



Prise en charge de l'évolution métastatique chez la femme jeune Le pronostic est-il comparable (localisation, évolution) chez la femme jeune ?

Is the prognosis of metastatic breast cancer different according to young age?

Mots-clés : Femme jeune – Facteurs pronostiques – Maladie métastatique.

Keywords: *Young woman – Prognostic factors – Metastatic disease.*

H. Roché*

Si l'âge a été bien individualisé comme un facteur pronostique indépendant en situation adjuvante (1), son importance lors de la maladie métastatique reste très incertaine. Le parallélisme entre ces deux situations est couramment admis, mais sa réalité scientifique reste à démontrer. La complexité des situations métastatiques et la multiplicité des thérapeutiques compliquent la lisibilité dans la littérature. Une recherche bibliographique soignée a permis d'identifier plus de 500 publications incluant âge, cancer du sein métastatique, et pronostic. La lecture est décevante, car très peu d'auteurs s'intéressent au rôle indépendant de l'âge; la plupart d'entre eux utilisent l'âge de 50 ans comme facteur discriminant en analyse univariée et intègrent dans les études multifactorielles un grand nombre de facteurs pronostiques sur des séries souvent limitées en nombre.

Ce sujet peut s'envisager sous plusieurs angles :

- âge jeune (quelle limite ?) versus femme préménopausée;
- influence isolée de l'âge pour chacun des facteurs pronostiques habituels : caractéristiques de la maladie initiale, intervalle libre avant rechute, type et site de rechute...;
- influence selon les formes anatomopathologiques (canaulaire versus lobulaire), le grade histopronostique, l'état des récepteurs hormonaux, de HER2, et enfin, la classification moléculaire.

* Département d'oncologie médicale, institut Claudius-Regaud, Toulouse.

La pauvreté de la littérature simplifie ces possibilités :

- Quelles sont les données fiables ?
- Quelles pistes méritent d'être explorées ?
- Faut-il envisager une approche prospective sur ce sujet ?

Analyse de la littérature

Les séries rétrospectives incluent l'âge, avec une séparation à 50 ans ou selon le statut pré- ou postménopausique (2-8). Cela représente en moyenne 30 % des cancers métastasés. Chia (6) précise que les femmes de moins de 35 ans constituent 3 % des cas, la tranche 35-45 ans 15 %, et la tranche 45-55 ans 23 %. La répartition par site de la première métastase est indépendante de l'âge (3). Les femmes de moins de 50 ans ont un meilleur pronostic en analyse univariée en termes de survie : $p = 0,61$ (2), $p = 0,003$ (4). Si l'âge est favorable quand il est segmenté en préménopause, le très jeune âge (< 35 ans) est en revanche péjoratif (6) en analyse multivariée. Cette série, fondée sur le registre de la *British Columbia* sur 10 ans et incluant 2 150 patientes, est la seule qui donne une information aussi précise. Les autres facteurs péjoratifs sont le grade élevé, l'absence de récepteurs hormonaux, le site métastatique et l'âge supérieur à 65 ans. Les traitements adjuvants n'influencent pas le pronostic vital.

On peut donc considérer que, dans l'état des connaissances actuelles, l'âge n'a pas à être pris en compte dans les paramètres de gravité, et ne confère donc pas une orientation thérapeutique différentielle. C'est d'ailleurs ce que dit la Conférence européenne de consensus de 2007 (9).

Pistes à explorer

Si l'on considère, comme en situation non métastatique, que l'âge est un facteur indépendant, il y a peu d'intérêt à croiser ce facteur avec les autres témoins pronostiques connus : intervalle libre, taille, grade, pN, RH, HER2. Cette hypothèse n'est toutefois pas soutenue par la littérature et ne doit pas être considérée comme un dogme.

De façon plus intéressante, l'impact de l'âge dans la classification moléculaire mériterait d'être exploré tant pour les formes lumineales que pour les triple-négatifs et HER2 surexprimées. Du fait de l'aspect récent de cette classification, les séries anciennes seront insuffisantes, sauf à reclasser tous les échantillons tumoraux. De même, les essais cliniques dédiés comportent trop peu de malades pour explorer ce paramètre.

Quelle place pour les travaux prospectifs ?

Au titre de l'intérêt pour les connaissances sur l'histoire naturelle des cancers, les travaux prospectifs ont sûrement leur place. Il faudrait souhaiter que les registres organisés puissent nous fournir cette réponse pour simplifier la décision thérapeutique.

Il est également possible d'envisager un regroupement des données disponibles dans certaines institutions ayant des données renseignées sur les malades métastatiques. Une compilation de ces informations permettrait de répondre à certaines de ces interrogations. Cette question intéresse moins la recherche clinique que l'approche purement thérapeutique et il est donc probable qu'aucune étude prospective dédiée à ce thème ne mette ce problème comme objectif principal de recherche. Cette question risque donc de rester sans réponse.

Références bibliographiques

- [1] De La Rochefordière A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
- [2] Insa A, Lluch A, Prosper F et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:67-78.
- [3] Solomayer E, Diel I, Meyberg G et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:271-8.
- [4] Chang J, Clark G, Allred C et al. Survival of patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 2003;97:545-53.
- [5] Robain M, Pierga JY, Jouve M et al. Predictive factors of response to first line chemotherapy in 1,426 women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:2301-12.
- [6] Chia S, Speers C, D'yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-9.
- [7] Porter G, Evans A, Pinder S et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumor histological grade. *Clin Radiology* 2004;59:1094-8.
- [8] Largillier R, Ferrero JM, Doyen J et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:2012-9.
- [9] Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H et al. Second consensus on medical treatment on metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:215-25.