ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

CANCER DU SEIN METASTATIQUE CHEZ LA FEMME JEUNE DE MOINS DE 40 ANS

« Étude rétrospective à propos de 70 cas »

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur MAZOUZ AICHA
Née le 25/02/1984 à Séfrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Oncologie Médicale

Sous la direction de
Professeur MELLAS NAWFEL

Session Juin 2015

REMERCIEMENTS

A mon maitre

Mr Le Professeur OMAR EL MESBAHI

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

A mon maitre

Mr Le Professeur NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mon maitre

Mr Le Professeur KHALID HASSOUNI

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A nos maitres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS : 8
I – Introduction : 10
II – Matériels et méthodes 11
1 – Type de l'étude : 11
2 – Critères d'inclusion : 11
3- Recueil des données : 11
A- Les données démographiques, cliniques et histologiques : 11
B- Les données radiologiques : 12
C- Les paramètres biologiques : 12
D- Les différents traitements reçus : 12
E- La réponse au traitement : 13
4 – Analyse statistique : 13
III- Résultats 14
A- Les caractéristiques démographiques et cliniques : 14
B- Les données anatomo-pathologiques 17
C- Les paramètres biologiques perturbés : 18
D- Les différents traitements reçus, réponse et évolution : 18
E- Les facteurs pronostiques : 21
IV- Discussion 26
1. Discussion des critères épidémiologiques : 26
2. Discussion des critères clinico- anatomo pathologiques : 27
3. Discussion des résultats thérapeutiques et des facteurs pronostiques : 28
4. Tests génétiques et dépistage : 30
V- Conclusion : 31
VI- Références: 32
VII- Annexes : 37

LISTE DES ABREVIATIONS :

CSM : cancer du sein métastatique.

CHU : centre hospitalier universitaire.

PS : statut de performance.

SBR : Scraff-Bloom et Richardson.

IHC : immuno-histochimie.

RH : récepteurs hormonaux.

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2.

TAP : thoraco-abdomino-pelvien.

PNN : polynucléaires neutrophils.

LDH : lactate déshydrogénase.

PAL : phosphatase alkaline.

FEC : 5 fluoro-uracile + épirubicine + cyclophosphamide.

AC : adriamycine et cyclophosphamide.

SD : stabilité.

RP : réponse partielle.

RC : réponse complète.

PR : progression.

SSP : survie sans progression.

SG : survie globale.

IC : intervalle de confiance.

FDR : facteur de risqué.

RE : récepteur oestrogéniques.

RP : récepteur progestéroniques.

FISH : hybridation in situ par fluorescence.

CCI : carcinome canalaire infiltrant.

CLI : carcinome lobulaire infiltrant.

NLR : ratio des polynucléaires neutrophiles sur les lymphocytes.

G-CSF : facteur de croissance granulocytaire.

I – INTRODUCTION :

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde ; représentant environ 25% des cancers féminins avec une prévalence plus élevée dans les pays développés et un âge moyen de survenue entre 50 et 70 ans [1]. Malgré une incidence croissante chez la femme jeune à travers le monde, sa fréquence chez les femmes jeunes âgées de moins de 35 ans varie de 2 à 24% [2] avec des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques propres. Il est souvent retrouvé une plus grande prédisposition génétique ; surtout corrélé à une survie inférieure et à des taux de récidive supérieurs par rapport à leurs homologues plus âgés. Le stade métastatique du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans est en perpétuelle augmentation notamment aux Etats Unies avec une incidence passée de 2.90 à 1.53 /100 000 de l'année 1976 à 2009 et un taux de survie à 5ans de seulement 31% [3]. Le cancer du sein chez la femme jeune représente donc un véritable problème compte tenue les enjeux médicaux et affectifs majeurs que ce diagnostic engendre. La définition même du cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque. Selon les études, une femme « jeune » correspond à une femme de moins de 35ans, de moins de 40 ans, voire simplement non ménopausée [4].

L'objectif de ce travail est de rapporter l'expérience de notre service dans la prise en charge du cancer du sein métastatique chez la femme jeune en dégageant les différents aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques de nos patientes en se rapportant aux données de la littérature.

II - MATERIELS ET METHODES

1 - Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de patientes jeunes de moins de 40 ans, suivies et traitées pour cancer du sein métastatique (CSM) au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès entre Janvier 2009 et Décembre 2013.

Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes jeunes à CSM.

2 - Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente âgée de 40 ans et moins, qui présente un CSM d'emblée ou secondairement (récidivant) dont le diagnostic histologique a été porté sur des biopsies ou des pièces opératoires.

Toutes les patientes sont prises en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3- Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée comportant :

A- Les données démographiques, cliniques et histologiques :

L'âge ; les antécédents gynéco-obstétriques et familiaux ; maladie d'emblée métastatique ou secondairement (récidivante); le statut de performance (PS); la classification clinique cTNM (annexe A); le type et le grade histologique de Scraff-Bloom et Richardson (SBR) et l'étude immuno-histochimique (IHC) à savoir le statut des récepteurs hormonaux (RH) et de l'oncoprotéine HER2 (human epidermal growth factor receptor 2).

Le statut des RH était retenu positif devant un taux des récepteurs oestrogéniques (RE) et/ou des récepteurs progestéroniques (RP) positif ≥ 1% [5]. La surexpression de l'HER2 était étudiée initialement par IHC puis par l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) si IHC scorée à 2 ceci à la recherche de l'amplification de son gène (Annexe B). L'étude de l'antigène Ki67 en IHC était réalisée chez seulement 10% des patientes vu qu'il n'est pas retenu comme facteur décisif ou pronostic par les sociétés savantes [6]. Ainsi, on n'a pas pu établir de classification moléculaire chez toutes les patientes.

B- <u>Les données radiologiques</u> :

- L'écho-mammographie.
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) +/- cérébral si signes d'appel.
- La scintigraphie osseuse ou par défaut on explorait la fenêtre osseuse au scanner TAP.

Au terme de ces bilans, on redéfinit la classification TNM (annexe A).

C- <u>Les paramètres biologiques :</u>

Le taux d'hémoglobine, des leucocytes y compris les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les lymphocytes, des plaquettes, d'albuminémie, de calcémie, de LDH, de PAL et de CA15-3 sérique.

D- <u>Les différents traitements reçus :</u>

Une chimiothérapie à base d'anthracyclines (FEC 100 ou AC 60), de taxanes (docetaxel ou paclitaxel) ou autre telle vinorelbine+capecitabine; le nombre de cures reçues et la tolérance clinico-biologique; l'association ou non au trastuzumab; le traitement par les biphosphonates; la radiothérapie palliative; la mastectomie de propreté et la chirurgie des métastases.

E- La réponse au traitement :

La Stabilité (SD), la réponse partielle (RP) ou complète (RC), la progression de la maladie (PR), la survie sans progression, la survie globale et la durée de suivi :

- La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexe C).
- Le taux de réponse objective est défini par la somme des RP et RC.
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des RP + RC + SD (stabilités).
- La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants soit la date du décès pour les décédés) par rapport à la date du diagnostic.
- La survie sans progression (SSP) est définie par la période entre la date du diagnostic est la date de la progression.
- La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

4 – Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011.

- Analyse descriptive : les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives sont étudiées avec mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- Etude analytique : nous avons étudié l'impact pronostic de ces différents paramètres sur la SG et la SSP à travers une analyse uni variée de courbes de survie par la méthode de Kaplan Meier et comparaison par le test du Log Rank. Enfin, une analyse multi variée par modèle Cox afin d'évaluer leurs valeurs pronostiques indépendantes. La valeur significative retenue est $p \leq 0,05$.

III- RESULTATS

A- Les caractéristiques démographiques et cliniques :

Entre Janvier 2009 et Décembre 2013, 70 patientes jeunes âgées de moins de 40ans suivies et traitées pour CSM étaient colligées au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès.

Sur cette période d'étude, la fréquence du cancer du sein chez la femme jeune (≤40 ans) a été estimée à 18% tout stade confondu de la maladie (Fig1).

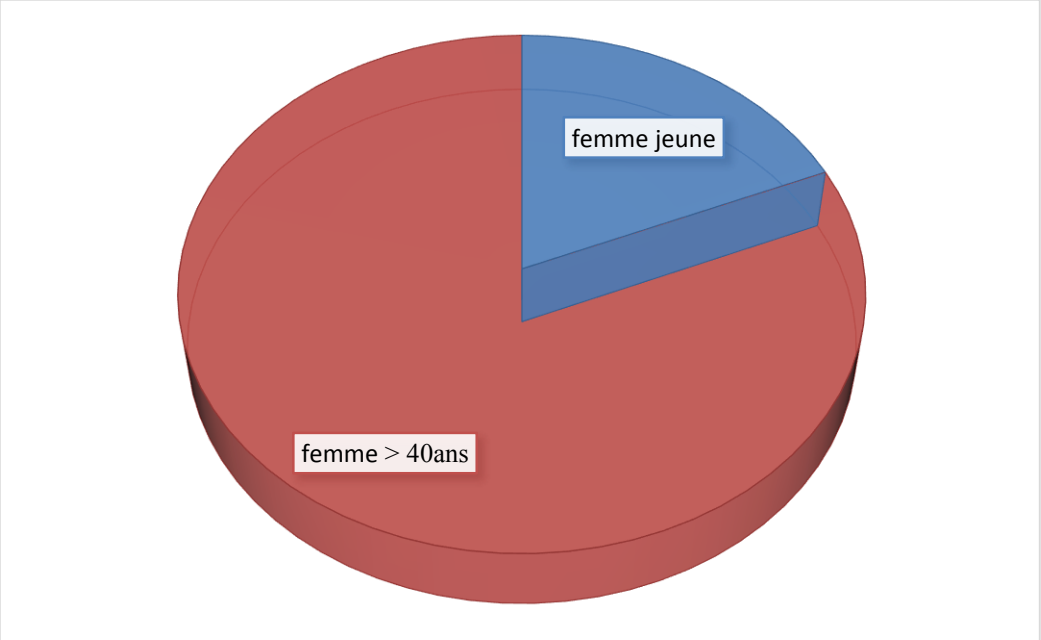


Figure 1 : La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune.

On a noté un âge moyen au moment du diagnostic de 36,24 ans (extrêmes : 23-40 ans) avec 68,57% des patientes étaient âgées entre 35 et 40 ans.

Les facteurs de risque (FDR) retrouvés chez nos patientes sont récapitulés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : les facteurs de risques retrouvés chez nos patientes.

FDR	Fréquence (%)
Ménarche précoce	10
Grossesse tardive	20
Nulligeste	28,5
Antécédents familiaux de cancer du sein	22,8

Nos patientes étaient en bon état général avec un PS≤1 dans 70% des cas. Le cancer du sein était d'emblée métastatique dans 80% des cas (Fig2). Les sites métastatiques étaient respectivement osseux, hépatiques, pleuropulmonaires et d'autres notamment cérébraux (Fig3).

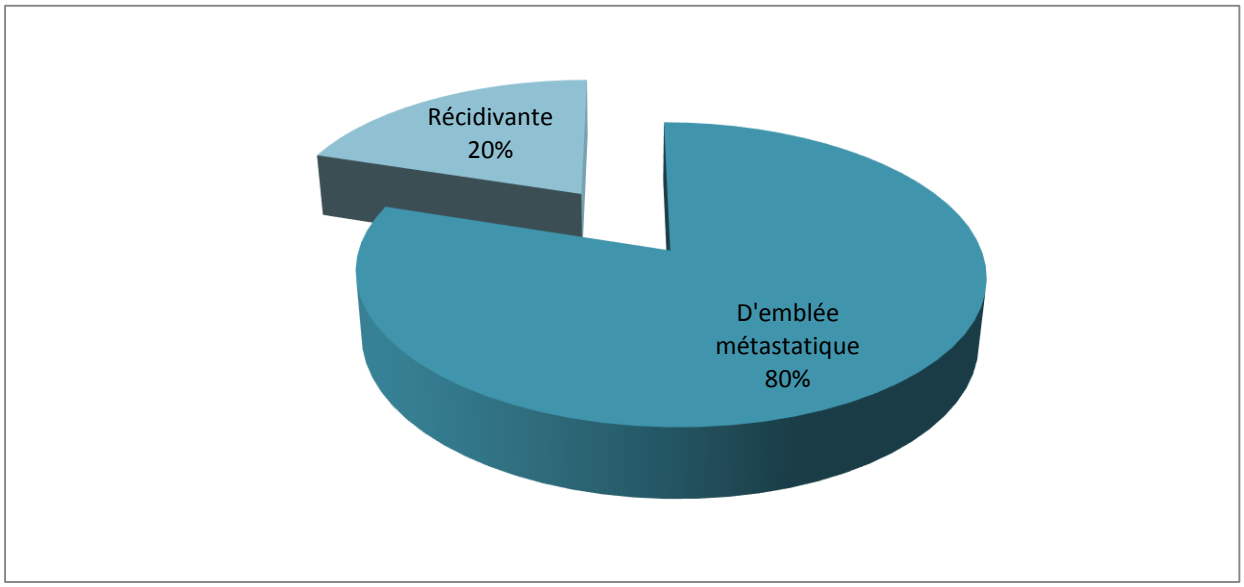


Figure 2 : Répartition des patientes selon le type de la maladie métastatique.

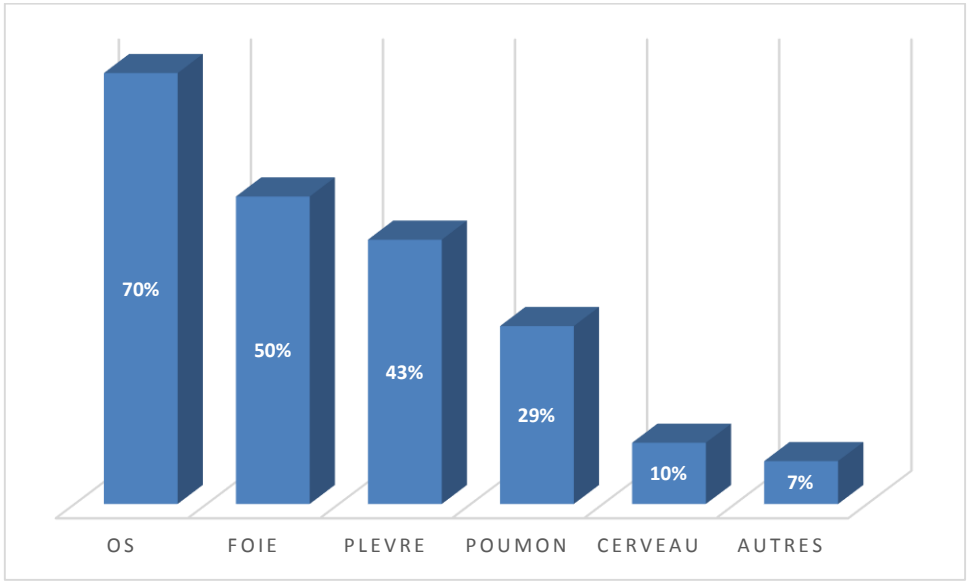


Figure 3 : Répartition des sites métastatiques chez nos patientes.

Le cancer du sein était bilatéral dans 10% des cas, classé cT4 dans 60% des cas avec un envahissement ganglionnaire (cN+) dans 50% des cas (Tableau 2).

Tableau 2 : La classification clinique cTN de nos patientes.

	Fréquence
T1	10%
T2	10%
T3	20%
T4a	14%
T4b	18%
T4c	20%
T4d	8%
N0	50%
N1	20%
N2	20%
N3	10%

B- Les données anatomo-pathologiques

L'étude anatomo-pathologique était réalisée sur des prélèvements de micro biopsie au trucut ou de biopsie exérèse de la tumeur mammaire dans 90% de cas. Pour la biopsie des sites métastatiques, elle a été réalisée sur des sites accessibles notamment hépatiques et pleuraux.

Les caractéristiques anatomo-pathologiques sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques du cancer du sein chez nos patientes.

		Fréquence (%)
Type histologique	CCI	70
	CLI	20
	Autre	10
Grade SBR	I	14
	II	26
	III	60
Statut RH	Positif :	40 (n=28)
	▪ RE+ RP-	9/28
	▪ RE- RP+	5/28
	▪ RE+ RP+	14/28
	Négatif	60 (n=42)
Surexpression de l' HER2	Négative	50
	Positive	30

C- Les paramètres biologiques perturbés :

Notre analyse qui a porté sur les paramètres biologiques perturbés a retrouvé que :

- L'anémie était diagnostiquée chez 37% des patients.
- La lymphopénie été retrouvée chez 34% des patients.
- Le ratio des PNN sur les lymphocytes initial était élevé (NLR $\geq$ 2,5) chez 36% des patientes.
- L'hypo albuminémie était diagnostiquée chez 14% des patientes.
- Un taux élevé de LDH été retrouvé chez 10% des patientes.
- L'hypercalcémie était diagnostiquée dans 15% des cas.
- Le marqueur tumoral sérique CA15-3 était élevé chez 50% des patientes.

D- Les différents traitements reçus, réponse et évolution :

- Le traitement reçu en 1ère ligne thérapeutique :

88,6% des patientes ont reçu une chimiothérapie en 1ère ligne et le régime prescrit comportait un schéma séquentiel programmé à base d'anthracyclines puis taxanes chez 60% de ces patientes versus 16% de prescription d'anthracyclines seules, 14% de prescription de taxanes seuls et 10% de prescription de capecitabine+ vinorelbine avec un nombre de cures moyen de 3,4.

Le trastuzumab qui est une thérapie anti HER2 était prescrit chez 70% des patientes à HER2 surexprimée. Les biphosphonates étaient prescrits chez 50% des patientes. L'hormonothérapie était reçue surtout en maintenance après réponse à la chimiothérapie chez 50% des patientes à RH positifs (n=14) et c'était à base de tamoxifène + castration chez 10/14 patientes.

- La tolérance du traitement :

La toxicité grade ¾ était rapportée chez 10% des patientes (n=7) et c'était essentiellement hématologique avec 4 cas de neutropénie fébrile nécessitant ainsi le recours aux facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) en prévention secondaire.

- La réponse thérapeutique :

Basé sur la réponse clinique et radiologique de nos patientes, on a noté 6 cas de progression, 28 cas de SD, 34 cas de RP et 2 cas de RC (figure 4). De ce fait, on a conclu à un taux de réponse objective de 51,50% avec un taux de contrôle de la maladie de 91,50%.

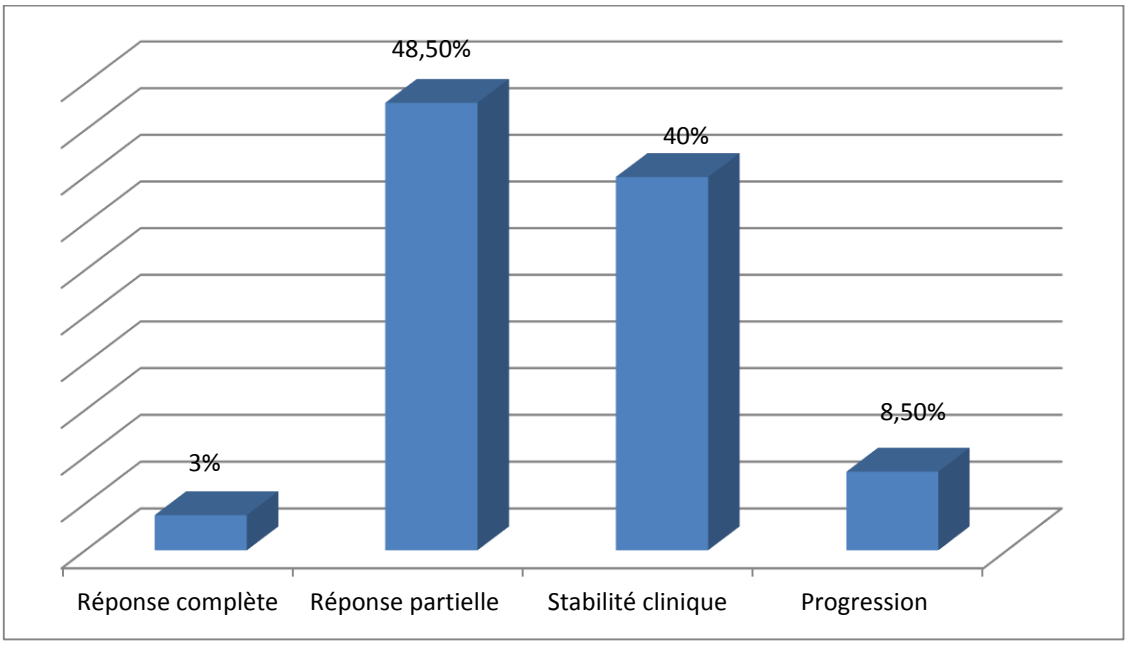


Figure 4 : La réponse thérapeutique chez nos patientes

- Les traitements locaux :
  - Sur le sein :
    - Mastectomie de propreté : 20% des patientes.
    - Radiothérapie palliative sur le sein : 2,8% des patientes.
  - Sur les métastases
    - Chirurgie des métastases : 4%
    - Radiothérapie cérébrale palliative: 10%
- Evolution :

Après un suivi médian de 19 mois [4-30], les médianes de SSP et SG de nos patientes étaient respectivement de 10 mois [4-30] et de 20 mois [4-43].

E- Les facteurs pronostiques :

❖ Analyse uni variée :

En analyse uni variée, aucun facteur n'a été statistiquement associé à la SSP. On a observé une tendance à une réduction de la SSP chez les patientes présentant un mauvais état général (14 vs 17 mois ; p=0,5), les patientes à statut RH négatif (10 vs 16 mois ; p=0,29), les patientes à maladie multi métastatique (12 vs 17 mois ; p=0,37), les patientes qui ont des métastases viscérales (10 vs 24 mois ; p=0,7), les patientes à maladie localement avancée CT4 (16 vs 24 mois ; p=0,32), les patientes à taux initial de CA15-3 et de LDH élevés (respectivement 12 vs 20 mois ; p=0,24 et 10 vs 16 mois ; p=0,5) et les patientes non répondeuses au traitement de 1ère ligne (12 vs 24 mois ; p=0,06).

Les facteurs pronostiques associés à une réduction de la SG étaient : la maladie multi métastatique (18 vs 30 mois ; p=0,04), le cancer du sein classé > cT2 (18 vs 42 mois ; p=0,05), le NLR initial élevé (15 vs 30 mois ; p=0,02), l'anémie et la lymphopénie (respectivement : 12 vs 28mois ; p=0,01 et 17 vs 30 mois ; p=0,04) ; Figures 5-6-7-8 et 9.

En outre en cas de maladie récidivante métastatique, en cas d'atteinte viscérale, en cas de statut RE négatif et en cas de mauvaise réponse au traitement de 1ère ligne : la survie globale était réduite mais sans significativité statistique.

Les associations des différents paramètres recueillis avec la SSP et la SG sont notées dans les tableaux 3 et 4.

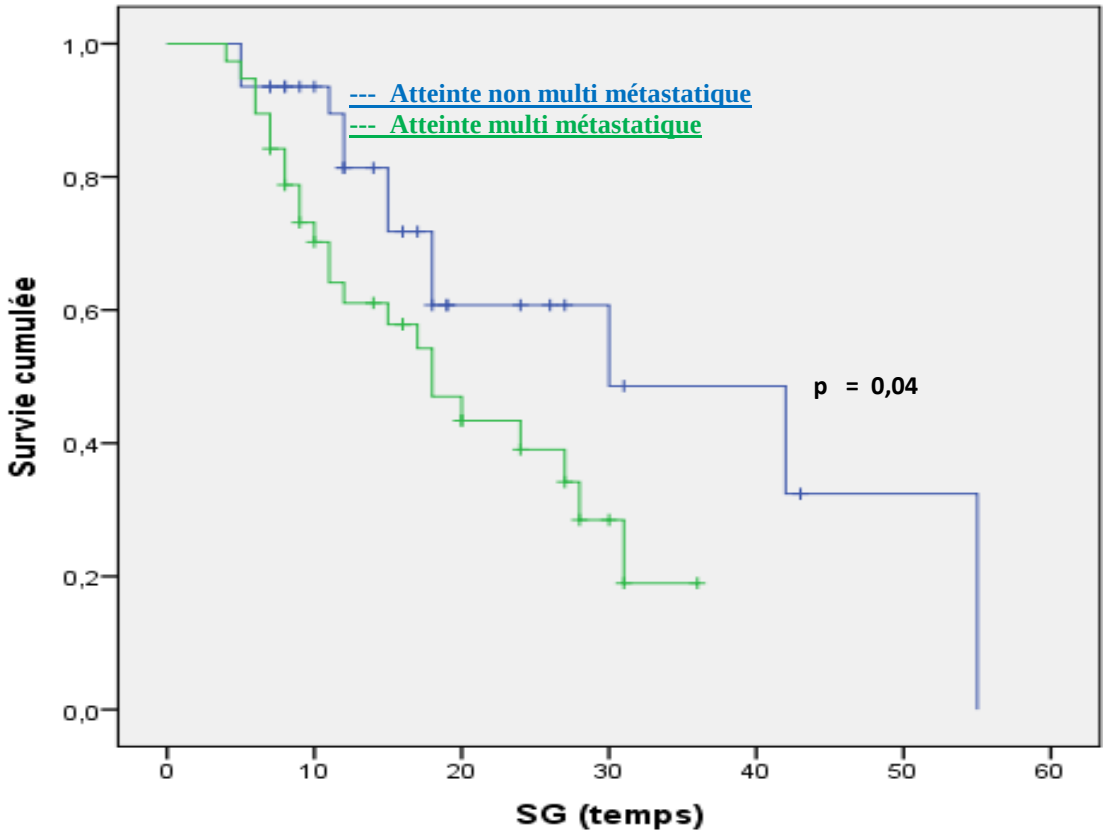


Figure 5 : SG des patientes en fonction de l'atteinte multi métastatique (analyse uni-variée)

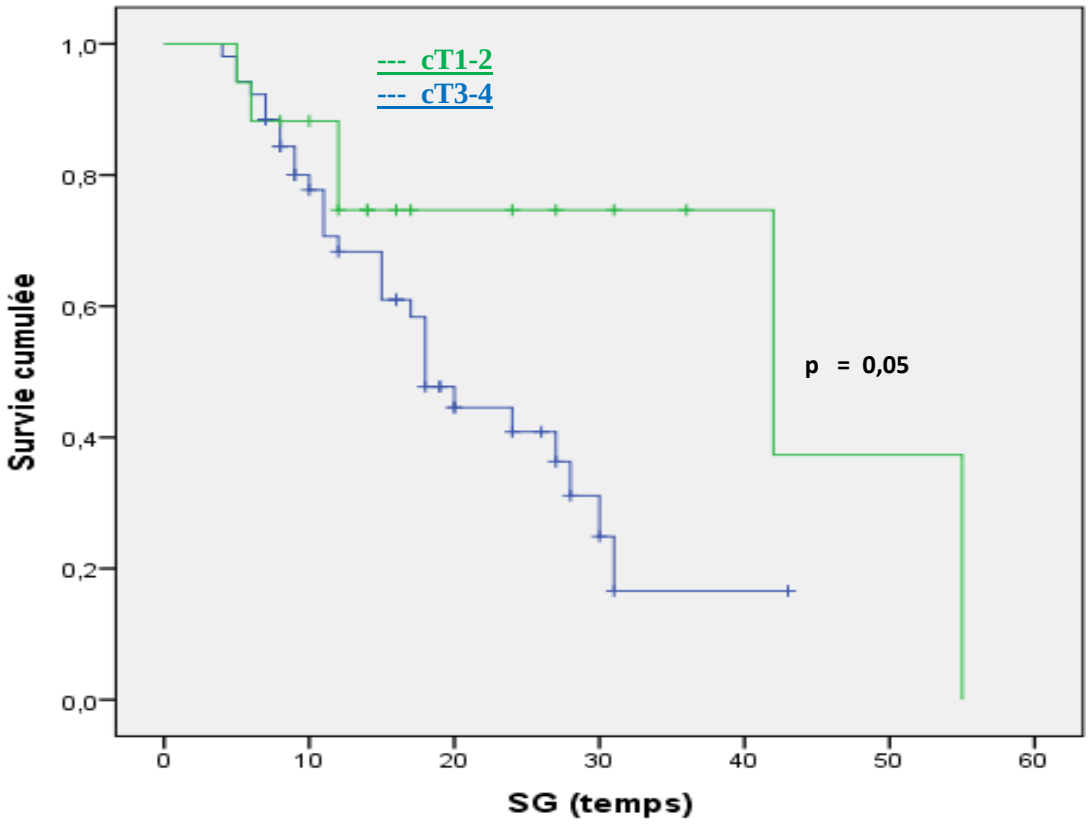


Figure 6 : SG des patientes en fonction de la classification cT (analyse uni-variée)

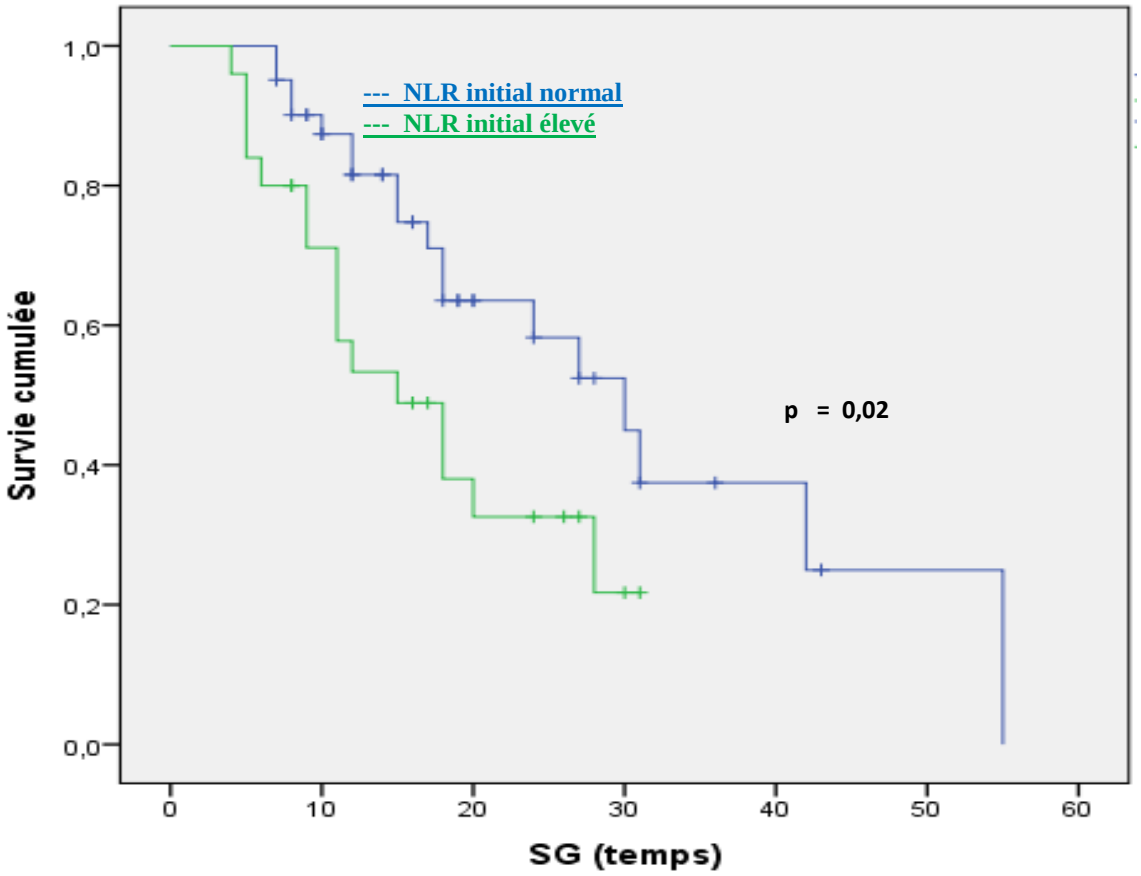


Figure 7 : SG des patientes en fonction du NLR initial (analyse uni-variée)

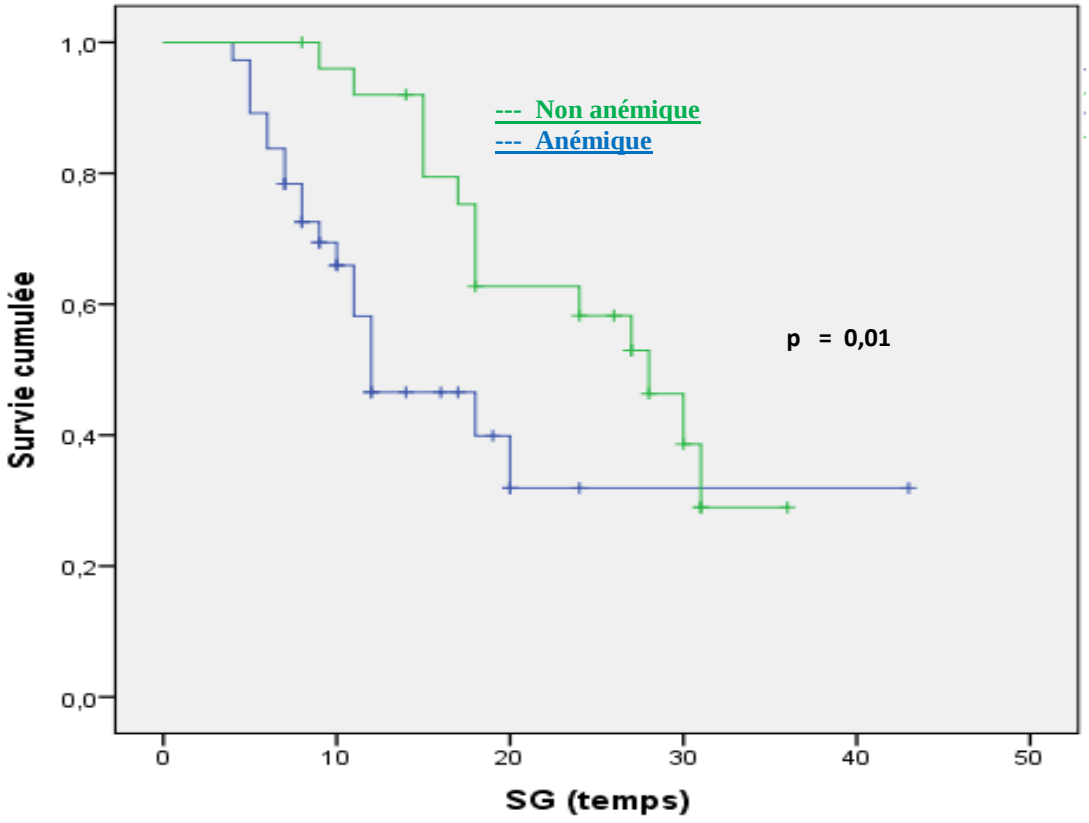


Figure 8 : SG des patientes en fonction de l'anémie (analyse uni-variée)

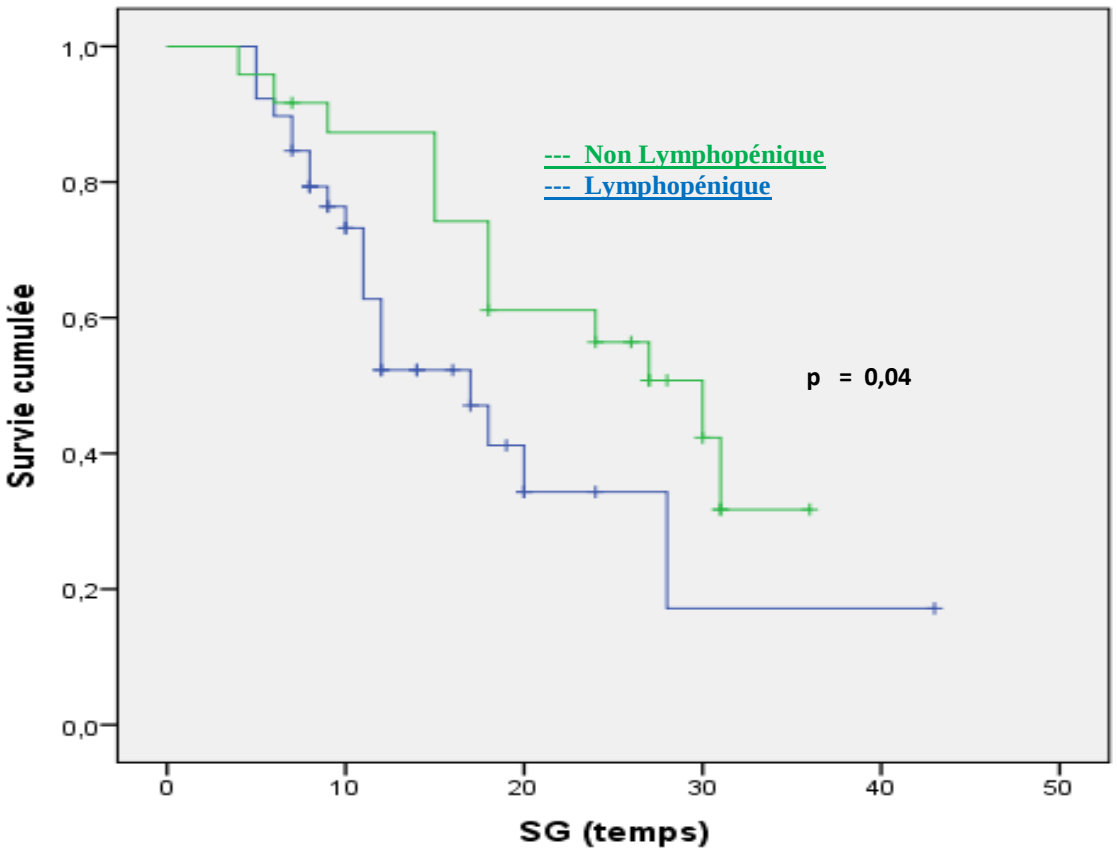


Figure 9 : SG des patientes en fonction de la lymphopénie (analyse uni-variée)

Tableau 4 : Facteurs pronostiques et survie sans progression.

	SSP en mois		p
PS	OMS ≤ 2 17m	OMS > 2 14m	0,50
Statut RH	Positif 16m	Négatif 10m	0,29
Atteinte multi métastatique	Non 17m	Oui 12m	0,37
Atteinte viscérale	Non 24m	Oui 10m	0,7
Cancer du sein T4	Non 24m	Oui 16m	0,32
Taux initial sérique CA15-3	Normal 20m	Elevé 12m	0,24
Taux initial sérique LDH	Normal 16m	Elevé 10m	0,50
Réponse à la 1ère ligne de traitement.	Oui 24m	Non 12m	0,06

Tableau 5 : Facteurs pronostiques et survie globale.

	SG en mois		p
Atteinte multi métastatique	Non 30m	Oui 18m	0,04
Cancer du sein cT1-2	Oui 42m	Non 18m	0,05
NLR initial élevé	Non 30m	Oui 15m	0,02
Anémie	Non 28m	Oui 12m	0,01
Lymphopénie	Non 30m	Oui 17m	0,04
Maladie récidivante	Non 24m	Oui 18m	0,20
Atteinte viscérale	Non 25m	Oui 20m	0,29
Statut RE	Positif 28m	Négatif 17m	0,14
Réponse à la 1ère ligne thérapeutique	Oui 30m	Non 18m	0,24

❖ **Analyse multi variée** :

- La survie sans progression :

Nous avons analysé l'association de la SSP avec les différents facteurs retenus en analyse uni variée : seuls le ratio initial NLR élevé et le taux sérique initial élevé du CA15-3 ont une valeur pronostique indépendante (Tableau 5).

Tableau 6 : Facteurs pronostiques à valeur pronostic indépendante

	HR	CI	p
NLR initial	2.32	1,25-8,42	p=0,02
Taux sérique initial du CA15-3	4.83	1,94-12,04	p<0,01

- La survie globale :

Aucun facteur étudié par modèle Cox n'avait de valeur pronostique indépendante.

IV- DISCUSSION

1. Discussion des critères épidémiologiques :

Le cancer du sein est un problème de santé majeur dans le monde. C'est une maladie de la femme ménopausée ; sa fréquence chez les femmes jeunes âgées de moins de 35 ans varie de 2 à 24% [2]. Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge inférieure à 40 ans et la fréquence du cancer du sein chez la femme jeune tout stade confondu de la maladie durant la période de notre étude était de 18 % proche des données de la littérature.

Le cancer du sein de la femme jeune survient à un âge moyen de 31 à 32 ans et la proportion de femmes atteintes avant l'âge de 30 ans est estimée à 1% [7]. L'âge le plus bas rapporté dans la littérature est de 14 ans [8]. Dans notre série, l'âge moyen été légèrement élevé de 36,24 ans avec 4,8% des patientes âgées de moins de 30 ans ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Les facteurs de risque seraient les mêmes que chez les femmes plus âgées. La plupart des études incriminent plus les facteurs génétiques et les événements de la vie génitale avec plus d'antécédents familiaux de cancer du sein, plus de cancers liés essentiellement à la mutation du gène BRCA1 et une fréquence plus élevée de ménarche précoce et de nulliparité [9-10]. Dans notre série, 16 patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein et 20 patientes étaient nullipares.

2. Discussion des critères clinico- anatomo pathologiques :

Le diagnostic, qu'il s'agisse de l'examen clinique ou de la mammographie, est plus difficile chez la femme jeune et est en rapport avec une densité mammaire plus importante, ce qui explique le retard diagnostique fréquent à cet âge. Dans notre série la maladie était d'emblée métastatique dans 80% des cas dépassant de loin les données de la littérature qui rapporte une fréquence allant jusqu'à 30% [11]. Ceci peut s'expliquer par la nette fréquence dans notre série de tumeurs volumineuses et localement avancées qui est une des caractéristique du cancer du sein chez la femme jeune rapportée dans la littérature[12-13]. Le taux d'atteinte ganglionnaire (N+) chez la femme jeune est situé à 50% dans la littérature et il n'est pas constamment supérieur à celui des femmes plus âgées [14-15]. Dans notre série, ce taux était de 50% concordant aux données de la littérature. Les métastases viscérales s'avèrent plus fréquentes chez la femme jeune de moins de 40ans [16] ce qui est concordant aux résultats de notre série.

Sur le plan histologique, le CCI est le type histologique le plus fréquent et Il est noté dans la plupart des séries une plus grande fréquence des formes indifférenciées de hauts grades (SBR II et III) dans le groupe des femmes jeunes [17]. Ceci reste concordant avec les résultats de notre série.

Sur le plan moléculaire, la plupart des études s'accordent à retrouver l'absence des RH chez les femmes jeunes de moins de 35 ans [18-19].Dans notre série l'expression des RH été moins fréquente (40% des cas). Le statut des RE est rapporté comme négatif chez les femmes jeunes. Cependant, Colleoni et al. [20] ont constaté chez les femmes de moins 35 ans, que 61,2 % des tumeurs exprimaient les RE. Néanmoins, Kothari et al. [21] ont retrouvé moins de cancers ayant des RE positifs chez les femmes jeunes de moins de 35 ans par rapport à celles de 35 à 65 ans. Dans notre série le taux d'expression des RE été moins important de l'ordre de 33%.

La surexpression de l'oncoprotéine HER2 dans notre série été notée à 30% posant ainsi l'indication du traitement par le trastuzumab qui a été reçu chez 70% des patientes à HER2 surexprimée. Ceci est similaire aux données de la littérature.

3. Discussion des résultats thérapeutiques et des facteurs pronostiques :

En situation adjuvante, la majorité des données de la littérature évoquent une nette augmentation du risque de rechute locorégionale tardive après traitement conservateur (tumorectomie+ radiothérapie) chez les femmes de moins de 35ans (environ 30%) par rapport aux femmes de plus de 35 ans (environ 3%) [22-23]. Ces chiffres n'ont cependant pas été confirmés par d'autres équipes [24]. Les facteurs habituellement reconnus comme étant prédictifs d'une rechute locale (taille tumorale, marges d'exérèse, composante in situ, envahissement ganglionnaire axillaire) s'appliquent aux femmes jeunes comme aux femmes plus âgées et doivent gouverner de la même manière les indications de la mastectomie. Dans notre étude, 20% des patientes présentaient une rechute métastatique après un traitement bien codifié.

La prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune devrait être adaptée à ses problèmes spécifiques y compris ceux liés à la fertilité, la génétique et les préoccupations psychosociales qui méritent souvent une approche différente par rapport aux femmes âgées et ménopausées. Ainsi, on a mis en place les 1ères recommandations nommées : « First international consensus guidelines for breast cancer in young women » (BCY1) par l'association européenne d'oncologie tout en définissant une limite d'âge de 40ans au moment du diagnostic [25].

Ces guidelines concluent au fait que l'âge à lui seul n'est pas une raison de prescription de traitement intensif chez ces jeunes patientes en situation adjuvante et métastatique. Ainsi, la prise en charge thérapeutique du CSM ne diffèrent pas entre

femme jeune et âgée ayant les mêmes caractéristiques de la maladie ; la chimiothérapie est le traitement de choix devant une maladie plutôt agressive. Ceci est concordant aux résultats de notre série qui notait une prescription de la chimiothérapie en 1ère ligne thérapeutique dans 88,6% des cas vu la fréquence des métastases viscérales chez nos patientes à maladie d'emblée métastatique dans 80% des cas avec des tumeurs T4 dans 60% des cas et un PS≤1 dans 70% des cas.

L'hormonothérapie reste fréquemment prescrite comme traitement de maintenance après réponse et bénéfice maximale de la chimiothérapie. Dans notre série, l'hormonothérapie était également surtout prescrite en maintenance et ce chez 50% des patientes à RH+.

Les soins de support chez la femme jeune devraient être les mêmes chez la femme jeune et âgée [26]. Néanmoins, les femmes jeunes sont exposées à des problèmes spécifiques d'ordre psychosocial et sexuel exigeant ainsi une prise en charge multidisciplinaire incluant les infirmières, les oncologues, les gynécologues, les experts de fécondité et autres. Aussi, la préservation de la fertilité (prélèvement du tissu ovarien ou conservation des ovocytes) doit être proposée systématiquement selon les recommandations de Saint Gallen.

Le pronostic des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes a été longtemps un sujet de controverse [27-28]. Selon Chung et al. [29], la survie sans récidive apparaissait significativement plus faible a` cinq ans chez les femmes de moins de 40 ans par rapport aux autres tranches d'âge (60,8 % versus 73,2 % pour la tranche d'âge de 41 à 50 ans). Pour Lee et al. [30], la survie des femmes de moins de 30 ans est inférieure de 10 à 20 % à la survie des femmes de plus de 30 ans. Cependant, l'analyse des plus grandes séries ne montrait pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récidive entre les femmes jeunes âgées de moins de 30 ou de 40 ans par rapport aux femmes plus

âgées [31-32]. Cependant, l'âge inférieur à 35 ans était un facteur pronostique péjoratif indépendant selon plusieurs auteurs [33-34].

Dans notre série, nous avons révélé deux facteurs pronostiques affectant la SSP de nos patientes avec une valeur pronostique indépendante qui sont des paramètres biologiques ; le taux sérique initial du CA15-3 et le NLR initial. Ce résultat montre l'intérêt de mener des études à la recherche des facteurs pronostiques chez ces jeunes patientes à profil biologique différent de celles plus âgées.

4. Tests génétiques et dépistage :

Le conseil et les tests génétiques permettent l'identification des femmes qui sont à risque considérablement augmenté du cancer du sein primaire et de l'ovaire; en outre, il a des répercussions sur les risques de cancer de leurs parents. Ainsi, le conseil et le dépistage génétique doivent être proposés aux jeunes patients en reconnaissant que 10 à 15% des patients sélectionnés ou diagnostiqués à un âge inférieur à35 ans abritaient une mutation BRCA1 ou BRCA 2 [35].
En outre, les jeunes femmes atteintes du cancer du sein sont également à risque d'avoir des syndromes de cancer génétique plus rares y compris une mutation germinale de p53 (Syndrome LieFraumeni) ou une mutation de PTEN (syndrome de Cowden) [36-37].

La consultation d'oncogénétique est impérative, permet d'une part d'évaluer la probabilité de l'existence d'une prédisposition héréditaire que les tests génétiques peuvent permettre d'objectiver, et d'autre part d'évaluer les risques de cancer et d'y adapter la prise en charge. (Annexe D)

V- CONCLUSION :

L'incidence du cancer du sein chez les patientes jeunes marocaines est élevée. Dans notre contexte, il se distingue par un retard diagnostique expliquant le stade avancé au moment du diagnostic. Les caractéristiques biologiques sont souvent plus agressives, notamment le grade histologique élevé et l'absence des récepteurs hormonaux. Une amélioration du pronostic pourrait être faite par la mise en place d'un programme de dépistage chez les femmes avant 40 ans avec un facteur de risque de cancer du sein et par une prise en charge thérapeutique adaptée aux différents facteurs pronostiques.

VI- RÉFÉRENCES:

[1]: *Greenlee* RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33

[2]: Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in rela- tion to age. Cancer 1996; 78:1838-43.

[3]: Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. JAMA 2013;309(8):800e5.

[4]: Espié M, Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. Pathol Biol 2003 ; 51 : 391-2.

[5] : Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al.*(2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 28:2784-2795.*

[6]: Beslija « Consensus in metastatic breast cancer » Annals of oncology 2007.

[7] : Winchester DP. Breast cancer in young women. Surg Clin North Am 1996;76:279-87.

[8]: Jayasinghe Y, Simmons PS. Occurrence of two rare malignant neoplasms (breast and ovarian) in an adolescent female. J Pediatr Adolesc Gynecol 2009;22(5):e99-103 [Epub 2009 Jun 2].

[9]: Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast 2004;13:297-306.

[10]: *Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, Payne S, Miller I, Ah-See A, et al. Breast cancer in women aged 35 years and under: prognosis and survival. J R Coll Surg Edinb 2002;47:693-9.*

[11]: *Albain KS, Green S, Leblanc M. Breast cancer outcome and predictors of outcome are there age differential? J Natl Cancer Inst Monogr 1994;16:35-42.*

[12] : *Escoute M, Aimard L, Felix-Faure C, Eisinger F, Serin D. Cancer du sein chez la femme de moins de 36 ans. In: Cuisenier J, Chaplain G, eds. Pathologie du sein de la femme jeune, xvie Journées nationales de la Société franc¸ aise de sénologie et de pathologie mammaire. Dijon; 1994, p. 91-113.*

[13] *Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast 2004;13:297-306.*

[14] : *Bakkali H et al. Le cancer du sein chez la femme jeune de 30 ans et moins. Cancer Radiother 2003 ; 7 :153-9.*

[15]. *Foxcroft LM and al. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast 2004; 13:297-306.*

[16]. *Lord S, Marinovich M, Patterson J, Wilcken N, Kiely B, Gebski V, et al. Incidence of metastatic breast cancer in an Australian population-based cohort of women with non-metastatic breast cancer at diagnosis. MJA. 2012;196(11):688-92.*

[17] : *Sidoni A et al. Breast cancer in young women, clinico pathological features and biological specificity. Breast 2003; 12:247-50.*

[18] *Espié M, Cottu PH. Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions. Pathol Biol 2003;51:391-2.*

[19] *Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bordian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. J Am Coll Surg 2000;190:523-9.*

[20] *Colleoni M, Rotmenz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 2002;13:273-9.*

[21] *Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K, Hamed H, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. Cancer 2002;94: 606-14.*

[22] *Fourquet A, Campana F, Zafrani B. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:719-25.*

[23] *Vilcoq JR, Calle R, Stacey P, Ghossein NA. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:1327-32.*

[24] *Winchester DP. Breast cancer in young women. Surg Clin North Am 1996;76:279-87.*

[25] *Ann H. Partridge et al. First international consensus guidlines for BC in young women. The Breast 23 (2014) 209-220 Elsevier.*

[26] *Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(7):961e5.*

[27] *McCormick B. Selection criteria for breast conservation. The impact of young and old age and collagen vascular disease. Cancer 1994;74(Suppl.):430-5.*

[28] *Gloeckler Ries L, Pollack ES, Young JL. Cancer patient survival: surveillance, epidemiology, and end results program, 1973-79. J Natl Cancer Inst 1983;70:693-707.*

[29] *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.*

[30] *Lee CG, McCormick B, Mazumdar M. Infiltrating breast carcinoma in patients aged 30 years and younger: long-term outcome for life, relapse, and second primary tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:969–75.*

[31] *Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast 2004;13:297–306.*

[32] *Khanfir A, Frikha M, Kallel F, Meziou M, Trabelsi K, Boudawara T, et al. Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. Cancer Radiother 2006;10:565–71.*

[33] *Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? J Surg Res 2003;113:109–13.*

[34] *Matthews RH, Mc Neese MD, Montague ED, Oswald MJ. Prognostic complica- tions of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradia- tion or with mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:659–63.*

[35] *Golshan M, Miron A, Nixon AJ, Garber JE, Cash EP, Iglehart JD, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. Am J Surg 2006;192(1):58e62*

[36] *McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A, Ginsburg OM, Demsky R, Narod SA, et al.Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? Fam Cancer 2012;11(4):607e13.*

[37] *Mester JL, Moore RA, Eng C. PTEN germline mutations in patients initially tested for other hereditary cancer syndromes: would use of risk assessment tools reduce genetic testing? Oncologist 2013;18(10):1083e90.*

VII- LES ANNEXES :

ANNEXE A :

Classification TNM du cancer du sein = 7ème édition 2010

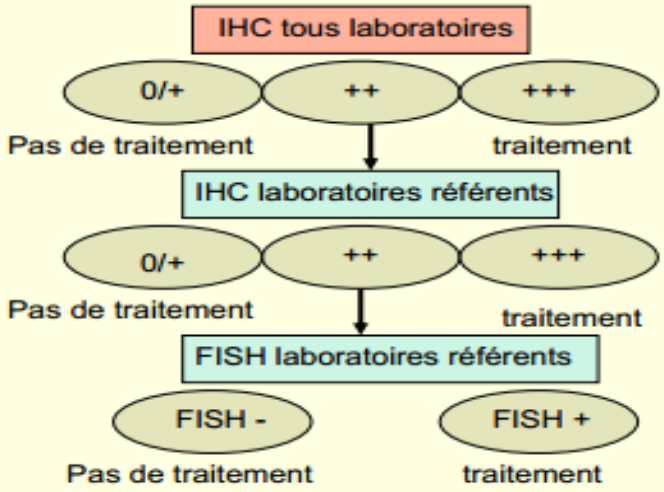
Primary tumour (T)[a,b,c,d]	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma *in situ*
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma *in situ*
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma *in situ*
Tis (Paget's)	Paget's disease (Paget disease) of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma *in situ* (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorised based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted.
T1	Tumour ≤20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumour ≤1 mm in greatest dimension
T1a	Tumour >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension
T1b	Tumour >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension
T1c	Tumour >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension
T2	Tumour >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension
T3	Tumour >50 mm in greatest dimension
T4	Tumour of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules)[e]
T4a	Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
T4b	Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or oedema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma[f]
Regional lymph nodes (N)	
Clinical (cN)[g, h, i, j, k]	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed)
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected[k] ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
N2a	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastases only in clinically detected[k] ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
N3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected[k] ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
N3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
Distant metastasis (M)	
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumour cells in circulating blood, bone marrow or other non-regional nodal tissue that are not >0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven >0.2 mm

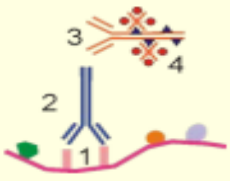
ANNEXE B :

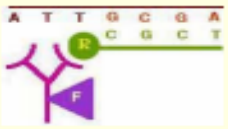
Etude du statut HER2

Mise en évidence du statut HER2

- **Immunohistochimie (IHC)** : surexpression de HER2, cotée de 0 à 3+
- **FISH** : amplification du gène HER2, seuil de positivité : 5/6 copies





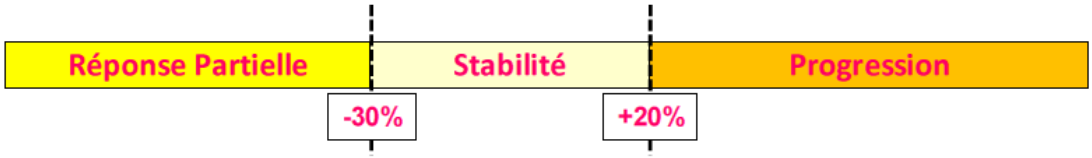


ANNEXE C :

Les critères de réponse RECIST V1.1

1- Lésion cible mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	▪ Disparition de toutes les lésions cibles ▪ Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	**Diminution ≥ 30%** de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), *en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres*
Progression	**Augmentation ≥ 20%** de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) **avec une différence absolue ≥ 5mm,** *en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement*
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, *en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement*



2- Lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	▪ Disparition de toutes les lésions non cibles, et ▪ Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, et ▪ Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète **Non Progression**	▪ Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles et/ou ▪ Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	▪ Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)…)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE D :

Tests génétiques et dépistage :

Genetic counseling and testing.

Guideline statement	LoE
6. Every young woman (under 35e40) with breast cancer should be offered genetic counseling before starting the treatment and in follow-up, if not done initially.	Expert opinion
7. Genetic testing should be conducted only following genetic counseling with a genetic counselor (or other trained health professional) who explains the implications of the results of the genetic testing. The patient must be made aware that the presence of a predisposing mutation may have an impact on patient management, follow-up and decision making, as well as for family members.	Expert opinion

First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1)