

LE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE

CH. ANDRÉ (1), J. COLLIGNON (1), A. RORIVE (1), M. MARTIN (1), S. MAWEJA (2), E. LIFRANGE (3),
PH. COUCKE (4), G. JERUSALEM (1)

RESUME : Le pronostic des jeunes patientes présentant un cancer du sein à un stade précoce est plus péjoratif que celui des patientes plus âgées avec une présentation clinique comparable. Les sous-types histologiques, triple négatifs, luminal B ou surexprimant le HER2 sont plus fréquents dans cette population. Un traitement local adéquat (chirurgie conservatrice ou mastectomie totale) doit être discuté avec la patiente. La radiothérapie post-opératoire est très importante chez ces patientes qui ont un haut risque de récurrence locale. Les progrès dans le traitement adjuvant des jeunes patientes demandent des études avec des traitements ciblés.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Femme jeune - Caractéristiques clinico-pathologiques - Prise en charge spécifique*

La littérature récente identifie un groupe de patientes, les «very young women», présentant un cancer du sein avant l'âge de 35 ans. Les patientes connues d'emblée porteuses de formes génétiques de cancer liées à une mutation authentifiée (par exemple, BRCA 1 ou 2) pour lesquelles des recommandations particulières de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques sont établies ne sont pas reprises dans cette revue.

En termes d'épidémiologie, environ 2% des cancers du sein surviennent avant 35 ans dans les pays industrialisés (1, 2). L'analyse de registres européens révèle une augmentation modérée (+0,65% par an en France), mais constante, de l'incidence des cancers invasifs dans ce groupe de patientes (3).

Le jeune âge est reconnu comme facteur pronostique indépendant et défavorable, avec un risque significativement plus important de récurrence, tant locale qu'à distance.

L'établissement d'un profil pathologique spécifique doit être investigué pour améliorer la prise en charge thérapeutique (4).

CARACTÉRISTIQUES CLINICO-PATHOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC

Comme le dépistage systématique par mammographie ne s'adresse pas à ces patientes, le

BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN

SUMMARY : The outcome of very young patients with early breast cancer is worse compared to older patients with a similar clinical presentation. The triple negative, luminal B, HER2+ subtypes are more frequent in this population. Adequate local treatment (breast-conserving surgery or total mastectomy) must be discussed with the patient. The role of radiotherapy is very important in these patients with high risk of local recurrence. The progress in adjuvant treatment of very young patients requires studies of tailored treatments.

KEYWORDS : *Breast cancer - Young women - Biopathological parameters - Specific management*

motif de la consultation est le plus souvent la palpation d'un nodule ou la modification de l'aspect du sein.

La taille clinique de la tumeur lors de la première consultation est, dès lors, souvent grande, en moyenne 3 cm. Il existe fréquemment une atteinte ganglionnaire axillaire. On note des tumeurs de grade histologique plus élevé, plus agressives (grade SBR III).

Le type histologique majoritairement rencontré pour les cancers infiltrant est le type canalaire (deux fois moins de carcinomes lobulaires par rapport aux patientes de plus de 40 ans). Les rares tumeurs médullaires (< 3% des cancers du sein) sont observées plus fréquemment chez ces jeunes patientes.

On relève également fréquemment des tumeurs multicentriques et la présence d'embolies lympho-vasculaires.

Les récepteurs hormonaux sont moins souvent positifs (68% chez les moins de 40 ans contre 80% chez les 40 ans et plus). L'HER2 est plus fréquemment surexprimé que chez les femmes ménopausées. L'index de prolifération tumorale, mesuré par le KI 67, est plus élevé.

La présence d'un stroma lymphoïde au sein de la tumeur est signalée et corrélée au risque de récurrence locale.

Les tumeurs triple négatives (absence de récepteurs aux oestrogènes et la progestérone et HER2 négatif) sont plus fréquemment observées chez ces jeunes patientes.

Ces cancers sont associés à une mutation BRCA1 et ont une sensibilité particulière à cer-

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.
(2) Service de Chirurgie Abdominale, Endocrine et Sénologique, CHU de Liège.
(3) Service de Sénologie, CHU de Liège.
(4) Service de Radiothérapie, CHU de Liège

tains agents cytotoxiques comme les sels de platine (5).

Des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-Ribose), enzyme essentiel, lors des mécanismes de réparation de l'ADN, sont en étude (6).

LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Chez ces femmes jeunes, présentant une tumeur souvent agressive avec un risque de rechute locale important, le choix de la mastectomie *versus* chirurgie conservatrice doit être discuté en Consultation Oncologique Multidisciplinaire (COM) et expliqué à la patiente.

La chimiothérapie néo-adjuvante a permis de diminuer le nombre de mastectomies.

Lors de chirurgie conservatrice, l'école de Milan a toujours prôné une exérèse glandulaire large, c'est-à-dire une quadrantectomie. Les techniques de remodelage classique autorisent cette attitude. Les techniques de remodelage oncoplastique doivent être réservées à des cas bien discutés.

Lors d'une chirurgie conservatrice, la qualité de l'exérèse est liée à l'intégrité des berges chirurgicales. Il n'y a pas de recommandations internationales, mais les conclusions de méta-analyses ont établi un seuil de marge saine à plus de 2 mm de la tumeur. Ces données doivent toujours être intégrées dans le contexte clinico-radiologique.

Une radiothérapie doit toujours être réalisée après chirurgie conservatrice.

La chimiothérapie a un effet protecteur local important : on note un taux de rechute locale de 13% après chimiothérapie *versus* 28% sans chimiothérapie (7).

L'intégrité corporelle, la sexualité, la réhabilitation post-opératoire, les conséquences de la chimiothérapie, de la radiothérapie, la possibilité d'une grossesse ultérieure, d'allaitement sont des facteurs à discuter avec la patiente pour une «décision partagée» (8).

LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE

Le traitement recommandé est une radiothérapie de la glande mammaire de 50 GY avec un boost de 16 GY sur le lit tumoral (9).

La radiothérapie per-opératoire n'est pas recommandée chez les patientes jeunes.

PLACE DES TRAITEMENTS NÉO-ADJUVANTS CHEZ LA FEMME JEUNE

Les cancers inflammatoires (T4d) sont exclus de cet article.

Le principal objectif des traitements néo-adjuvants est de pouvoir proposer une chirurgie conservatrice si la réponse est favorable. On note une augmentation du taux de tumorectomie de l'ordre de 12% après chimiothérapie.

Il n'existe pas de différence en termes de survie globale ni de survie sans rechute métastatique entre la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante.

En cas de tumeurs surexprimant HER2, la stratégie néo-adjuvante permet d'introduire précocement le trastuzumab (Herceptin®) en association avec la chimiothérapie (10). Elle permet également de valider, dans le cadre d'études, de nouvelles molécules ciblées ou de nouveaux schémas d'administration des drogues.

Par ailleurs, il a été démontré que la qualité de la réponse histologique après chimiothérapie néo-adjuvante au niveau de la tumeur mammaire et des ganglions axillaires est très importante.

Une réponse histologique complète est considérée comme facteur pronostique puissant d'efficacité du traitement, avec diminution du risque de rechute.

Les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs, surexprimant HER2, de grade histologique élevé, avec un index prolifératif (KI 67) haut, de type canalaire infiltrant sont plus chimio-sensibles.

Dans les approches néo-adjuvantes, un bilan locorégional optimal par mammographie et échographie est recommandé, complété par une IRM si nécessaire ou dans le cadre d'études (11).

Les patientes présentant des foyers de microcalcifications étendues et/ou des tumeurs multifocales ne sont pas éligibles pour ce type de traitement.

La chimiothérapie est actuellement le traitement standard et comprend la prescription d'une anthracycline et d'un taxane pour une durée de 6 à 8 cycles.

Les schémas dose-dense ont un intérêt chez ces patientes jeunes. La réduction de l'intervalle entre les chimiothérapies permet d'éviter la repopulation tumorale entre les cycles (12).

Le trastuzumab (Herceptin®) est associé à la chimiothérapie et continué pour une durée d'un an dans le cas de tumeurs surexprimant HER2 (13).

Une option thérapeutique récente, comprenant l'association docétaxel, carboplatine, trastuzumab (TCH), permet d'éviter l'utilisation des anthra-

cyclines et ainsi de diminuer la cardiotoxicité (14).

En cas de réponse histologique défavorable après chimiothérapie néo-adjuvante, aucune chimiothérapie adjuvante n'est validée.

Avant toute chimiothérapie, une cryopréservation d'ovocytes et de follicules ovariens est à proposer chez les jeunes patientes soucieuses de leur fertilité.

L'utilisation des analogues de la GnRh pour la préservation de la fertilité chimio-induite n'a pas démontré son efficacité et son innocuité carcinologique, notamment chez les patientes ayant une tumeur hormonodépendante, et n'est à proposer que dans le cadre d'études (15).

HORMONOTHÉRAPIE

L'hormonothérapie recommandée actuellement chez la femme jeune est le tamoxifène pour une durée de 5 ans.

Le bénéfice de l'aménorrhée chimio-induite (arrêt des règles > à 6 mois après traitement) reste controversé. La suppression ovarienne reste également discutée. La plupart des équipes recommandent 2 à 3 ans de traitement par inhibiteur de la LH-RH (Zoladex®).

En cas de contre-indication au tamoxifène, un traitement par inhibiteur de la LH-RH seul est une alternative.

Des études cliniques, SOFT et TEXT, sont en cours pour répondre aux questions restant en suspens.

CONCLUSION

Les femmes jeunes présentant un cancer du sein ont un pronostic moins favorable que leurs 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.

Des progrès sont à réaliser par une prise en charge multidisciplinaire par des équipes expérimentées et par la participation à des protocoles de recherche. Ces études doivent également évaluer la toxicité à long terme des traitements.

La cardiotoxicité, le risque de cancers secondaires, l'altération de la fonction cognitive, les polyneuropathies et les troubles de la sexualité sont décrits et doivent être intégrés dans les décisions thérapeutiques (16). Le choix de la chirurgie conservatrice doit offrir des marges de résection optimales. Les séquences de chimiothérapie doivent permettre l'introduction précoce du trastuzumab pour les tumeurs surexprimant HER2. La radiothérapie

garde une place majeure vu le risque élevé de récidive locale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pollan M.— Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, **123**, 3-6.
2. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooyen HM, et al.— Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer*, 2007, **96**, 1743-1746.
3. Molinié F, Daubisse-Marliac—Epidémiologie du cancer du sein de la femme jeune : 32^{ème} journée de la Société française de Sénologie et de Pathologie mammaire, 2010.
4. Cancellio G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al.— Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 1974-1981.
5. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al.— Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 1145-1153.
6. Ashworth A.— A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 3785-3790.
7. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al.— Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 1684-1691.
8. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al.— Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 5526-5533.
9. Coucke PA, Vavassilis P, Vanderick J.— Tumor margin after conservative breast cancer surgery for early disease : an issue or not? *BJMO*, 2009, **3**, 93-100.
10. Chang HR.— Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer*, 2010, **116**, 2856-2867.
11. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al.— Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 1296-1316.
12. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al.— Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*, 2010, **102**, 1845-1854.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.— Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1673-1684.
14. Chang HR, Slamon D, Prati R.— A phase II study of neoadjuvant docetaxel/carboplatin with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer : response and cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, abstract 10515.
15. Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, et al.— Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, 2008, **26**, abstract 524.
16. Azim HA Jr, Azambuja E, Colozza M, et al.— Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*, 2011, Feb 2. Epub ahead of print.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. André, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : candre@chu.ulg.ac.be