur la prise en charge thérapeutique de ces cancers. Peu de groupes ont individualisé à ce jour des recommandations pour cette population particulière (16, 17). Il persiste toutefois des questions fondamentales concernant certaines stratégies :

- stratégies de traitement systémique, comme la place de la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chimiothérapie adjuvante (18, 19), ou celle du traitement antihormonal prolongé au-delà de 5 ans (20) ;
- stratégies de traitements locorégionaux, comme la place de la mastectomie systématique (21) ou celle des nouvelles techniques de radiothérapie (22).

Le second aspect de la prise en charge thérapeutique est celui de la prévention des effets secondaires, et notamment des effets gynécologiques au long cours. Dans une société où l'âge de survenue de la première grossesse est de plus en plus tardif mais où la natalité est croissante (6), la question de la préservation de la fertilité ou celle du traitement du cancer pendant la grossesse deviennent aussi importantes que celle du traitement symptomatique de la ménopause chez les femmes plus âgées (23, 24). Nous restons cependant encore fortement démunis quant à l'évaluation du risque de récurrence chez une patiente ayant un désir de grossesse et ayant un antécédent de cancer du sein invasif (25).

Le dernier enjeu thérapeutique majeur reste la prévention. Elle suppose clairement l'identification des populations à risque et des recommandations quant à leur prise en charge, tant au niveau du diagnostic précoce qu'au niveau de la prévention primaire (16, 17). Dans ce domaine, la place qu'ont pris les onco-généticiens, mais également les centres qui s'occupent des femmes à risque, dans le diagnostic et dans la caractérisation des populations à risque familial permettront peut-être d'optimiser à moyen terme la prise en charge précoce de ces femmes et de les orienter vers des stratégies préventives autres que chirurgicales et radicales.

Références bibliographiques

- [1] Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB et al. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two french cancer registries. *Ann Oncol* 2010;Aug 2 [Epub ahead of print].
- [2] Lire p. 20 l'article de A. Lesur et M. Escoute : "Qu'est-ce qu'être jeune en 2010?"
- [3] <http://www.globocan.iarc.fr/>
- [4] Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer* 2010;Sept 29 [Epub ahead of print].
- [5] Crivellari D, Aapro M, Leonard R et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1882-90.
- [6] Toulemon L. Who are the late mothers? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53(Spec.2):2S13-24.
- [7] <http://www.ined.fr>
- [8] Adami HO, Malker B, Holmberg L et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315(9):559-63.
- [9] Lire p. 69 l'article de Cluze C, Roy P, Remontet L, Bossard N : "Influence de l'âge au diagnostic sur le pronostic du cancer du sein : bilan de la littérature et considérations méthodologiques."
- [10] Sihito H, Lundin J, Lehtimäki T et al. Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res* 2008;14:4103-10.
- [11] Piñero Madrona A. Surgical treatment of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123 (Suppl.1):21-4.
- [12] Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:156-66.
- [13] Massard C, Droz JP. Rare tumours: a new heading in *Bulletin du cancer*. *Bull Cancer* 2010;97:1031-9.
- [14] Fernandes-Taylor S, Bloom JR. Post-treatment regret among young breast cancer survivors. *Psycho-oncology* 2010;Apr 23 [Epub ahead of print].
- [15] <http://www.fbi-cancer.org>
- [16] *Recommandations pour la pratique clinique, Nice, Saint-Paul-de-Vence 2009. Oncologie* 2009;11:497-610.
- [17] *Recommandations pour la pratique clinique, Nice, Saint-Paul-de-Vence 2007. Oncologie* 2009;9:593-644.
- [18] Barnadas A. Neoadjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123 (Suppl.1):35-8.
- [19] Kennedy CR, Gao F, Margenthaler JA. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *J Surg Res* 2010;163:52-7.

- [20] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA17 trial. SABCs 2009 (Abstr.13).
- [21] van der Sangen MJ, van de Wiel FM, Poortmans PM et al. Are breast conservation and mastectomy equally effective in the treatment of young women with early breast cancer? Long-term results of a population-based cohort of 1,451 patients aged ≤ 40 years. *Breast Cancer Res Treat* 2010;Aug 12 [Epub ahead of print].
- [22] De Las Heras González M. Radiation therapy in young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123 (Suppl. 1):25-8.
- [23] Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 2009;360:902-11.
- [24] Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;Sept 27 [Epub ahead of print].
- [25] de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J et al. Pregnancy after breast cancer: a comprehensive review. *J Surg Oncol* 2010;101:534-42.