

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998



THESE N° 156/1



**FACTEURS DE PRONOSTIC DU
CANCER DU SEIN DE LA FEMME JEUNE**

Etude rétrospective sur 72 cas

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 1998

PAR

Corinne SARDA

née le 19 novembre 1969 à Castelnaudary (Aude)

EXAMINATEURS DE LE THESE

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU

Présidente

Monsieur le Professeur BUGAT

Juge

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Juge

Monsieur le Docteur AUBARD

Juge

Monsieur le Docteur GENET

Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE

.../...

NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Patrick

A mes parents

A ma soeur Sophie

A ma famille

A ma belle famille

A tous mes amis

A NOTRE PRESIDENTE DE THESE

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU

Professeur des Universités d'Oncologie Médicale

Chef de service

Vous nous avez confié le sujet de ce travail et fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Pour votre bienveillance à notre égard, pour la grande richesse de votre enseignement, pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée veuillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et notre très profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le professeur BUGAT

Professeur de Universités d'Oncologie Médicale

*Vous nous faites le très grand honneur de juger notre travail.
Nous avons pu bénéficier de votre expérience et de votre enseignement.
Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.*

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Chef de service

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de juger notre thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.*

Monsieur le Docteur AUBARD

Gynécologue

Praticien hospitalier

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Soyez assuré de notre profond respect.

A NOTRE MEMBRE INVITE

Monsieur le Docteur GENET

Chef de Clinique - Assistant

C'est grâce à tes connaissances statistiques et à ta disponibilité que nous avons pu mener à bien ce travail.

Sois assuré de notre profonde reconnaissance.

**A CEUX QUI M'ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE
TRAVAIL, ET NOTAMMENT TOUS MES REMERCIEMENTS A:**

**Véronique FERMEAUX
Praticien Hospitalier
Service d'Anatomo-pathologie**

Pour avoir assuré la relecture des coupes histologiques et nous avoir enseigné les bases anatomo-pathologiques de la cancérologie mammaire.

Jean-François BERDAH, pour ton soutien moral.

Véronique AUBARD, pour ton aide précieuse et ta disponibilité.

PLAN

- INTRODUCTION

- EPIDEMIOLOGIE

- RAPPELS

- CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES EPITHELIALES

- ETUDE PERSONNELLE

- DESCRIPTION DE LA SERIE

- RESULTATS

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

- TABLE DES MATIERES

- SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

Le cancer du sein est un cancer fréquent d'évolution excessivement variable. Certaines patientes vont évoluer favorablement alors que d'autres vont développer des récurrences loco-régionales et des métastases. La prédiction de l'évolution de la maladie repose sur l'étude des facteurs de pronostic qui permettent de définir des groupes à bas risque ou à haut risque.

On a longtemps considéré le cancer du sein de la femme âgée de meilleur pronostic que celui de la femme jeune. Ainsi cette dernière était de principe considérée comme à haut risque d'évolutivité. Mais de récentes études rapportent des survies similaires à celles des femmes plus âgées remettant en cause bien des idées reçues et des conduites thérapeutiques.

L'attitude à adopter vis à vis des femmes jeunes est donc difficile à déterminer et l'âge de survenue d'un cancer du sein reste toujours un facteur de pronostic très controversé. Le débat est en partie inhérent à la rareté de la situation et à la charge émotionnelle qui s'y associe.

C'est la raison pour laquelle il nous a semblé intéressant de déterminer les facteurs de pronostic d'une population de jeunes patientes de moins de 35 ans traitées au CHU de Limoges, de les comparer à ceux d'une population plus âgée et de les confronter aux données bibliographiques.

EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du sein chez la femme constitue un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux.

En France, il représente globalement 30% des cancers féminins avec d'importantes variations selon les tranches d'âge (50 % avant 50 ans et moins de 20 % après 75 ans).

Le taux d'incidence standardisé monde (standardisé sur la population mondiale) est de 65,5 pour 100 000 femmes. Schématiquement 25 000 nouveaux cas sont rapportés chaque année et une française sur 15 est ou sera confrontée à un cancer mammaire durant sa vie (135).

Depuis les années 50, une augmentation de l'incidence de 2% par an est mondialement constatée. Elle porte essentiellement sur les cancers survenant après la ménopause et est attribuée aux campagnes de dépistage et à l'amélioration de la qualité des registres départementaux.

L'incidence varie selon les pays: très fréquent aux Etats-Unis, au Canada et en Europe du Nord, le cancer du sein est rare au Japon.

L'incidence du cancer du sein augmente de façon constante avec l'âge. Dans la tranche 25-34 ans on rapporte 8 cas pour 100000 et pour les tranches 55-64 et 75-84 ans respectivement environ 140 et 220 cas (136).

60 % des cancers du sein surviennent entre 45 et 75ans et 5 à 10 % avant l'âge de 40 ans (19,113,171).

Le cancer du sein constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

En France, le nombre de décès par cancer du sein est d'environ 10 000 par an ce qui correspond à un taux brut de 33,7 pour 100 000 femmes. Il représente 13 % de la mortalité par cancer dans la population féminine de plus de 85 ans, 24 % de la tranche 55-84 ans et 18 % des décès par cancer des femmes adultes de moins de 35 ans (125).

En France, Rezvani a observé sur une période de 20 ans à partir de 1965, une augmentation de la mortalité par cancer du sein de 0,5 % par an, essentiellement au dépend de la population ménopausée (125). En Europe du Nord et aux Etats-Unis, il semble que la mortalité par cancer du sein tende à diminuer. Ceci pourrait être lié à l'amélioration des thérapeutiques et à l'efficacité des traitements complémentaires ainsi qu'au diagnostic et au dépistage précoces (18,173). L'enquête permanente de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer tendrait à confirmer cette évolution positive (51).

RAPPELS

Compte tenu de l'importance de l'étude anatomo-pathologique de notre travail, il nous a semblé nécessaire d'effectuer un cours rappel de la structure de la glande mammaire tant au niveau macroscopique que microscopique, mais également du développement du parenchyme mammaire, de son hormonodépendance et de la cancérogenèse. Enfin nous définirons précisément les différents types histologiques des tumeurs mammaires épithéliales.

1 - STRUCTURE DE LA GLANDE MAMMAIRE

1 - 1 STRUCTURE MACROSCOPIQUE

La glande mammaire est composée en proportion variable de tissu glandulaire intriqué dans du tissu adipeux et conjonctif.

La segmentation du sein se fait en 15 à 20 lobes. Chacun est drainé par un canal galactophore de 1^{er} ordre résultant de la confluence de plusieurs canaux galactophores de 2^{ème} ordre qui se divisent en canaux de plus petits calibres drainant eux même les lobules(38). Un lobe contient environ 50 à 100 lobules. C'est une unité anatomique.

L'unité fonctionnelle du sein est l'unité terminale ductulo-lobulaire constituée d'un lobule sécrétoire et d'un canalicule extra lobulaire excréteur (43). C'est au niveau de cette unité que prennent naissance les carcinomes.

Cette constitution même du sein fait que les éléments glandulaires prédominent à la périphérie, tandis que les éléments excréteurs et le tissu conjonctif prédominent à la partie centrale de la glande. Le tissu glandulaire lui même n'est pas réparti de façon homogène dans les quatre quadrants : il est plus dense dans le quadrant supéro-externe et le prolongement axillaire, d'où peut-être la plus grande fréquence des affections malignes dans cette région.

Bien que les lobes soient séparés par des cloisons fibreuses, il n'est pas possible d'individualiser anatomiquement un lobe mammaire et de réaliser une chirurgie segmentaire lobaire. On ne divise donc la glande mammaire en quadrants que pour des raisons topographiques (25).

1 - 2 STRUCTURE MICROSCOPIQUE

Les galactophores sont tapissés d'une double couche cellulaire, l'une interne de cellules épithéliales cylindriques, l'autre externe de cellules myoépithéliales. Ils sont entourés d'une couronne de tissu élastique. Ce tissu disparaît au niveau du lobule, où les acini se disposent dans un tissu palléal lâche ponctué de quelques lymphocytes et mastocytes (43).

2 - DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE

- HORMONODEPENDANCE

Le développement du sein est très lent et ne s'achève qu'à la première lactation. Il s'effectue globalement en 3 étapes (14):

- l'étape prénatale: Le développement de la mamelle débute très tôt au cours de la 8^{ème} semaine par un épaissement linéaire de l'ectoderme pour former la crête mammaire ou ligne lactéale. Le long de cette crête apparaissent par paires symétriques des épaisissements ou bourgeons mammaires primitifs. Chez l'être humain la crête disparaît à 6 semaines et seuls subsistent les deux bourgeons pectoraux. Au 5^{ème} mois, le bourgeon émet 15 à 20 prolongements cylindriques pleins dans le mésoderme sous-jacent. Ces derniers se ramifient, se dilatent à leur extrémité et se creusent vers le 7^{ème}-8^{ème} mois d'une lumière formant les futurs canaux galactophores. A la naissance, la glande est donc réduite à un court système de tubules. Jusqu'à la puberté, les modifications morphologiques et histologiques sont modestes et ne consistent qu'en une accentuation de la ramification des canaux galactophores et une tendance à la lobulisation par développement du tissu conjonctif.

- l'étape pubertaire: Le développement concerne essentiellement les canaux et assez peu le tissu alvéolaire sécréteur. Mais l'augmentation du volume mammaire est avant tout due à une augmentation du tissu adipeux.

- l'étape de gestation et lactation: Dès le début de la grossesse, le sein présente des modifications importantes. L'extension des canaux galactophores se produit pendant les 6 premiers mois . La différenciation des acini glandulaires ne se fait qu'au cours des 3 derniers mois. C'est à l'issue de l'accouchement que le développement du sein est maximal.

Puis à partir de 35-40 ans les lobules deviennent irréguliers. Au delà, débute l'involution tissulaire avec aplatissement des structures épithéliales, dilatation kystique des canaux puis sclérose et augmentation de la vascularisation du conjonctif palléal et de la perméabilité capillaire(61).

La croissance du tissu mammaire est sous la dépendance d'hormones mais également de facteurs de croissance:

* Au niveau hormonal, les stéroïdes ovariens et la prolactine jouent un rôle déterminant.

Les oestrogènes n'ont qu'un rôle direct modeste sur la croissance des cellules épithéliales. Ils ont, en revanche, un rôle essentiel pour la croissance des cellules mammaires tumorales. Leur mécanisme d'action n'est pas très bien connu. Ils agiraient sur l'ensemble du tissu mammaire plutôt que strictement sur les cellules épithéliales(147). Il semble que leurs récepteurs soient localisés essentiellement au niveau des cellules épithéliales des canaux et des alvéoles (137). Il est vraisemblable que les oestrogènes modifient en partie la structure de la matrice extra-cellulaire.

La progestérone accélère la multiplication des cellules épithéliales mammaires vraisemblablement par une action directe (77).

La prolactine contrôle la sécrétion d'un effecteur dont la nature reste inconnue. Mais elle reste un facteur mammogène essentiel.

* La glande mammaire synthétise, comme la plupart des organes, une partie importante des facteurs de croissance dont elle a besoin. Certains exercent un contrôle positif et d'autres un contrôle négatif. Ils agissent soit par voie autocrine soit par voie paracrine. Pour simplifier, on retiendra que:

Le $TGF\alpha$ (par l'intermédiaire du récepteur de l'EGF), sous l'influence des oestrogènes, et le MDGF-1 (Mammary Derived Growth Factor 1) sont sécrétés par la cellule épithéliale et la stimulent. Il en est de même pour le MFDMGF sécrété par le fibroblaste, la somatomédine IGF-1 produite par les cellules myoépithéliales et la prostaglandine PGE2 fabriquée par l'adipocyte sous l'influence de l'hormone de croissance(138, 101).

Le MDGFI (Mammary Derived Growth Factor Inhibitor) et le $TGF-\beta$ contrôlent négativement la multiplication des cellules épithéliales (77, 82, 123).

Enfin le contrôle de la croissance mammaire s'effectue également par la modulation de la réceptivité des cellules épithéliales à ces stimulateurs. Ainsi Houbedine a

montré qu'outre le fait d'induire la sécrétion de TGF α par les cellules épithéliales, les oestrogènes augmentent aussi le nombre de récepteurs au MDGF-1.

Au sein de la glande mammaire, il existe donc une relation étroite et complexe entre le tissu épithélial et la matrice extracellulaire. La destruction de cette matrice est contrôlée par des protéases (stromelysine 3 ...) (174) et des anti-protéases (maspine...)(13). Dans les tumeurs mammaires et en particulier lors des métastases, l'équilibre protéases-anti-protéases est rompu. De plus les cellules épithéliales acquièrent la possibilité anormale de dégrader la matrice extracellulaire(37).

3 - CARCINOGENESE

Avant l'émergence clinique du cancer, il se déroule plusieurs étapes et se produit plusieurs mutations. On distingue:

- une phase d'initiation qui correspond à la période d'exposition au carcinogène chimique, physique ou viral.
- une phase de promotion du clone transformé.

- et une phase de progression où ce clone devient indépendant vis à vis des facteurs de régulation physiologiques et acquiert des propriétés d'invasion.

Concernant le cancer du sein, on ignore tout de la phase d'initiation, en particulier des carcinogènes, et l'on commence à peine à cerner certaines altérations géniques.

Le cancer du sein est une maladie génétique somatique: la transformation d'une cellule épithéliale mammaire en une population de cellules tumorales passe par une accumulation d'altérations dans le fonctionnement de gènes cellulaires normaux. On distingue deux familles de gènes d'activité contraire:

- les oncogènes: ce sont des gènes dominants (un seul allèle muté suffit pour transformer une cellule), favorisant la prolifération cellulaire. Dans les tumeurs malignes ils sont activés. Les trois principaux impliqués sont :

* le gène *ERB-B2* qui code pour une protéine membranaire ayant beaucoup d'homologie avec le récepteur de l'EGF. On pense que la protéine *ERB-B2* est un récepteur à un facteur de croissance des cellules épithéliales mammaires. Ce gène est amplifié dans 10 à 46 % des cas. Des études ont montré que cette amplification était corrélée à des paramètres histologiques et biologiques d'agressivité, tels un grade histologique élevé et l'absence de récepteur à l'estradiol. En revanche elle semble indépendante de l'envahissement ganglionnaire. Enfin elle n'est pratiquement jamais observé en cas de forme lobulaire (in situ ou invasive), et est plus fréquente dans les canalaire in situ (45 %)

et plus particulièrement dans les comédocarcinomes (32). Toutes ces observations plaident en faveur du rôle de ce gène dans la carcinogenèse.

* Le gène MYC: sa fonction précise n'est pas bien connue. On sait cependant qu'il code pour un facteur de transcription nucléaire. Son amplification est observée dans près de 20 % des cas et semble plus fréquente en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire ou de tumeur de grade histologique élevé.

* Le gène CCND1: Situé en 11q13, il code pour une protéine de la famille des cyclines (cycline D1) qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire. Il est amplifié dans 15 % des cas et plus fréquemment lorsque la tumeur exprime des récepteurs à l'estradiol.

- les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs: ce sont des gènes récessifs (les 2 allèles doivent être mutés pour transformer une cellule) qui ont un rôle inhibiteur de la prolifération cellulaire. Dans les tumeurs malignes ils sont inactivés. Les plus fréquents sont:

* Le gène P53: Situé en 17q13, il code pour une protéine nucléaire qui joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire, dans la réparation et la synthèse de l'ADN, dans la différenciation cellulaire et dans l'apoptose. L'inactivation de cette protéine peut augmenter le pool de cellules en phase de prolifération et la probabilité de leur transformation maligne, par inhibition du processus de mort cellulaire programmée. Il est à noter que ce gène est muté dans environ 50 % des cancers humains. Il est impliqué, dans plus de 50 % des cas, dans le syndrome héréditaire de LI - FRAUMENI associant chez

plusieurs membres d'une même famille des sarcomes des parties molles, des tumeurs malignes du système nerveux, des leucémies aiguës et des cancers du sein.

La plupart des mutations de p53 sont des mutations missens (83 %). Dans le cancer du sein, il s'agit en majorité de transitions G-A. La demi-vie de p53 est brève ce qui la rend indétectable dans les tissu normaux par immunohistochimie. La mutation entraîne un allongement de cette demi-vie, et l'immunohistochimie permet un marquage nucléaire des cellules tumorales. Il semble que cette immunodétection soit assez bien corrélée à un grade histologique élevé, à l'absence de récepteur à l'estradiol et à des indices élevés de prolifération (100).

* Le gène RB: Situé en 13q14, il code pour une protéine nucléaire intervenant dans le contrôle de la croissance cellulaire et du cycle cellulaire. Premier anti-oncogène découvert, outre le cancer du sein il est impliqué principalement dans le rétinoblastome de l'enfant.

* Le gène BRCA1: Identifié en 1994 (104), il est situé sur la bande q21 du chromosome 17. Ce gène joue un rôle fondamental dans les formes héréditaires (cancer du sein héréditaire, syndrome de LI-FRAUMENI, syndrome de COWDEN ou syndrome de LYNCH), mais probablement dans les formes sporadiques aussi. En effet, dans ce dernier cas, il existe une perte d'hétérozygotie dans plus de 50 % des cas, ce qui en fait la région la plus souvent anormale pour l'ensemble des cancers du sein (67, 45).

On ignore à l'heure actuelle si tous ces gènes sont impliqués à des stades précoces ou tardifs de la carcinogenèse mammaire, mais il est clair qu'aucune de ces altérations n'est spécifique du cancer du sein et n'est constante.

La formation d'un cancer nécessite donc une série de modifications biologiques et en particulier de mutations génétiques. L'extension métastatique est également un processus complexe. La libération de cellules tumorales s'effectue grâce à la perte de connexions intercellulaires et à la synthèse d'enzymes protéolytiques qui vont détruire la matrice extra-cellulaire. Certaines de ces enzymes sont synthétisés par les cellules tumorales (métalloprotéases, cathepsines...), d'autres par les cellules normales de l'hôte. La capacité de dégradation enzymatique dépend d'un équilibre entre ces enzymes et leurs inhibiteurs (13).

La migration des cellules tumorales est stimulée par de nombreux facteurs (scatter factor, TNF, FGF...) (94). Elles sont retrouvées dans la circulation sanguine ou lymphatique grâce à la migration et la prolifération de cellules endothéliales sous l'effet de facteurs angiogéniques (VEGF, angiogénine...) qu'elles sont capables de libérer: c'est la néo-angiogénèse (57). les cellules cancéreuses adhèrent à l'organe métastasé lorsqu'il y a un ralentissement du flux sanguin.

Le système immunitaire joue également un rôle important dans la formation de métastases puisque les antigènes d'histocompatibilité nécessaires à la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T, sont réprimés dans les cellules tumorales (163).

Au total, la formation d'une tumeur maligne et son extension impliquent des changements dans la biologie des cellules, l'acquisition de nouvelles propriétés cellulaires et la constitution d'un écosystème.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE
DES
TUMEURS MAMMAIRES EPITHELIALES

L'anatomie pathologique est indispensable pour affirmer le caractère malin d'une lésion mammaire.

Le compte rendu anatomopathologique doit être le plus précis possible, en particulier sur l'extension tumorale et ganglionnaire mais également sur le type histologique pour contribuer à établir un pronostic plus fiable.

Dans ce but, un groupe d'experts de l'OMS a proposé en 1981 (116) une classification internationale des tumeurs du sein. Elle est basée essentiellement sur les aspects histologiques plutôt que sur l'histogénèse. On distingue plusieurs types tumoraux. Si l'une des composantes n'est que faiblement représentée, la tumeur est classée selon le type prédominant.

1 - CARCINOMES IN SITU

1 - 1 CARCINOMES INTRA-CANALAIRES (CIC)

Il s'agit d'un carcinome développé dans les canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin. L'impossibilité de mettre en évidence l'infiltration signifie seulement qu'elle ne peut être démontrée, mais en aucun cas formellement exclue. Le CIC peut s'étendre par contiguïté dans l'épithélium des lobules mammaires.

Récemment, TAVASSOLI (160) a proposé de les classer selon leur aspect cytologique, mode de groupement architectural et la présence ou non de nécrose associée:

- *clinging* (ou de type crampon): correspondant à une prolifération maligne constituée de une ou quelques assises cellulaires avec lumière conservée, couche myoépithéliale normale, discontinue ou absente.

- *massif*: dont la lumière des canaux est distendue et comblée par les éléments tumoraux.

- *papillaire*: caractérisé par des papilles comportant un axe conjonctivo-vasculaire.

- *cribriforme*: où la prolifération tumorale endoluminale est creusée de trous à l'emporte pièce.

L'architecture massive avec nécrose tumorale centrale constitue le classique *comédocarcinome*. A noter que ce terme ne rend compte que d'un aspect morphologique de massifs pleins avec nécrose centrale mais ne préjuge pas de la nature infiltrante ni de la prolifération qui doit toujours être par ailleurs précisée. La tendance actuelle est de ne réserver cette terminologie qu'au carcinome intracanalair.

La distinction entre une hyperplasie épithéliale atypique floride et un CIC n'est pas toujours facile; quoiqu'il en soit, par définition on admet qu'il n'existe pas de CIC sans nécrose de moins de 2 mm. Si la prolifération épithéliale est atypique et manifestement tumorale sans nécrose, notamment dans les formes d'architecture

micropapillaires ou cribriformes, la totalité de la lésion doit mesurer plus de 2 mm pour être étiquetée carcinome in situ. Si elle est inférieure à 2 mm, elle reste classée en hyperplasie canalaire atypique.

Les aspects architecturaux étant insuffisant à eux seuls pour caractériser les CIC, plusieurs auteurs ont proposé un grading histologique basé sur la nécrose et le pléomorphisme nucléaire. Ainsi on distingue:

- Le grading de LAGIOS (89) :

@ à grandes cellules.

@ à petites cellules.

@ à cellules de taille intermédiaire.

@ mixtes.

- Le grading de TAVASSOLI (utilisé dans notre étude rétrospective)(160):

@ haut grade : nécrose, atypies majeures.

@ grade intermédiaire : nécrose sans atypie majeure ou atypie majeure sans nécrose.

@ bas grade : absence de nécrose, atypies mineures.

- Le grading de HOLLAND (75) :

@ bien différencié.

@ moyennement différencié.

@ peu différencié.

1 - 2 CARCINOMES LOBULAIRES IN SITU (CLIS)

Il s'agit d'une prolifération épithéliale intéressant les canalicules intralobulaires qui sont distendus et comblés par des cellules peu jointives, très monomorphes, sans envahissement du tissu conjonctif voisin.

Les cellules sont en général assez régulières et de taille petite ou modérée. Elles peuvent se propager dans les canaux extralobulaires (diffusion pagétoïde) et remplacer les cellules de l'épithélium canalaire.

En contradiction apparente avec le terme de "carcinome" qui le définit, le CLIS est actuellement regardé comme un facteur de risque de développement d'une tumeur invasive. En effet des études rétrospectives du devenir de patientes porteuses de CLIS et n'ayant pas subi de mastectomie (soit parce qu'elles l'avaient refusé, soit parce que le diagnostic avait été ignoré), ont démontré que seules 20 % à 30 % d'entre elles développaient une tumeur invasive. Ces patientes présentent toutefois un risque

néoplasique non négligeable, d'environ 10 fois celui de la population témoin (118, 119). D'ailleurs, certains regroupent sous le terme de « néoplasie lobulaires » à la fois les CLIS et certaines hyperplasies lobulaires atypiques (64).

De plus ce facteur de risque ne concerne pas uniquement le sein où a été découverte la lésion, mais l'ensemble du parenchyme mammaire. Nilsen évalue la bilatéralité des CLIS à 33 % (113). Ainsi la découverte d'un CLIS lors d'une biopsie n'est plus sanctionné par un traitement chirurgical complémentaire mais nécessite un suivi clinique et radiologique minutieux (69).

A noter enfin que le CLIS présente une diffusion multicentrique dans 50 à 70 % des cas (148). On rappelle à cette occasion que la « multicentricité » correspond à l'existence de foyers tumoraux multiples séparés par une distance minimale de 5 cm. Elle diffère du terme « multifocal » qui désigne plusieurs foyers tumoraux au sein d'une plage inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension.

2 - CARCINOMES INFILTRANTS

2 - 1 CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (CCI)

C'est la forme la plus fréquente de tumeur maligne du sein (60%). L'aspect histologique est très varié : les cellules se disposent en îlots, en travées ou en formations

glandulaires. La composante intra-canalair est par définition inférieure à 80 % de la masse tumorale.

Entre le CIC et le CCI, l'OMS a récemment identifié deux entités intermédiaires :

* Le carcinome micro-invasif qui correspond soit à un carcinome invasif dont la taille est inférieure à 1 mm soit à une tumeur dont le contingent invasif constitue moins de 5 % du volume tumoral. Dans ce cas, on ne détermine pas de grade histopronostique de SBR, la composante in situ étant largement prédominante.

* Le carcinome intracanalair devenu infiltrant ou carcinome infiltrant à prédominance intracanalair dont la composante invasive constitue au maximum 20 % de la tumeur, les 80 autres % étant occupés par le contingent intracanalair. C'est à partir de ce contingent infiltrant que l'on établira le grade histologique. Ce terme est toutefois critiquable car comme le souligne Trojani (161), son appréciation est variable d'un observateur à l'autre. Elle dépend du nombre de coupes examinées sur la tumeur et sa périphérie. Le pourcentage de 80 % de composante in situ est par ailleurs une valeur arbitraire et il reste à prouver que la catégorie ainsi définie constitue un groupe dont le comportement évolutif et le pronostic s'individualisent par rapport à d'autres groupes éventuels, définis par un pourcentage inférieur.

Actuellement le grading le plus utilisé est celui de SCARFF-BLOOM et RICHARDSON (SBR). Il est basé sur l'étude de trois caractères morphologiques que sont

la différenciation tubulaire, l'anisocaryose et le nombre de mitoses (comptées au niveau de la zone la plus active). Ces trois items sont cotés de 1 à 3 de la façon suivante:

- Formation de tubes :

prédominante (au moins 75% de la tumeur)	= score 1
modérée (entre 10 et 75% de la tumeur)	= score 2
nulle (moins de 10% de la tumeur)	= score 3

- Pléomorphisme nucléaire :

discret	= score 1
modéré	= score 2
marqué	= score 3

- Mitoses / champ :

≤ 1 / champ	= score 1
entre 1 et 3 /champ	= score 2
≥ 3 / champ	= score 3

La somme des différents scores obtenus aboutit à un total de 3 à 9 à partir duquel la tumeur est classée en trois grades ayant une valeur pronostique :

Grade I (3-4-5)
Grade II (6-7)
Grade III (8-9)

2 - 2 CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT (CLI)

Il représente 5% environ des carcinomes infiltrants. La forme typique est constituée de cellules rondes, régulières disposées en file indiennes sans arrangement glandulaire. L'identification d'un contingent de carcinome lobulaire in situ à proximité aide au diagnostic.

2 - 3 CARCINOME MUCINEUX

Cette tumeur longtemps appelée carcinome colloïde, a habituellement des limites plutôt arrondies. Elle est riche en mucus extracellulaire en quantité suffisante pour être visible macroscopiquement. On peut trouver du mucus dans la plupart des carcinomes mammaires mais le terme de carcinome mucineux ne doit être appliqué qu'à ceux qui comportent une grande quantité de mucus extracellulaire.

2 - 4 CARCINOME MEDULLAIRE

Il s'agit d'un carcinome bien limité constitué de cellules peu différenciées, sans structure glanduliforme, dans un stroma peu abondant avec une intense infiltration lymphoïde. La prolifération refoule les tissus voisins sans les pénétrer ni s'y infiltrer.

Malgré le faible degré de différenciation et le nombre élevé de mitoses, le carcinome médullaire a un pronostic plus favorable que celui des CCI.

2 - 5 CARCINOME PAPILLAIRE

C'est un carcinome rare dont l'architecture infiltrante est surtout faite de structures papillaires, souvent associé à des aspects de carcinomes papillaires in situ intrakystiques.

2 - 6 CARCINOME TUBULEUX

Ce carcinome très différencié est constitué de cellules régulières, disposées en tubules bien structurés. Il est toujours de grade I. Il s'agit souvent d'un petit carcinome développé au centre d'une cicatrice radiaire. Seules les tumeurs présentant plus de 90% de tubes doivent être classées parmi les carcinomes tubuleux.

2 - 7 CARCINOME ADENOIDE KYSTIQUE (ou cylindrome)

Cette tumeur, très rare au niveau du sein, présente un aspect cribriforme caractéristique, avec présence de cylindres hyalins. Ce type histologique est plus spécifiquement observé au niveau des glandes salivaires.

2 - 8 CARCINOME SECRETANT JUVENILE

Il s'agit d'une tumeur rare, de pronostic favorable, habituellement rencontrée chez l'enfant. Les cellules ont une intense activité sécrétoire de même type que celle observée au cours de la grossesse ou de la lactation. Il ne doit pas être confondu avec le CCI de la femme enceinte.

2 - 9 CARCINOME APOCRINE (anciennement oncocytaire)

Il est formé essentiellement de cellules à cytoplasme abondant éosinophile, rappelant celui des cellules de type apocrine.

2 - 10 CARCINOME METAPLASIQUE

C'est une variante du CCI présentant des zones de remaniements métaplasiques. Cette métaplasie peut être épidermoïde, à cellules fusiformes, chondroïde, osseuse, ou mixte.

2 - 11 AUTRES

Parmi les autres carcinomes, une forme exceptionnelle est le carcinome riche en lipides (cellules à cytoplasme spumeux). On retient également le carcinome à cellules en bagues à chaton, le carcinome à petites cellules ou neuro-endocrine.

Le carcinome inflammatoire ne constitue pas une forme histologique particulière, mais plutôt une entité clinique. Aux caractères congestif, oedématié et sensible du cancer s'associe une infiltration massive des lymphatiques du derme par la tumeur.

3 - MALADIE DE PAGET DU MAMELON

Il s'agit d'une lésion dans laquelle de grandes cellules peu colorées apparaissent dans l'épiderme du mamelon, essentiellement dans sa moitié profonde. Ces cellules sont isolées ou en nids et n'envahissent pas le derme. Elles peuvent aussi être présentes dans les canaux galactophores et les annexes cutanées.

La maladie de Paget est presque invariablement associée à un carcinome intracanalair et moins souvent à un carcinome infiltrant.

Sa genèse reste discutée : cellules glandulaires épidermotropes ou kératinocytes en métaplasie glandulaire.

Il faut la différencier des envahissements cutanés directs par un carcinome mammaire.

4 - HYPERPLASIES

L'identification précise du type histologique de la tumeur apparaît donc une tâche difficile. Le compte rendu de l'anatomo-pathologiste est lourd de conséquences puisque de son diagnostic va dépendre le plus souvent un pronostic et une attitude thérapeutique.

Mais la tâche de l'anatomo-pathologiste consiste également à identifier des lésions dysplasiques qualifiées « facteur de risque histologique » de survenue de cancer.

Ces lésions « précancéreuses » sont des états caractérisés par des modifications prolifératives et régressives des différentes composantes du tissu mammaire. Elles étaient jusqu'à peu regroupées sous le terme très vague de mastopathies fibro-kystiques. Il est à l'heure actuelle plus juste de parler de mastopathies proliférantes en s'attachant essentiellement à l'activité proliférante de l'épithélium canalaire pour distinguer l'hyperplasie canalaire atypique ou non.

En 1994, TAVASSOLI a redéfini les hyperplasies canalaire selon des critères architecturaux et cellulaires précis. On distingue :

4 - 1 L'HYPERPLASIE CANALAIRE SIMPLE ATYPIQUE

*critères architecturaux: il s'agit d'une prolifération qui tend à remplir la lumière des canaux. Elle peut être d'intensité variable : légère, modérée ou sévère.

- *critères cellulaires:
- La prolifération cellulaire est souvent mixte (épithéliale et myoépithéliale).
 - Les cellules sont dépourvues d'atypie nucléaire.
 - Paradoxalement ces cellules sont hétérogènes, d'aspect fréquemment fusiforme.

4 - 2 L'HYPERPLASIE CANALAIRE ATYPIQUE

*critères architecturaux: ce sont les mêmes que ceux de l'hyperplasie canalaire simple, mais la prolifération est le plus souvent sévère.

*critères cellulaires: Les cellules sont franchement atypiques et paradoxalement arrondies et monomorphes.

Selon TAVASSOLI, la distinction entre les deux hyperplasies se justifie par le fait que les lésions d'hyperplasie canalaire atypique évoluent dans environ 10% des cas en cancer invasif dans les 8 ans qui suivent leur diagnostic.

L'âge médian d'apparition de l'hyperplasie atypique est de 50 ans, soit approximativement 5 ans après l'hyperplasie non atypique et 5 ans avant le carcinome in situ (146, 167).

ETUDE
PERSONNELLE

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 72 femmes traitées et suivies pour un cancer du sein dans les services d'oncologie médicale et radiothérapie du CHU de Limoges de mai 1975 à avril 1997. Cet échantillon représente 3.6 % des 1976 patientes suivies au CHU durant cette même période.

Le but de cette étude est de déterminer les facteurs de pronostic de ces jeunes femmes, toutes âgées de moins de 35 ans au moment du diagnostic.

Dans un second temps nous ferons une analyse descriptive de ces mêmes facteurs au sein d'une population de 281 patientes âgées de plus de 40 ans.

Pour cela, nous avons établis une fiche de données pour chaque patiente et les avons analysé à partir du logiciel MEDLOG.

1 - DESCRIPTION DE LA SERIE (MOINS DE 35 ANS)

1 - 1 PRESENTATION CLINIQUE

1 - 1 - 1 AGE

Les patientes sont toutes âgées de 35 ans au plus au moment du diagnostic.

L'âge médian de la série est de 32,90 ans (22 - 35).

1 - 1 - 2 ANTECEDENTS MAMMAIRES

*** Personnels :**

Ils sont rares puisque sur les 72 cas, on retient uniquement un kyste mammaire homolatéral au cancer et un abcès post-partum du sein. Nous n'avons pas retrouvé d'antécédent de biopsie mammaire.

*** Familiaux :**

23 (32 %) patientes présentent un antécédent familial de cancer gynécologique ou digestif dont 10 (14 %) au 1^{er} degré :

- dans 13 cas il est unique.
- dans 6 cas on retrouve 2 antécédents familiaux.
- dans 4 cas il existe au moins 3 cas de tumeurs mammaires dans la famille.

41 (57 %) patientes ne présentent aucun antécédent familial néoplasique.

Dans 8 cas nous ne disposons pas de données vis à vis de cet item dans le dossier.

Le tableau ci-dessous récapitule ces antécédents.

Nbre. d'antcdt	Nbre. patientes	Description
1	13	collatéral 1
		ascend. 1 ^{er} d° 4
		ascend. 2 ^{ème} d° 8
2	6	2 ascend. 2 ^{ème} d° 4
		1 ascend. 1 ^{er} + 1 ascend. 2 ^{ème} d° 1
		1 coll. + 1 ascend. 2 ^{ème} d° 1
≥ 3	4	1 coll. + 2 ascend. 2 ^{ème} d° 1
		1 ascend. 1 ^{er} + 1 ascend. 2 ^{ème} d° 1
		1 coll. + 4 ascend. 2 ^{ème} d° 1
		1 ascend. 1 ^{er} d° + 2 coll. 1

1 - 1 - 3 ACTIVITE GENITALE

1 - 1 - 3 - 1 Contraception

Dans cette étude, nous n'avons étudié que la contraception orale par oestro-progestatifs.

44 des 72 (61 %) patientes avaient pris ou prenaient au moment du diagnostic une pilule oestro-progestative.

L'âge médian de début de prise est de 20,5 ans avec des extrêmes allant de 16 à 34 ans (22 patientes évaluables). La durée médiane de prise de ce moyen de contraception est de 6 ans avec des extrêmes allant de 0,2 à 18 ans (33 patientes évaluables).

12 patientes n'ont jamais eu de contraception orale.

Nombre	Contraception	%
12	non	16,66
44	oui	61,11
16	NC	22,22

1 - 1 - 3 - 2 Grossesse

Dans cette série, 5 (6,94 %) patientes ont développé un cancer mammaire durant une grossesse ou dans les 6 premiers mois du post-partum.

1 - 1 - 3 - 3 Parité

Sur les 68 patientes évaluables pour cet item, 54 avaient au moins un enfant.

Seules 20 % étaient nullipares au moment du diagnostic.

Nb. patientes	Nb. enfants	%
14	0	19,44
13	1	18,05
31	2	43,05
5	3	6,90
4	4	5,55
1	5	1,38
4	6	5,55

Nous n'avons pas pu étudier l'âge de survenue de la 1^{ère} grossesse par manque de données dans les dossiers.

1 - 1 - 4 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Dans 85 % des cas le cancer a été découvert à la palpation par la patiente elle-même ou par son médecin traitant au cours d'un examen clinique.

Dans 6 cas le diagnostic a été évoqué sur une mammographie anormale réalisée pour 2 patientes lors d'un dépistage individuel précoce alors qu'elles n'avaient aucun

antécédent familial et pour les 4 autres lors d'examens systématiques dans le cadre de «familles à cancers ».

Nb. patientes	Circonst. découverte	%
61	clinique	84,72
6	mammographie	8,33
5	NC	6,94

1 - 1 - 5 COTE

Le cancer a été indifféremment rencontré au niveau du sein droit et au niveau du sein gauche.

Côté	Nombre	%
Droit	37	51,38
Gauche	35	48,61

1 - 1 - 6 QUADRANT

Dans un 1/3 des cas la tumeur siégeait au niveau du quadrant supéro-externe et dans plus de 40% des cas dans la moitié supérieure du sein.

Quadrant	Nombre	%
QSE	22	30,50
QSI	5	6,94
QIE	6	8,33
QII	7	9,72
2 Q. INT	3	4,16
2 Q. EXT	3	4,16
2 Q. SUP	9	12,50
2 Q. INF	4	5,55
CENTRALE	6	8,33
NC	7	9,72

1 - 1 - 7 TAILLE (T)

Le diamètre tumoral clinique au moment du diagnostic était dans 75 % des cas inférieur à 5 centimètres, plus fréquemment compris entre 2 et 5 centimètres.

Environ 15 % des patientes avaient d'emblée une tumeur localement avancée (T3-T4).

T	Nombre	%
T0	3	4,16
T1	25	34,72
T2	29	40,27
T3	4	5,55
T4	6	8,33
TX	3	4,16

1 - 1 - 8 GANGLIONS (N)

La majorité des patientes (76 %) n'avaient pas de ganglion palpable au moment du diagnostic. Seules 17 d'entre elles (24 %) présentaient une palpation axillaire d'allure tumorale. Nous verrons qu'après l'étude anatomo-pathologique ces proportions sont totalement différentes.

1 - 2 BILAN D'EXTENSION

1 - 2 - 1 MAMMOGRAPHIE

Seules 42(54%) patientes ont eu une mammographie avant l'intervention chirurgicale. Le type d'image n'a été notifié et étudié que pour 34 d'entre elles :

- dans un ¼ des cas les mammographies étaient normales.
- dans le cas contraire, les images les plus fréquemment retrouvées étaient les microcalcifications et les images stellaires. Sur les 26 patientes ayant une mammographie anormale, 10 ont eu en plus une échographie mammaire qui a confirmé dans 8 cas le caractère suspect de la lésion radio-visible.

Des 8 patientes dont la mammographie était normale, 1 seule a eu une échographie mammaire. Cette dernière a permis de retrouver la tumeur. Les 7 autres ont été opérées d'emblée.

Nombre	Type d'image	%
8	pas d'image anormale	23,53
10	microcalcifications	29,41
5	microcal. + apac. stell.	17,71
3	opacité stellaire	8,82
8	autres	23,53

1 - 2 - 2 A DISTANCE

Le bilan d'extension a comporté de façon systématique une radiographie thoracique, une scintigraphie osseuse et une exploration hépatique par échographie ou tomodensitométrie.

94,5 % des patientes étaient indemnes de métastases au moment du diagnostic.

Trois patientes présentaient des métastases synchrones : une au niveau cutané et une autre au niveau osseux sacré; pour la 3^{ème}, ce sont les métastases hépatiques responsables d'un shunt artériovoineux à l'origine d'une insuffisance cardiaque qui ont révélé le cancer.

1 - 3 CHIRURGIE

Sur les 71 patientes évaluables, 68 ont eu une chirurgie première : 37 (52 %) selon un mode conservateur et 31 (43 %) par chirurgie radicale (mastectomie type Patey ou sous cutanée). Les 3 autres ont eu une simple biopsie.

Un curage ganglionnaire a été réalisé chez 63 patientes. Il a emporté au moins 7 ganglions chez 75 % d'entre elles. Nous n'avons pas cependant pu vérifier la qualité du curage et déterminer précisément les étages ganglionnaires réséqués par manque d'informations au niveau des comptes-rendus opératoires.

Type chirurgie	Nombre	%
Biop. trucut	1	1,41
Biop. chir.	1	1,41
Tumorectomie	20	28,17
Quadrantectomie	14	19,72
Zonectomie	3	4,23
Mastec. ss. cutanée	4	5,63
Mactect. Patey	27	38,03
Biop. peau	1	1,41

1 - 4 ANATOMO-PATHOLOGIE

La présentation des données anatomopathologiques sera différente de celle des chapitres précédents.

Nous avons en effet récupéré les lames ayant permis le diagnostic de cancer du sein de 41 des 72 patientes (57 %) et les avons confiées au laboratoire d'anatomie-pathologie du CHU de Limoges où elles ont été relues par un même et unique anatomo-

pathologiste (Dr FERMEUX). Cette dernière s'est attachée à identifier bien-sûr le type histologique de la tumeur mais a également porté son attention sur le contingent intracanalair et le stroma environnant. Nous n'avons pas effectué ce travail pour les récepteurs hormonaux.

Pour simplifier l'exposé, tout en restant le plus précis possible, nous présenterons les résultats de chaque item en trois parties :

- * dans la 1^{ère} partie, nous rapporterons les résultats après la relecture des lames (LR).

- * dans la 2^{nde} partie, nous comparerons ces résultats aux comptes-rendus (C.R.) histologiques correspondant établis au moment du diagnostic.

- * enfin dans la 3^{ème} partie, nous présenterons les résultats de l'ensemble de la série (S)(41 dossiers relus + 31 pour lesquels nous n'avons pu récupérer les lames). L'expression de ces derniers résultats tiendra compte, s'il y a lieu, des modifications apportées par la relecture.

1 - 4 - 1 TYPE HISTOLOGIQUE PREDOMINANT

- * Sur les 41 patientes dont les lames histologiques ont été relues, le type histologique le plus fréquemment observé est le carcinome canalaire infiltrant (35 cas soit 85,6 %). Nous avons également retrouvé 2 cas de carcinomes lobulaires infiltrants, 1 carcinome indifférencié, 1 carcinome tubulaire et un carcinome in situ sans contingent

infiltrant. Une patiente présentait un carcinome in situ devenu infiltrant avec, conformément à la définition, sur un placard tumoral de 2 X 1,5 cm, un contingent intracanalair de plus de 80 %.

* Si l'on compare ces résultats aux comptes rendus histologiques initiaux, on constate après relecture un nombre plus important de CCI (35 versus 30) au détriment de 2 cas initialement étiquetés CIS pour lesquels le contingent infiltrant avait été omis, et de 3 cas de carcinomes médullaires qui étaient en fait de véritables CCI de haut grade.

Type histologique	C. R. initiaux	Après relecture
C. canalaire infiltrant	30	35
C. lobulaire infiltrant	2	2
C. tubulaire	1	1
C. indifférencié	1	1
C. médullaire	3	0
C. in situ devenu infiltrant	1+2	1
C. in situ	1	1

* Sur l'ensemble de la série le type histologique prédominant reste le CCI (66,21%). Les autres formes sont beaucoup moins fréquentes et réparties de la façon suivante:

Nb. patientes	%	Type histologique
48	66,21	CCI
5	6,94	CLI
2	2,77	CCI + CLI
2	2,77	C. médullaire
1	1,38	C. indifférencié
1	1,38	C. tubulaire
2	2,77	CIS devenu infiltrant
4	5,55	CIS
7	9,92	NC

1 - 4 - 2 TYPE HISTOLOGIQUE ASSOCIE

* Sur les 41 tumeurs revues sous microscope, une seule présentait un CIS pur. 40 étaient de type infiltrant dont 33 (75 %) associées à un contingent intra-canalair. Les différents types histologiques associés sont résumés ci dessous:

40 tumeurs infiltrantes	33 avec CIS	23 avec comédo.	8 purs 15 mixtes
		10 sans comédo.	4 mixtes 5 cribriformes 1 LIS
	7 sans CIS		

Sur les 33 foyers in situ, 30 sont à grandes cellules ou à cellules intermédiaires. Seules 3 patientes ont un CIS à petites cellules.

Ces foyers intra-canalaires se trouvent majoritairement (84%) au contact immédiat du ou des foyers infiltrants. Ils sont rarement à distance et uniquement à distance.

* L'existence d'un contingent intra-canaire n'avait été notifiée que sur 13 des 41 comptes rendus histologiques initiaux. Dans 10 cas il avait été étiqueté « carcinome in situ » ou « carcinome intra-galato-phorique » sans plus de précision tant au niveau cellulaire qu'au niveau architectural.

Par ailleurs, la localisation du contingent in situ par rapport à l'infiltrant n'avait jamais été précisée.

* Compte-tenu du peu, voire de l'absence de renseignement sur les comptes-rendus anatomo-pathologiques initiaux vis à vis des types histologiques associés au foyer infiltrant, il ne nous a pas semblé utile de les lister sur l'ensemble de la série.

1 - 4 - 3 NOMBRE ET TAILLE DES FOYERS TUMORAUX

* 75 % (29/39) des lames relues font état d'un foyer tumoral unique. Trois patientes présentaient une tumeur bifocale et sept une tumeur multifocale.

La taille médiane des carcinomes infiltrants était de 2 cm (0.4-10).

Celle des foyers intra-canalaires n'a pu être mesurée précisément car ce contingent apparaît souvent mal limité et plurifocal. Nous l'avons cependant estimé par rapport à la taille du foyer tumoral dans son ensemble: dans 70 % des cas le carcinome in situ occupe au moins la moitié du volume tumoral; dans 15 % des cas la tumeur comporte plus de 75 % de contingent non infiltrant.

Si l'on compare la taille tumorale clinique à la taille tumorale histologique, on constate une bonne corrélation dans 58 % (21 / 36) des cas évaluables. Chez 11 patientes (31 %), la mesure clinique de la masse palpable était supérieure aux réelles mesures anatomo-pathologiques. A l'opposé, dans 4 cas (3 T1 et 1T2) l'étendue de la tumeur sous le microscope s'est avérée être largement supérieure à la mesure clinique. Elle mesurait en effet plus de 5 cm dans tous les cas. Il s'agissait de 3 CCI et d'1 CLI, avec pour 3 d'entre eux un contingent intra-canalair mixte avec comédocarcinome occupant au moins la moitié du placard tumoral.

* La taille histologique du foyer tumoral n'avait été précisée que dans quelques comptes-rendus initiaux uniquement. Cet échantillon n'étant pas représentatif de la série, nous ne rapporterons donc ici que les valeurs reconstrôlées et non celles correspondant aux 72 patientes.

1 - 4 - 4 LIMITES D'EXERERESE (des LR uniquement, n = 41):

Sur l'ensemble des foyers infiltrants relus (exception faite des biopsies), dans 28 cas les limites d'exérèse étaient saines avec des marges supérieures ou égales à 1 cm. Pour une patiente la tumeur infiltrait la tranche de résection et pour 5 autres la marge d'exérèse n'excédait pas 0,5 cm.

En ce qui concerne les carcinomes in situ (exclusifs et/ou associés au foyer infiltrant), la majorité d'entre eux (23 /34) n'atteignait pas les limites de résection.

Distance (cm) T - tranche de section	Foyers infiltrants	Foyers in situ
0	1	2
0,1 - 0,5	5	5
0,6 - 1	1	1
≥ 1	28	23
non identifiée	3	3

1 - 4 - 5 LE GRADE HISTOLOGIQUE SBR

*A la relecture des lames disponibles, nous avons observé une franche majorité de tumeurs de grade élevé (II et III).

* Ces résultats diffèrent de ceux établis au diagnostic (cf. tableau ci dessous).

Dans la majorité des cas l'agressivité tumorale avait été sous estimée.

SBR	Nb. av. relecture	Nb. ap. relecture
1	5	3
2	24	24
3	5	13
NC	6	0

Ainsi 2 tumeurs initialement étiquetées de faible grade étaient en fait après relecture de grade intermédiaire et 7 tumeurs de grade 2 étaient de véritables grade 3.

Seule 1 tumeur avait un grade histologique surestimé : classée de haut grade elle n'était en réalité que de grade 2.

* Sur l'ensemble de la population de notre série, le profil de répartition selon le grade histopronostic SBR est sensiblement le même que celui décrit plus haut. On observe, en effet une prédominance de grades hauts (36 %) et intermédiaires (56 %), au détriment des faibles grades (8%).

L'analyse du grade selon la taille tumorale montre une répartition relativement homogène des grades élevés n'épargnant pas les tumeurs de petite taille.

	T1	T2	T3	T4	Total
SBR1	2	2	0	0	4
SBR2	8	16	2	2	28
SBR3	7	6	2	3	18

1 - 4 - 6 ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

* Nous avons pu récupérer les lames des curages axillaires de 36 patientes.

Nous avons observé au total 394 ganglions soit une médiane par curage et par patiente de 10 ganglions (3-21).

22 patientes avaient un curage positif et 14 un curage négatif.

Sur les 394 ganglions analysés, 97 étaient envahis.

Nbre. N+ / patiente	0	1 - 3	4 - 6	≥ 6
Nbre patientes	14	10	7	5

* Par comparaison aux comptes-rendus, nous avons retrouvé au total 10 ganglions supplémentaires (394 versus 384).

En revanche le nombre total de ganglions envahis est voisin de celui établi au moment du diagnostic : 97 N+ versus 95N+. Cette différence est liée au fait que :

- 1 patiente dont le curage initialement étiqueté négatif, avait en fait 2 ganglions axillaires envahis. Elle n'a pas eu chimiothérapie adjuvante précédant ou suivant la radiothérapie. Elle est toujours en vie sans cancer.

- chez une autre patiente seuls 5 des 7 ganglions réellement envahis avaient été notifiés.

- a l'opposé, pour une autre patiente, il avait été diagnostiqué à l'excès un ganglion tumoral alors qu'il s'agissait après relecture d'un ganglion réactionnel. Cette patiente dont la tumeur était de petite taille, de grade 3 avec récepteurs hormonaux nettement positifs, a reçu une chimiothérapie adjuvante suivie d'une hormonothérapie par anti-oestrogènes. Elle a rechuté 18 mois plus tard sur le plan osseux.

* Sur les 72 patientes de la série, 63 sont évaluables pour cet item. Plus de la moitié (52,2 %) présentaient un envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé au moment du diagnostic, et $\frac{1}{4}$ avaient plus de 3 N+.

Nb. de N +	0	1-3	≥ 4
Nb. de patientes	30	18	15

1 - 4 - 7 RECEPTEURS HORMONAUX

Dans cette étude rétrospective, un nombre conséquent de diagnostics a été porté avant que les récepteurs hormonaux (RH) ne soient dosés au CHU de Limoges. Ce n'est qu'en 1987 qu'ont débutées les premières mesures radio-immunologiques. Les dosages en immuno-histochimie ont été réalisés plus tardivement tant sur lames congelées (1988 pour les récepteurs aux oestrogènes [RE] et 1990 pour les récepteurs à la progestérone [RP]) qu'en paraffine (premiers dosages fiables obtenus au début de l'année 1992).

Sur les 72 cancers de la série, 27 ont été diagnostiqués avant 1987. Les récepteurs hormonaux n'ont été dosés que sur 44 des 55 tumeurs théoriquement évaluables. Les résultats qui vont suivre n'ont pas été recontrôlés. Nous nous sommes fiés à ceux établis au moment du diagnostic.

82% des mesures (36/44) ont été réalisées selon une technique radio-immunologique à partir de broyât de cytosol. Les résultats sont exprimés en fmol/ml. La valeur seuil de positivité est de 10 fmol/ml tant pour les RE que pour les RP.

La réceptivité hormonale en radio-immunologie est résumée ci-dessous.

	Nbre. patientes	Valeur médiane (extrêmes)	
RE- (≤ 10)	14	9	(0-10)
RE+ (≥ 10)	22	32,50	(11-840)
RP- (≤ 10)	11	11	(0-9)
RP+ (≥ 10)	25	50,50	(11-3276)

Pour 12 patientes les mesures ont été faites par immunomarquage sur lames silanisées en paraffine au laboratoire d'anatomie pathologie. Les résultats sont exprimés par des « + » en fonction du pourcentage de cellules tumorales dont la membrane nucléaire fixe le marqueur :

0-10 %	-----	0 ou +/-
10-50 %	-----	+
50-75 %	-----	++
≥75 %	-----	+++

Dans notre série la répartition de la positivité des RH en immuno-histochimie est la suivante :

	+/-	+	++	+++
RE	7	0	0	1
RP	6	0	1	1

En résumé, la moitié environ des tumeurs primitives possédaient des RH positifs, 16% une réceptivité hormonale dissociée et 1/3 des RE et RP négatifs.

	RE +	RE -	Total
RP +	23	4	27
RP -	3	14	17
Total	26	18	44

1 - 4 - 8 EMBOLS DERMiques

* 3 patientes avaient une tumeur classée T4d c'est à dire un véritable cancer mammaire inflammatoire : dans 2 cas on a retrouvé des embols tumoraux dans le derme superficiel à distance de la tumeur et dans 1 cas l'envahissement était en continuité du foyer tumoral infiltrant.

Ces 3 tumeurs étaient toutes de grade élevé. Chez 2 patientes les ganglions axillaires étaient envahis.

* Avant la relecture anatomopathologique, un seul carcinome inflammatoire vrai avait été identifié.

* Sur les 31 autres tumeurs, il n'existe à priori pas d'autre cancer inflammatoire.

1 - 4 - 9 STROMA PERITUMORAL

Il s'agit d'un contingent encore mal décrit. Cependant son aspect en terme d'activité cellulaire nous a semblé suffisamment significatif pour être relevé et analysé chez 41 patientes.

Seul 1/3 des tumeurs analysées avaient un stroma à activité lymphocytaire faible. Les espaces péri-tumoraux des autres patientes étaient comblés par un stroma à activité lymphocytaire modérée ou intense.

Nous avons analysé conjointement la présence ou non de ce stroma et la composante intra-canalair. Le tableau ci-dessous regroupe les résultats:

Stroma	CIS absent (n= 6)	CIS présent	
		comédo - (n=10) / comédo + (n= 25)	
Faible (n=14)	66 %	40 %	26%
Intense / modéré (n=27)	33 %	60 %	74 %

L'activité du stroma est proportionnellement plus importante lorsqu'il existe un contingent intra-canalair et lorsqu'au sein de ce contingent il existe du comédocarcinome.

Il semble exister une corrélation entre l'intensité de l'activité lymphocytaire du stroma et l'agressivité du CIC. Aucun élément ne permet cependant de préjuger du caractère induit ou inducteur de ce stroma vis à vis du carcinome in situ.

Enfin il est à noter que chez ces jeunes patientes de moins de 35 ans, le tissu mammaire péri-glandulaire est rarement élastosique. Il est dans la quasi-totalité des cas (97%) fibreux.

TABLEAU RECAPITULATIF (n = 72)

FACTEURS DE RISQUE		
Antécédents familiaux		32 % (14 % au 1er degré)
Contraception orale		61 % (durée médiane: 6 ans)
Gravidité		7 %
Nulliparité		20 %
FACTEURS DE PRONOSTIC		
Taille clinique	T0	5 %
	T1-T2	75 %
	T3-T4	15 %
	TX	5 %
Chirurgie	conservatrice	43 %
	radicale	52 %
	aucune	5 %
Grade SBR	1	8 %
	2	56 %
	3	36 %
N Histologique	0	41.6 %
	1-3	25 %
	≥ 4	20.8 %
	NC	12.6 %
RH (44 évaluables)	RE+RP+	52.2 %
	RE-RP-	12.6 %
	RE-RP+/RE+RP-	16 %

2 - RESULTATS

2 - 1 SUIVI

La médiane de suivi est de 77,37 mois avec des extrêmes allant de 6 à 242 mois.

2 - 2 SEQUENCE THERAPEUTIQUE INITIALE

93 % (67 / 72) des patientes ont eu une chirurgie première; 4 ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante et 1 n'a jamais reçu de traitement spécifique puisqu'elle est décédée peu de temps après le diagnostic d'insuffisance cardiaque par shunt hépatique sur métastases hépatiques diffuses.

4 patientes n'ont eu aucun traitement complémentaire post-opératoire qu'il soit systémique ou local.

Dans 20 cas, la radiothérapie a constitué le seul traitement post-opératoire.

41 patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante:

- 25 de type FEC (FEC50 : 19 ; FEC75 : 4 ; FAC :2)

- 7 de type CMF (toutes ces cures ont été administrées avant 1986 à

l'exception d'un cas en 1996 dans le cadre d'un essai thérapeutique).

- 9 une polychimiothérapie associant en proportion variable de l'Adriamycine, du Velbé, du Méthotrexate et de l'Endoxan selon des protocoles en vigueur au moment de leur administration (8 d'entre elles ont été délivrées avant 1987 et 1 en 1992).

Sur ces 41 patientes, 33 avaient un envahissement axillaire histologiquement prouvé intéressant dans 75 % des cas au moins 3 ganglions. Parmi les 8 cas N-, 5 présentaient une tumeur de grade histologique III et les 3 autres une taille tumorale supérieure ou égale à 4,5 cm avec un grade SBR égal à I ou II.

La médiane du nombre de cycles reçus par patientes est de 6 (3-18).

Toutes ces patientes ont reçu une radiothérapie loco-régionale adjuvante à la suite de la chimiothérapie.

Au total, 60 % des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie et 85 % d'une irradiation externe (associée ou non à la chimiothérapie) adjuvantes.

A noter enfin, qu'une hormonothérapie adjuvante de type anti-oestrogène a été prescrite à 12 patientes pour une durée médiane de 24 mois (3-60+). Toutes présentaient des récepteurs hormonaux positifs.

2 - 3 RECHUTES

Après plus de 6 ans du suivi médian, 32 (44,5 %) sujets de cette série n'ont jamais présenté de réevolution tumorale.

On a observé 40 (55,5 %) rechutes avec un délais médian de 33,2 mois (4-280). Les premiers sites de rechute (R) et leur délais médian de survenue sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Site	Nombre	Délais médian (mois)
R. locale	10	17,5 (4 - 175)
R. controlatérale	6	38,05 (24 - 113)
R. ggl. axillaire	3	20,33 et 86
R. sus clav.	2	4 et 18
Méta. hépatique	8	17,5 (10 - 61)
Méta. pulmonaire	8	21,5 (10 - 280)
Méta. osseuse	13	19 (8 - 253)
Méta. cutanée	4	29,5 (17 - 48)

Le délais médian de rechute par rapport à la date du diagnostic varie selon le staging. Il est respectivement de 33,05 et 26,61 mois pour les tumeurs T1 et T2. Le nombre

de patientes présentant une tumeur T3 ou T4 au diagnostic est trop faible pour établir un délai médian de rechute interprétable.

Parmi les 10 patientes ayant présenté une rechute locale, toutes avaient eu une radiothérapie de la glande mammaire restante ou de la paroi. Il en est de même pour les récurrences ganglionnaires (axillaire et sus claviculaire) : elles sont toutes survenues en territoire irradié.

Des 15 rechutes locales ou ganglionnaires, 8 ont évoluées sur un mode métastatique diffus par la suite.

Une chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique a été administrée à 37 des 40 patientes. Il s'agissait dans 35 cas d'une polychimiothérapie essentiellement de type FEC, CMF ou FUN. Les 3 autres rechutes ont été traitées par chirurgie d'exérèse suivie pour 2 d'entre elles d'une radiothérapie et par une hormonothérapie de type anti-oestrogène pour la dernière.

21 patientes ont reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne et 7 une chimiothérapie de 3^{ème} ligne métastatique.

A noter que sur les 40 patientes ayant récidivé:

- 13 des 34 (38 %) évaluables avaient un ou plusieurs antécédent(s) familial(aux) de cancer du sein.

- 29 (72%) présentaient une tumeur de plus 2 cm.
- 22 tumeurs (55 %) étaient de grade II et 9 (23 %) de grade III.
- 25 (63 %) avaient un envahissement axillaire histologiquement prouvé.

- les récepteurs hormonaux (RE et RP) étaient positifs dans 9 (23 %) cas, négatifs dans autant de cas et dissociés dans 5 cas.

- 50 % avaient eu une chirurgie conservatrice.

- 5 (13 %) présentaient des marges d'exérèse inférieures à 0,5 cm en anatomopathologie (3 étaient infiltrées par un double contingent infiltrant et intracanalair, 1 par un foyer de CCI et 1 par un CIS).

2 - 4 SURVIES

2 - 4 - 1 METHODOLOGIE

L'analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence a été réalisée par la méthodologie de Kaplan-Meier.

Les comparaisons de survies ont utilisé le test de Logrank avec un seuil de significativité à 5 %.

L'analyse multifactorielle de la survie a été possible grâce au modèle de Cox.

2 - 4 - 2 ANALYSE GLOBALE

2 - 4 - 2 - 1 SURVIE GLOBALE

La médiane de survie globale est de 168 mois (*Annexe n°1*).

La survie globale à 5 et 10 ans est respectivement de 78 % et 57 %.

Au terme de l'étude,

- 40 patientes (55,55 %) sont toujours en vie : 35(48,61 %) sont indemnes de maladie néoplasique, les 5 autres vivent avec.

- 25 (35 %) patientes sont décédées :

- 23 (32 %) des suites de l'évolutivité du cancer.

-1 d'insuffisance cardiaque très probablement induite par la chimiothérapie.

- 1 d'insuffisance hépato-cellulaire sur cirrhose alors qu'elle était indemne de cancer.

7 patientes ont été perdues de vue : 1 depuis 1989 à un suivi de 78 mois, les 6 autres depuis moins de cinq ans à des suivis respectifs de 8, 64, 67, 104, 114 et 137 mois. 5 d'entre elles étaient en rémission complète à leur dernière consultation.

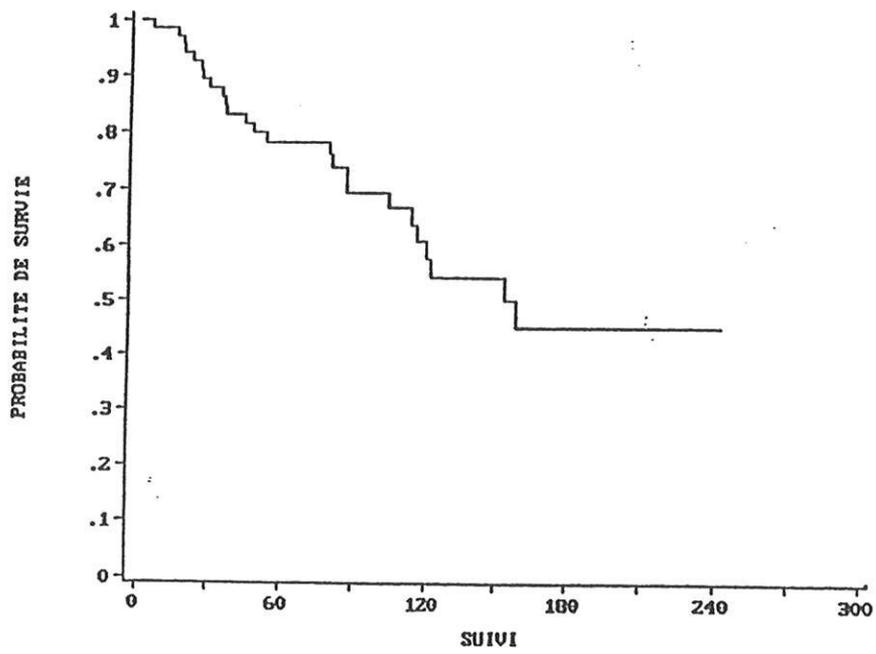


Fig. 1. Courbe de survie globale

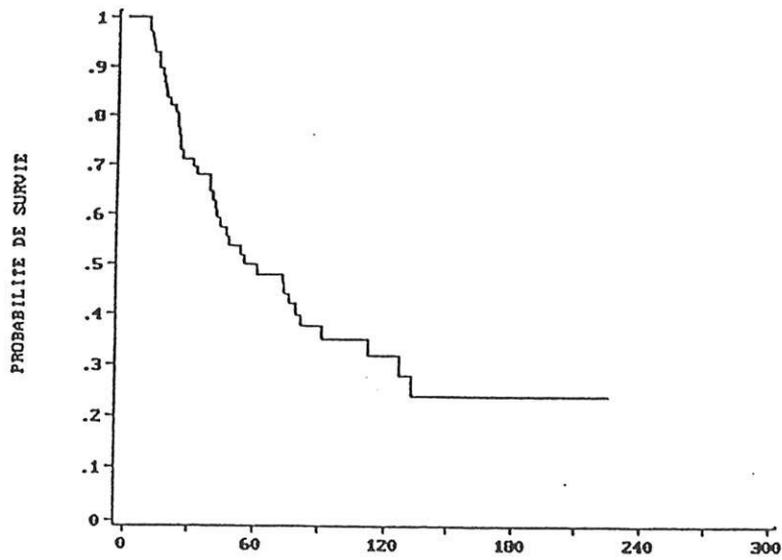


Fig. 2. Courbe de survie sans récurrence

2 - 4 - 2 - 2 SURVIE SANS RECIDIVE

La médiane de survie sans récurrence est de 55.1 mois (*Annexe n°1*).

La SSR à 5 ans est de 48 %.

2 - 4 - 3 ANALYSE UNIFACTORIELLE

Les courbes qui vont suivre ont été établies pour différents paramètres cliniques et anatomo-pathologiques, afin de déterminer l'impact de chacun d'entre eux en terme de survie et de survie sans récurrence.

2 - 4 - 3 - 1 TAILLE CLINIQUE (*Annexe n°2*)

Nous avons répartis les patientes dans 4 groupes en fonction de la taille tumorale clinique: T1: 26 cas / T2: 30 cas / T3: 4 cas / T4: 6 cas.

En terme de survie globale, la seule différence statistiquement significative est observée entre les groupes T1 et T4 ($p = 0,0103$).

Sur le tableau ci-dessous apparaissent les taux de survie à 3 et 5 ans ainsi que la survie globale.

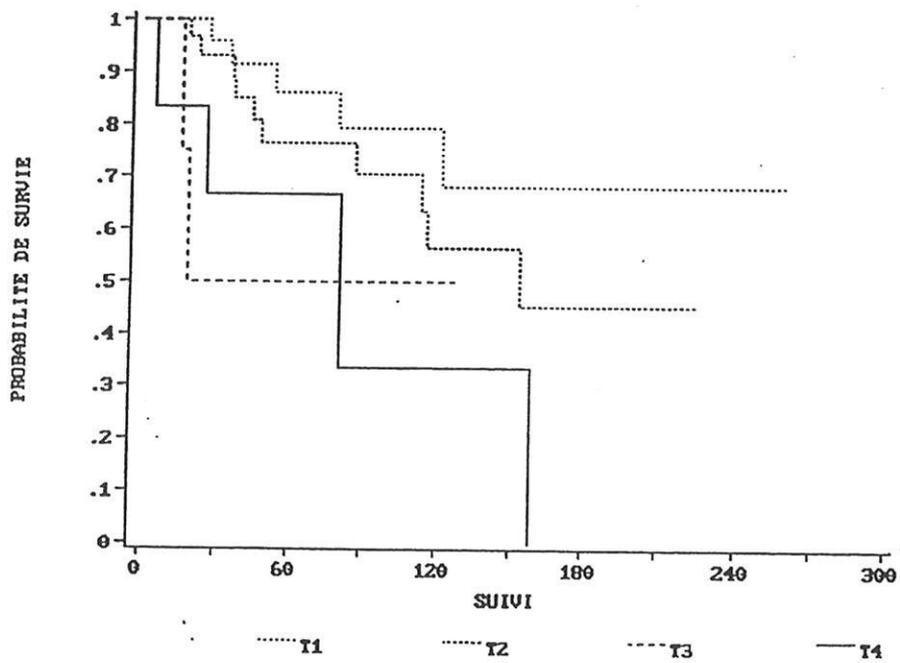


Fig. 3. Survie en fonction de la taille clinique

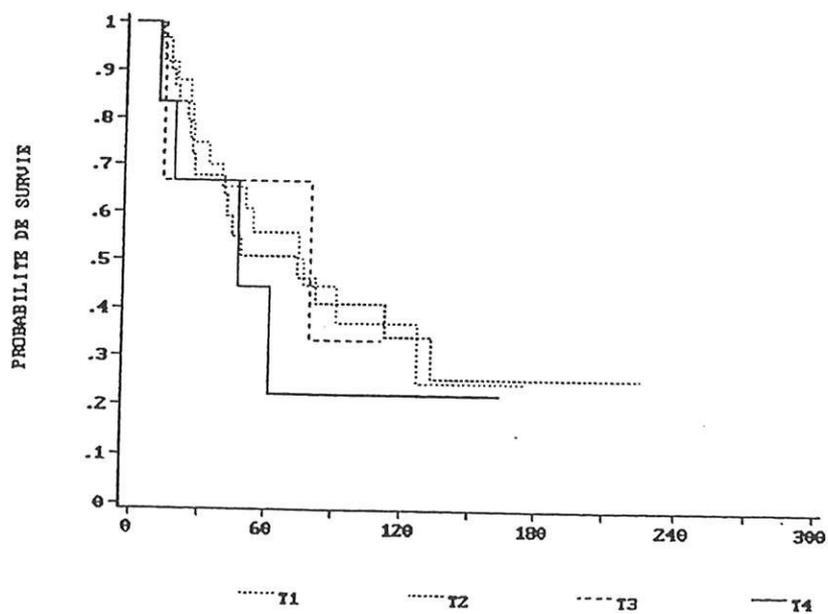


Fig. 4. Survie sans récurrence en fonction de la taille clinique

	3 ans	5 ans	S. globale
T1	96 %	86 %	68 %
T2	94 %	75 %	45 %
T3	63 %	T. peu	T. peu
T4	50 %	T. peu	T. peu

(T.peu = Trop peu d'effectifs)

Pour la survie sans récurrence, on ne retrouve pas de différence significative entre les 4 groupes. Ceci est probablement lié en partie au fait que les effectifs dans les groupes T3 et T4 sont très faibles.

2 - 4 - 3 - 2 N CLINIQUE (Annexe n°3)

Deux groupes ont été comparés: N0 (absence de ganglion palpable) et N1 (ganglion palpable).

La survie globale apparaît influencée par l'existence ou non au moment du diagnostic d'une palpation axillaire anormale, ceci de façon hautement significative ($p=0,0007$).

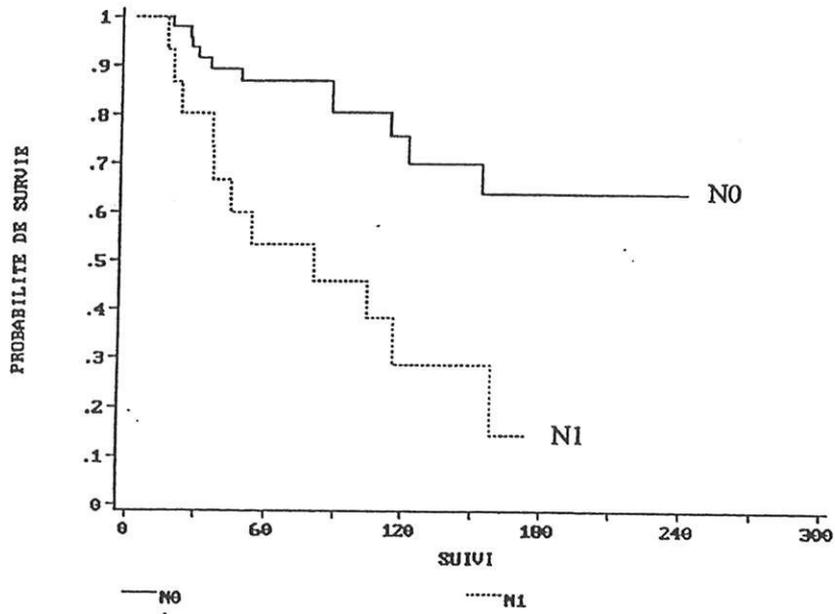


Fig 5. Survie en fonction du statut ganglionnaire clinique

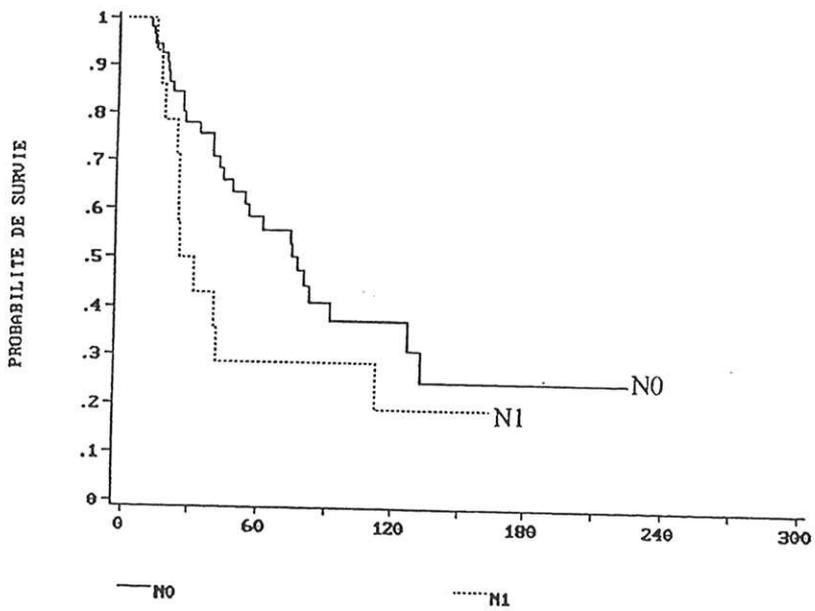


Fig. 6. Survie sans récidence en fonction du statut ganglionnaire clinique

En revanche la notion d'une palpation axillaire pathologique au diagnostic n'est pas un facteur de récurrence ($p = 0,12$).

2 - 4 - 3 - 3 N HISTOLOGIQUE (Annexes n°4 et n°5)

Nous avons comparé 2 groupes: N- (absence de ganglion histologiquement envahi) et N+ (au moins un ganglion envahi).

En terme de survie, le test de Logrank montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p = 0,0033$). La médiane de survie des patientes N- n'est pas atteinte à l'issue de la période de suivi. Celle des patientes N+ est de 83 mois.

Dans notre série, le nombre de ganglions envahis ne semble cependant pas être un facteur influençant la survie. En effet, si l'on considère 3 groupes selon le nombre de ganglions envahis (No / N₁₋₃ / N_{≥4}), on ne retrouve pas de différence statistiquement

significative entre N₁₋₃ et N_{≥4}: No - N₁₋₃ : $p = 0,0156$ (S)

No - N_{≥4} : $p = 0,023$ (S)

N₁₋₃ - N_{≥4}: $p = 0,4286$ (NS)

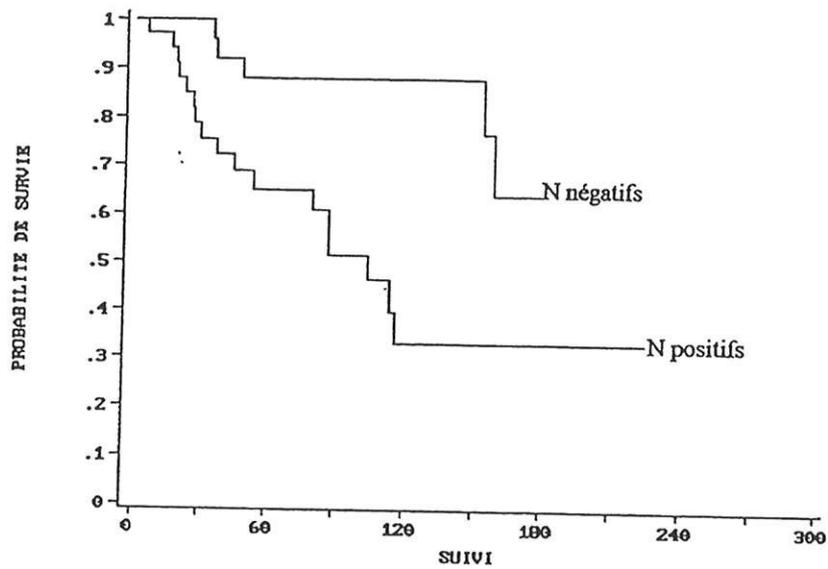


Fig. 7. Survie en fonction du statut ganglionnaire histologique (N+/N-)

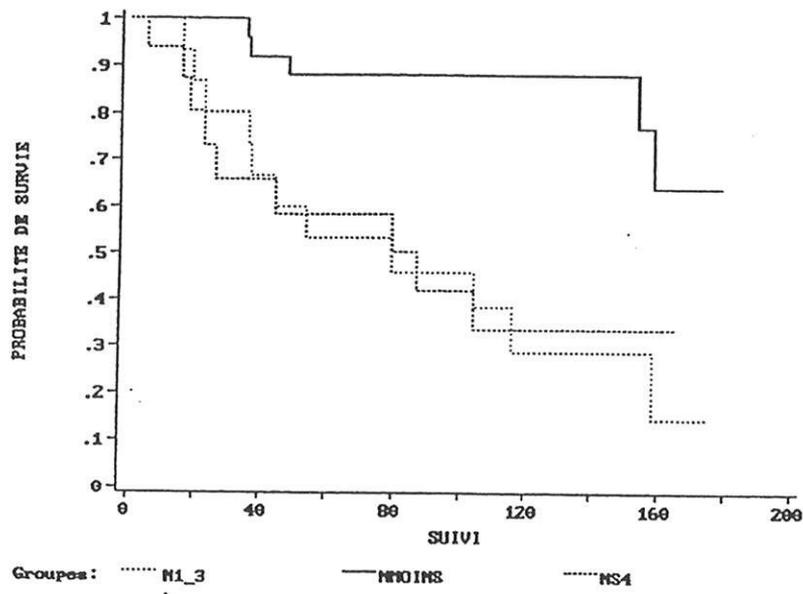


Fig. 8. Survie en fonction du statut ganglionnaire histologique (N0 / N1-3 / $N \geq 4$)

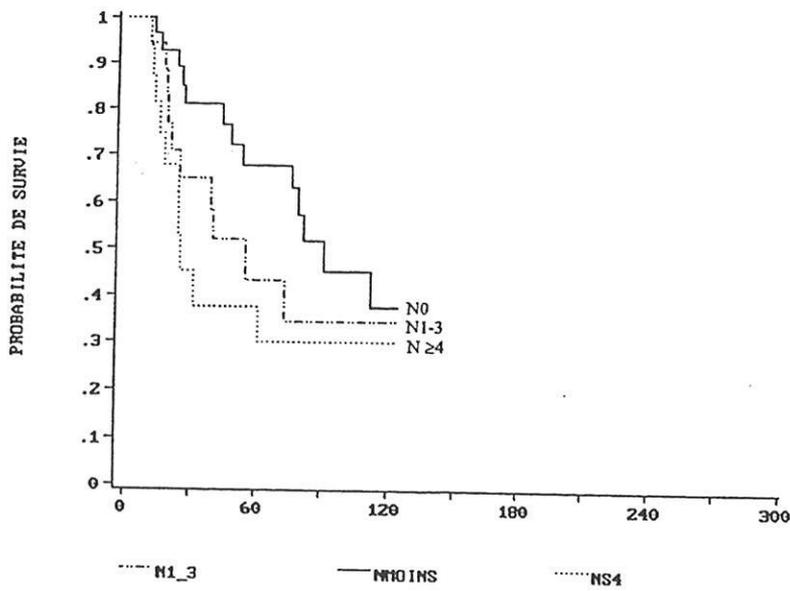


Fig. 9. Survie sans récurrence en fonction du statut ganglionnaire histologique (N0 / N1-3 / $N \geq 4$)

Annexe N°5

En revanche l'envahissement axillaire histologique n'est pas un facteur de récurrence. En terme de survie sans rechute, il n'existe en effet pas de différence statistiquement significative entre N+ et N- d'une part et No, N₁₋₃ et N_{≥4} d'autre part.

2 - 4 - 3 - 4 GRADE HISTOLOGIQUE (Annexe n°6)

On a comparé 3 groupes de grade histologique différent: SBR1, SBR2 et SBR3.

On retrouve une différence statistiquement significative uniquement entre les groupes SBR2 et SBR3:

SBR1 - SBR2 : p = 0,2603 (NS)

SBR1- SBR2 : p = 0,0738 (NS)

SBR2 - SBR3 : p = 0,259 (S)

Le faible effectif du groupe SBR1 (5 patientes) explique probablement le manque de différence du groupe SBR1 par rapport aux groupes SBR2 et SBR3.

En terme de survie sans récurrence le test de Logrank ne révèle aucune différence statistiquement significative entre les 3 groupes.

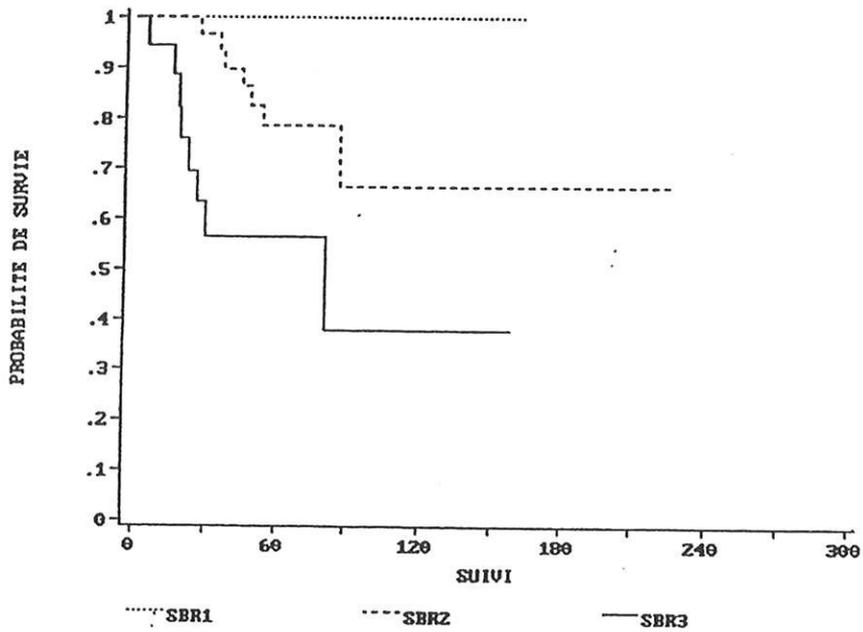


Fig. 10. Survie en fonction du grade SBR

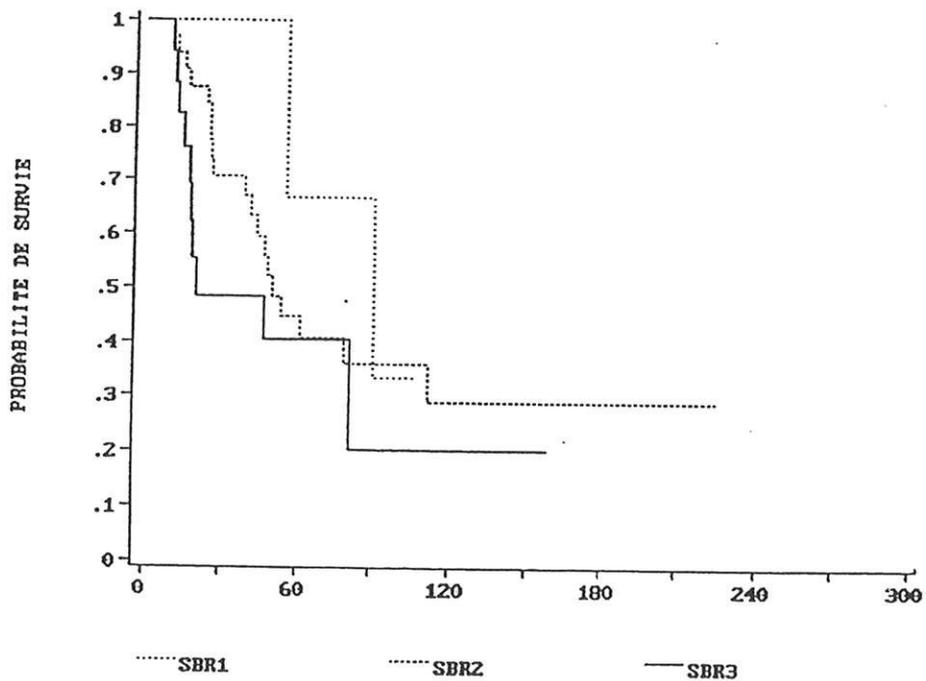


Fig. 11. Survie sans récidence en fonction du grade SBR

2 - 4 - 3 - 5 RECEPTEURS HORMONAUX (*Annexes n°7, 8 et 9*)

Dans un premier temps nous n'avons tenu compte que de la réceptivité hormonale dans son ensemble en distinguant 2 groupes: RH- et RH+.

Pour les patientes dont les RH sont négatifs, la médiane de survie globale est de 48 mois. Celle des patientes aux RH positifs n'est toujours pas atteinte. Il existe une différence hautement significative entre ces deux groupes en terme de survie ($p= 0,0023$) mais également en terme de survie sans récurrence ($p= 0,016$).

Nous avons, dans un second temps, étudié séparément les récepteurs à l'estradiol (RE) et ceux à la progestérone (RP).

Dans notre série, la survie globale et la survie sans récurrence sont liées aux taux de RE uniquement, ceci de façon significative (respectivement $p = 0,0006$ et $p = 0,0012$).

Les taux de RP n'influencent que la survie globale ($p = 0,04$) et non la survie sans récurrence ($p = 0,18$).

2 - 4 - 3 - 6 TRAITEMENT CHIRURGICAL (*Annexe n°10*)

Nous avons considéré 2 groupes : traitement radical et traitement conservateur.

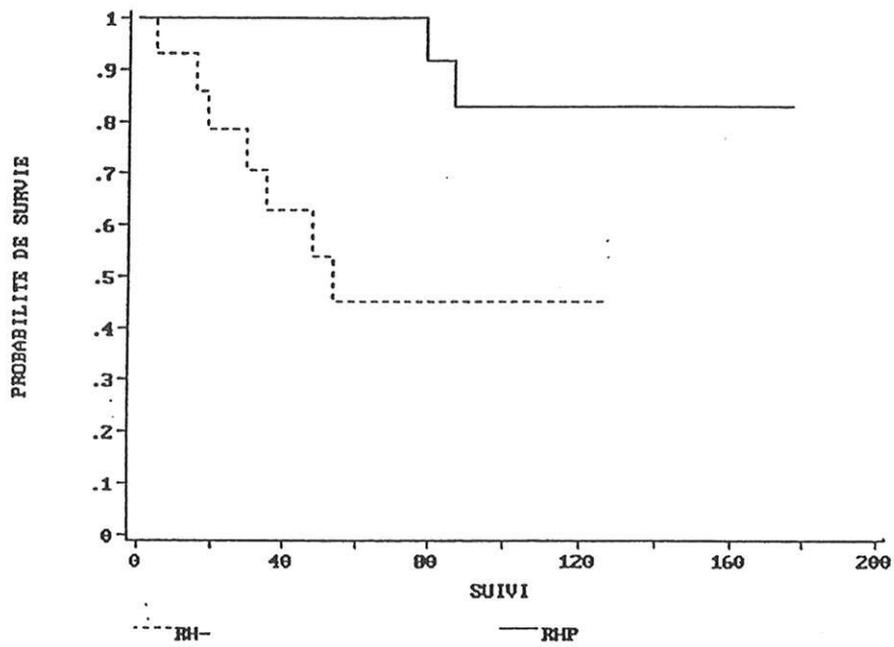


Fig. 12. Survie en fonction des récepteurs hormonaux

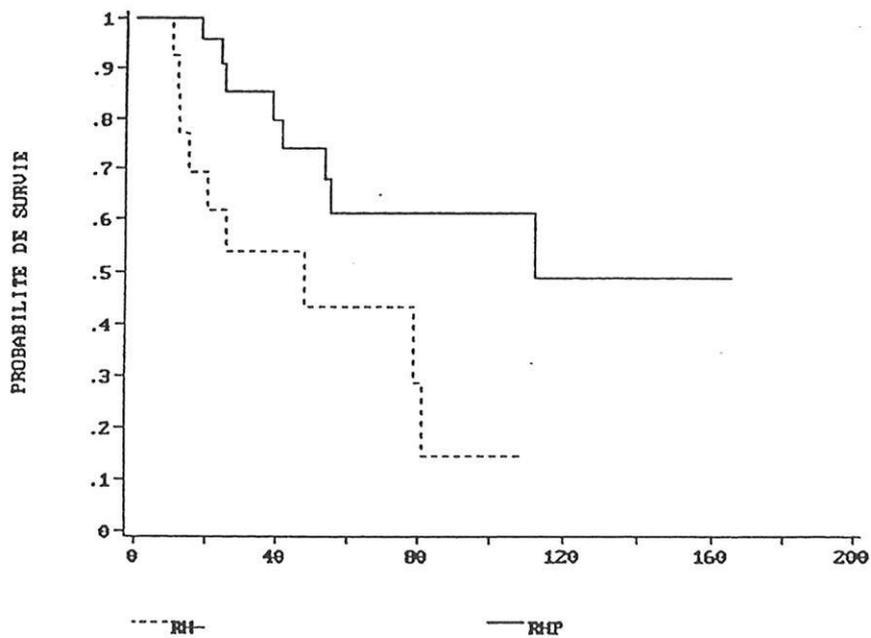


Fig. 13. Survie sans récidence en fonction des récepteurs hormonaux

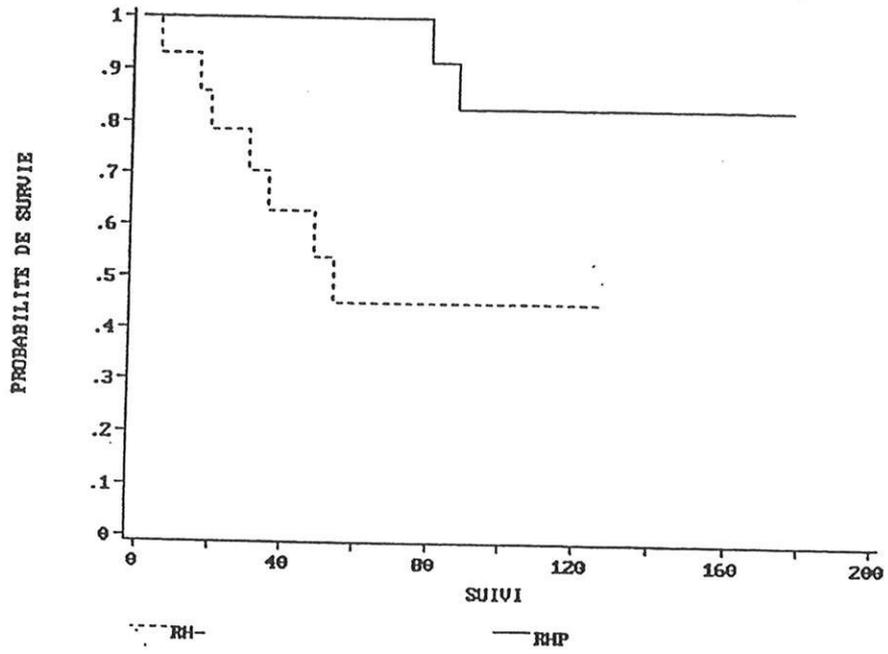


Fig. 14. Survie en fonction des récepteurs aux oestrogènes

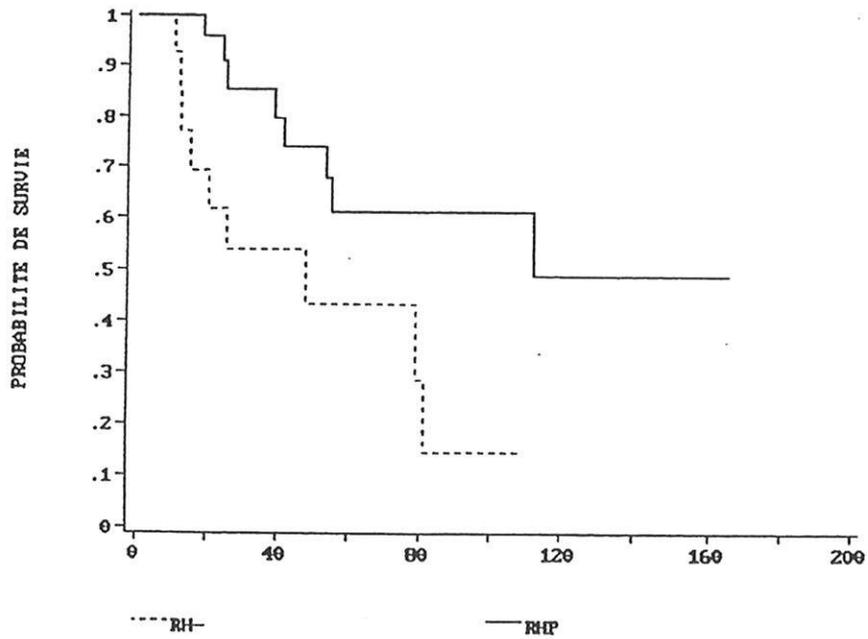


Fig. 15. Survie sans récurrence en fonction des récepteurs aux oestrogènes.

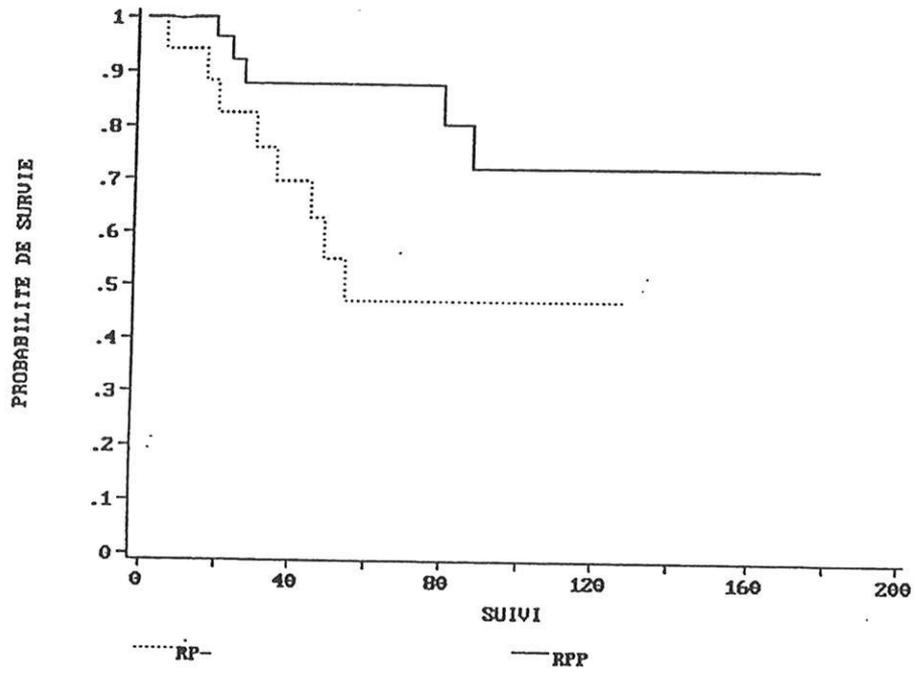


Fig. 16. Survie en fonction des récepteurs à la progestérone

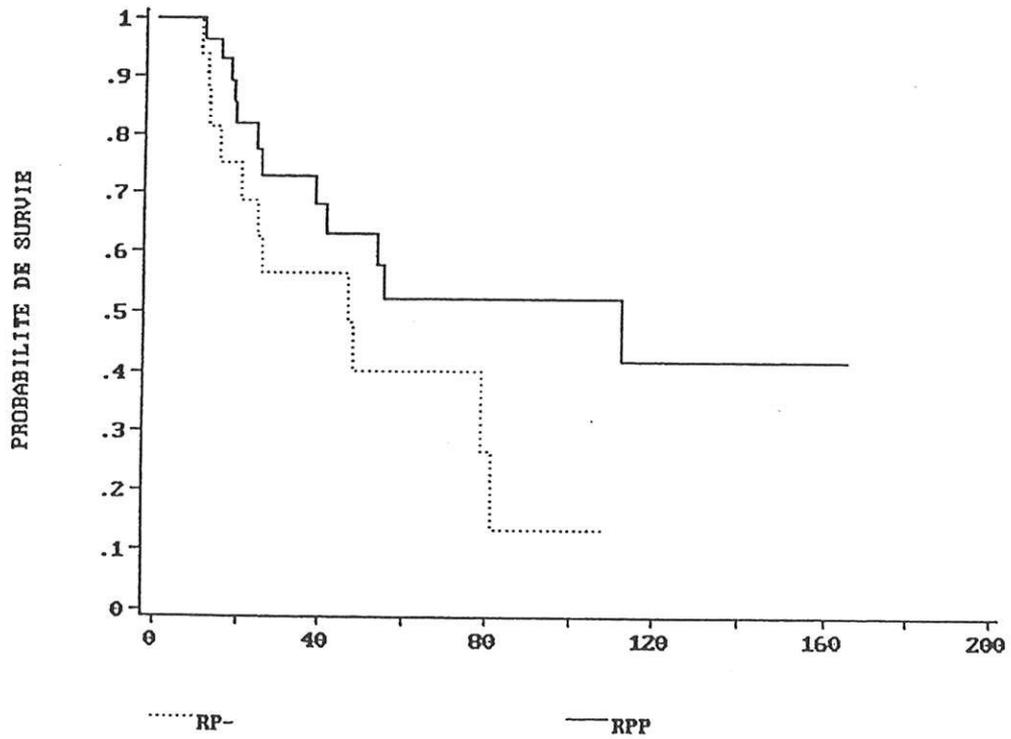


Fig. 17. Survie sans récurrence en fonction des récepteurs à la progestérone

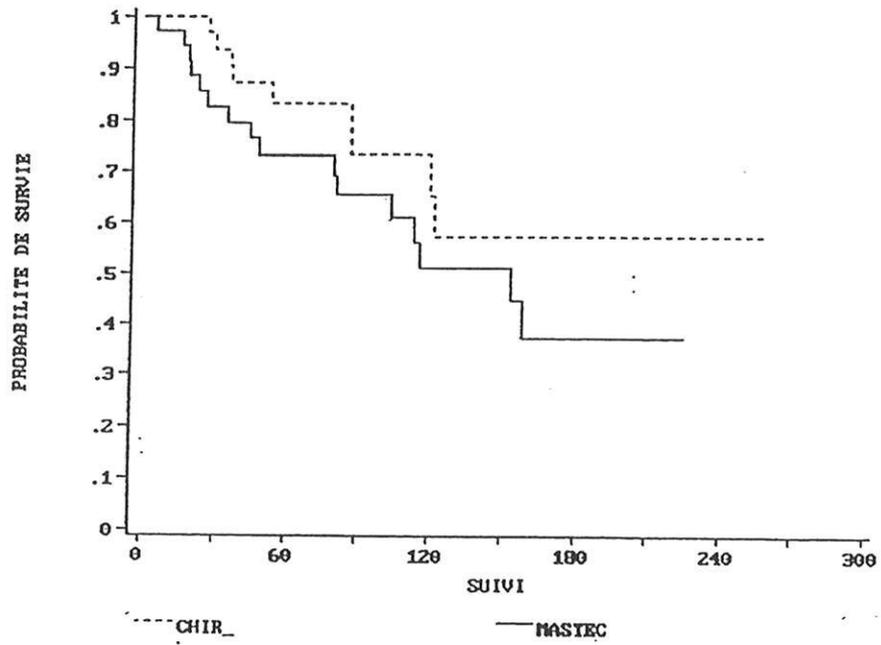


Fig. 18. Survie en fonction du traitement chirurgical

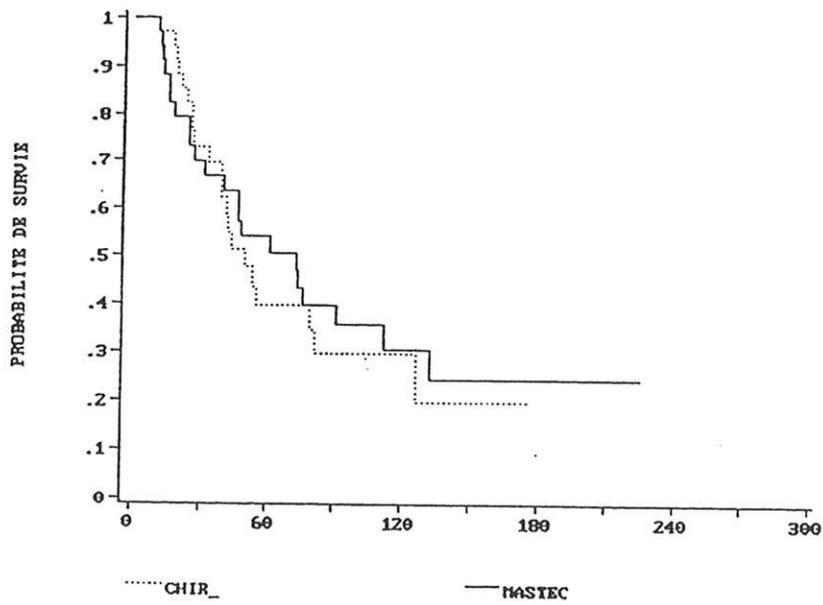


Fig. 19. Survie sans récurrence en fonction du traitement chirurgical

Les patientes traitées par mastectomie sous cutanée ou type Patey ont une médiane de survie globale à 153 mois. Celle des patientes traitées par chirurgie conservatrice n'est pas atteinte au terme de la période de suivi. Mais le test Logrank ne montre pas de différence significative ($p=0,2$).

Le type de chirurgie pour un cancer du sein chez la femme jeune n'est pas non plus un facteur de récurrence ($p=0,76$).

2 - 4 - 4 ANALYSE MULTIFACTORIELLE

Nous avons réalisé un modèle de Cox afin de déterminer l'impact des différents facteurs de pronostic classiques (taille tumorale, envahissement ganglionnaire, grade SBR, RE et RP) sur la survie globale d'une part et sur la survie sans récurrence d'autre part.

Deux variables se détachent de façon significative: les récepteurs à l'estradiol (RE) ($p=0,01$) et la taille tumorale clinique ($p=0,006$). Les RE ont un impact sur la survie plus important que la taille tumorale.

Les autres facteurs, dans la limite des données issues de notre série, ne sont pas des facteurs de pronostic indépendants. L'envahissement ganglionnaire est cependant à la limite de la significativité ($p=0,07$).

3 - ETUDE DESCRIPTIVE (PLUS DE 40 ANS)

Cette population a été extraite du logiciel Medlog du service d'oncologie médicale du CHU de LIMOGES. L'échantillon regroupe 280 patientes âgées de 40 à 70 ans et toutes traitées pour un carcinome mammaire infiltrant de 1975 à 1998.

Les différentes variables analysées issues du logiciel y avaient été entrées dans le cadre d'autres études rétrospectives bien définies ou plus récemment de façon systématique pour le suivi des patientes. Ceci peut constituer un biais. C'est la raison pour laquelle nous ne réaliserons volontairement pas d'étude de survies comparatives avec notre groupe de patientes de moins de 35 ans. Cette étude reste donc purement descriptive mais nous permet toutefois d'avoir un aperçu du profil clinique et anatomo-pathologique des patientes plus âgées. A noter que nous n'avons pas assuré de relecture des lames histologiques.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

Caractéristiques		Nombre	(%)
Age médian		57,16 ans	
Suivi médian		44,67 mois	
Taille clinique (n = 163)	T0	7	(4,3)
	T1	36	(22)
	T2	107	(39,2)
	T3	15	(9,2)
	T4	24	(14,7)
	TX	17	(10,4)

N clinique (n = 166)	N0	115	(70)
	N1	34	(20,4)
	N2	4	(2,4)
	N3	1	(0,6)
	NX	12	(7,2)
Chirurgie (n = 182)	Biopsie	15	(8,2)
	Chir. cons.	58	(31,86)
	Chir. radicale	109	(60)
Taille histologique (n = 249)	< 2 cm	96	(38,5)
	2 - 5 cm	124	(11,5)
	≥ 5 cm	29	(11,5)
Grade SBR (n = 280)	1	51	(18,2)
	2	140	(50)
	3	46	(16,5)
	NC	43	(15,3)
N histologique (n = 280)	N ₀	128	(45,5)
	N ₁₋₃	80	(28,5)
	N _{≥4}	72	(26)
RE (n = 143)	RE -	51	(35,6)
	RE +	92	(64,4)
RP (n = 143)	RP -	53	(37)
	RP +	90	(67)
CIS (n = 59)	Comédo. pur		(50)
	Mixte avec comédo.		(14)
	Mixte sans comédo.		(2)
	Cribriforme		(17)
	Papillaire		(5)
	NC		(12)

Dans la population de patientes de moins de 35 ans on constate une proportion plus importante de tumeurs de petite taille et de grade élevé. En revanche il y a deux fois plus de chirurgies radicales que conservatrices dans le groupe de femmes âgées de plus de 40 ans. La réceptivité hormonale y est également plus fréquemment positive. Enfin le pourcentage de ganglions histologiquement envahis est sensiblement identique dans les deux groupes.

DISCUSSION

En dépit de sa haute incidence, le cancer du sein est essentiellement une pathologie de la femme ménopausée. Seuls 2 à 10 % des cancers du sein surviennent avant l'âge de 35 ans (20, 76, 134), la majorité des tumeurs mammaires à cet âge là étant bénignes (146). La population de notre série représente 3,6 % de l'ensemble des patientes traitées au CHU de Limoges pour un cancer du sein durant la même période.

La relation entre l'âge au diagnostic et le pronostic des ces cancers reste un sujet largement débattu. Les controverses sont liées à plusieurs facteurs:

- L'effectif des séries étudiées est souvent faible.
- La période d'étude de la plupart de ces séries est longue, couvrant souvent plusieurs décennies. L'hétérogénéité des méthodes de diagnostic et les traitements qui ont considérablement évolué sur les 20 dernières années constituent des biais inévitables.
- L'âge jeune est une donnée variable selon les auteurs. Dans la majorité des cas, la limite est à 35 ans. Pour certaines équipes, le « cut-off » est à 30 ans, pour d'autres à 40 ans. Certains regroupent même sous le terme de « femmes jeunes » l'ensemble des femmes pré-ménopausées. Tout ceci contribue à une hétérogénéité de populations et constitue un obstacle à la comparaison de ces différentes études. Par ailleurs les comparaisons se font souvent avec des patientes de plus de 70 ans pour qui l'agressivité thérapeutique est moindre.

Notre étude rétrospective a porté sur 72 patientes traitées de 1975 à 1997 pour un cancer du sein survenu avant leur 35ème année de vie.

En étude univariée, nous avons identifié plusieurs facteurs de pronostic de survie: la réceptivité hormonale négative et notamment celle vis à vis des oestrogènes, le N clinique, l'envahissement ganglionnaire histologique (N histologique), la taille tumorale et le grade SBR. Le seul facteur de récurrence retenu est la réceptivité hormonale négative aux oestrogènes.

En modèle de Cox, les 2 seuls facteurs ayant un impact sur la SSR et la SG sont les récepteurs à l'estradiol et la taille tumorale.

AGE

Habituellement, le cancer du sein de la femme jeune apparaît comme un facteur de mauvais pronostic.

Est-ce lié à l'association de facteurs de mauvais pronostic dans cette sous population ? Ou bien l'âge est-il un facteur pronostic indépendant ? Par ailleurs, la longueur de surveillance ne rend-elle pas plus importante la probabilité de développer des métastases ou un cancer secondaire et par la même d'altérer la survie ?

A ce jour dans la littérature les résultats sont très controversés.

Dans les études faisant une simple dichotomie (< ou > 50 ans; pré et post-ménopausées), l'âge n'influence pas la survie (11,140,155). En plaçant la limite à 40 ans, Cascinelli et Kurtz parviennent à la même conclusion (27, 88).

Le SWOG (SouthWest Oncology Group), Chevallier et d'autres auteurs font état de résultats contraires (3, 30).

Ainsi deux grandes séries du nord de l'Europe établies à partir de registres nationaux ont suggéré que le jeune âge (< 35 ans pour la première et < 30 ans pour la seconde) était un facteur de mauvais pronostic(1,76). Mais aucune n'a considéré la chimiothérapie adjuvante, ni établit d'étude comparative stade à stade avec des groupes plus âgés.

En appareillant sur le stade, Sutherland et al. et Yancick n'ont pas observé de différence significative de survie entre les populations d'âge différent. Là encore, ces résultats ne font pas l'unanimité (92, 110, 154). Mais il est à noter que le statut hormonal et le traitement post chirurgical varient considérablement d'une étude à l'autre les rendant difficilement comparables.

Dans une récente étude de l'Institut Gustave Roussy, en analyse multivariée l'âge reste un facteur pronostic indépendant pour la survie globale. Le risque de décès est de 1,8 fois plus important dans le groupe le plus jeune par comparaison aux plus âgés de 34-40

ans et 41-55 ans ($p < 0,004$). Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre le taux de rechute et l'âge au diagnostic avec une décroissance de ce taux de 4 % par an (129).

Pour Noyes l'âge est un facteur de récurrence significatif uniquement pour les patientes ne présentant pas d'envahissement histologique axillaire ($p < 0,01$) (115).

Pour Nixon et al., les femmes de moins de 35 ans ont également un risque significativement plus élevé de développer une récurrence loco-régionale ($p = 0,002$) ou à distance ($p = 0,03$) en comparaison avec des patientes plus âgées. En modèle de Cox, l'âge inférieur à 35 ans reste un facteur pronostic prédictif de récurrence loco-régionale ($RR = 1,70$), de récurrence à distance ($RR = 1,60$) et de survie ($RR = 1,50$). Dans cette étude l'âge inférieur à 35 ans est souvent associé à d'autres facteurs de mauvais pronostic. Cependant après ajustement statistique de ces variables, l'âge reste un facteur prédictif indépendant (114).

SURVIES

Avec des survies globale (SG) et sans récurrence (SSR) à 5 ans respectivement de 78% et 48% notre étude se rapproche de nombreuses autres. Le tableau ci-dessous résume les résultats de séries relevées dans la littérature.

AUTEURS	AGE / NB	PERIODE	SUIVI MED. (mois)	SG. 5 ANS	SSR. 5 ANS
Noyes**	30 / 310	1945 - 77			43%
Anderson**	30 / 227	1950 - 89		80 %	65 %
Host	34 / 700	1955 - 80		60 %	
Adami	34 / 880	1960 - 79		65 %	
Schmidt	35 / 226	1960 - 87	84	72 %	
Rosen	35 / 266	1964 - 79		75 %	69 %
Recht*	35 / 47	1968 - 81	63	89 %	74 %
Chabner*	35 / 201	1968 - 86		90 %	79 %
Butler	50 / 163	1973 - 78	75	90 %	85 %
Backhouse	35 / 54	1974 - 84	53	82 % (T0-2;N0-1) 14 % (T3;N2)	53 %
Albain**	35 / 125	- 83	47	90 % (N-) 85 % (N+)	70 % (N-) 57 % (N+)
Kurtz**	40 / 62	1975 - 83	71		81 %
Bobin***	40 / 87	1976 - 82		82%	72 %
Bonnier**	35 / 93	1976 - 92	58		82 %
De la Rochefordière**	33 / 100	1981 - 85	80	71 %	35 %
Fowble***	35 / 64	1981 - 91	55	87 %	68 %
Chung**	40 / 210	1985 - 92	84	70 %	60 %

Les études marquées d'une astérisque (*) ont fait l'objet d'une comparaison avec un groupe de patientes plus âgées sans noter de différence. Dans la majorité des cas cependant les survies sont significativement altérées (**) dans la population la plus jeune, avec parfois une dissociation entre la survie globale et la survie sans récurrence (***).

Ainsi, par exemple, De la Rochefordière dans une étude portant sur 1703 patientes préménopausées âgées de 23 à 55 ans porteuses de tumeurs stade I-II-III diagnostiquées entre 1981 et 1985 et traitées par chirurgie (conservatrice ou pas)-radiothérapie +/- chimiothérapie adjuvante fait état de taux de survie significativement plus faible pour le groupe des moins de 34 ans par rapport aux groupes 34-40 ans et 41-55 ans (respectivement à 5 ans 71,2 %, 85,7 % et 87,1 %) (129).

Chung parvient aux mêmes conclusions en étudiant 2 populations (< et > 40 ans) de 1985 à 1992 (SG et SSR respectivement à 70 % et 60 % versus 79 % et 63 % $p < 0,05$) (31). Dans une étude des hôpitaux publics de Marseille, tout aussi récente mais avec un suivi médian plus court (58 mois), les chiffres de SSR sont similaires (82 % versus 90 % $p = 0,04$) (22).

Dans l'analyse de San Antonio rapportée par K.S. Albain, en étude univariée la SG et la SSR sont affectées dans le groupe des moins de 30 ans par rapport aux groupes plus âgés. Ceci est valable tant pour les N- que pour les N+. Par contre en étude multivariée, l'âge inférieur à 30 ans n'est un facteur pronostic indépendant de récurrence et de survie globale que pour les N+. Leur risque de rechute par rapport aux patientes de plus

de 50 ans de 1,83. A l'inverse, pour Fowble, l'âge n'a de valeur pronostique uniquement pour les N-; il n'influence pas le devenir des patientes N+(3).

Malgré les différentes périodes d'observation et les variations en terme d'effectifs on observe une certaine homogénéité dans les chiffres de survie globale à 5 ans (60 à 90 %) alors que ceux concernant la survie sans récurrence sont plus variables (35 à 85 %).

La diversité des populations étudiées peut expliquer en partie ces résultats. En effet, certains (26) n'ont inclus que les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, d'autres (19, 28, 88, 124) ont exclus les sujets ayant une tumeur supérieure à 5 cm. Par ailleurs, les traitements administrés sont très disparates allant de la chirurgie seule(26) à l'association chirurgie-radiothérapie-chimiothérapie avec ou sans anthracyclines. A noter enfin que Recht qui n'a pas observé de différence entre les populations de plus et moins 35 ans ne présentait dans le groupe le plus jeune que 47 sujets. Ce faible effectif peut expliquer l'absence de différence.

L'âge apparaît donc comme un facteur indépendant de récurrence. Mais de nombreux auteurs font également état de caractéristiques anatomo-pathologiques et chirurgicales influençant l'évolution.

SBR

Les carcinomes mammaires de la femme jeune sont, par rapport à la population plus âgée, de grade histologique élevé (17, 31, 86, 88, 124), mais présentent également un envahissement ganglionnaire histologique plus fréquent. Rares sont les auteurs faisant état d'observations contraires(19). Selon les séries, la proportion de tumeurs de grade III varient, chez les femmes de moins de 40 ans, de 10 à 42 %. Avec 36% de tumeurs de haut grade nous sommes dans la fourchette observée dans la littérature.

TAILLE TUMORALE

Les diagnostics des cancers de notre étude ont été majoritairement portés à des stades précoces (T0, T1, T2). Plusieurs auteurs rapportent les mêmes observations (11, 115).

D'autres n'évoquent aucune différence dans la distribution des stades(171), ne rapportant aucune corrélation entre la taille et l'âge(144).

Tout comme Albain (3),Ribiero(126) a au contraire observé une proportion plus importante de tumeurs évoluées (T3 et T4) dans la population des moins de 30 ans. La survie globale de ces jeunes femmes était significativement inférieure pour les stades II et III uniquement mais pas pour les stades I.

Bonnier(22) et Albain(3) ont également constaté un nombre de tumeurs localement évoluées (T3) significativement plus élevé dans les populations les plus jeunes (respectivement 20 % et 30 % avec $p = 0,01$ et $< 0,01$). Le premier signale par ailleurs une discordance importante entre la taille clinique et la taille histologique (souvent inférieure) des tumeurs des femmes de moins de 35 ans suggérant une activité stromale particulièrement importante par rapport aux femmes plus âgées.

L'étude rétrospective du M.D. Anderson(3) sur 3505 patientes dont 125 de moins de 30 ans, fait état d'une survie sans récurrence significativement altérée chez les moins jeunes N- ($p < 0,01$), notamment pour les tumeurs de moins de 5 cm (51 % versus 69 % $p < 0,05$).

En 1992 Eskelinen a évalué l'impact pronostique de différents paramètres (cliniques, histologiques et histo-morphométriques) sur une série de 56 patientes ayant au plus 40 ans. En étude multivariée les seuls facteurs prédictifs indépendants retenus sont la taille ($p = 0,02$) et l'envahissement ganglionnaire histologique ($p = 0,016$)(49). Rosen dans son étude portant sur 166 patientes plus jeunes (≤ 35 ans) parvient aux mêmes conclusions. Il observe une corrélation hautement significative entre la taille tumorale et la rechute ($p < 0,001$)(131). Nous sommes parvenus à des conclusions similaires.

L'impact du jeune âge sur la survie a été signalé par d'autres quelle que soit la taille tumorale(76, 107), sauf pour les stades I (31). Schmidt ne la constate que pour les stades II N+(141).

ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

52 % des patientes de notre série avaient au moins 1 ganglion axillaire envahi, et un quart n'en avaient pas moins de 4.

En reprenant la bibliographie concernant le sujet on retrouve des chiffres similaires variant de 34 % à 56 % (6,19,22,60,129,124,131,140). Mais pour De la Rochefordière, Bobin, Schmidt, Albain (du SWOG) et Fowble la proportion d'adénopathies envahies n'est pas significativement supérieure à celle observée chez les femmes plus âgées et n'est pas un facteur influençant la survie.

Pour Noyes (115), au sein d'une même population de moins de 30 ans, l'envahissement ganglionnaire n'est pas un facteur pronostic.

Dans la série finlandaise d'Eskelinen (49) le statut ganglionnaire histologique est le seul facteur, parmi de nombreux critères histologiques, prédictif indépendant de rechute.

Rosen (131) parvient aux mêmes conclusions, le type histologique, l'existence d'embols lymphatiques et la période de diagnostic n'étant pas, selon lui, des facteurs pronostic péjoratifs du cancer du sein de la femme jeune.

Dans l'analyse de San Antonio rapportée par K.S. Albain les patientes les plus jeunes (< 35 ans) présentent de façon significative plus de ganglions histologiquement envahis et notamment plus de 3 ganglions, ainsi qu'une réceptivité hormonale négative plus

fréquente, des tumeurs de grande taille et une importante fraction de cellules en phase S. Par contre ni le statut de la ploïdie, ni le taux de cathepsine D et ni l'expression de Her 2 neu ne varient de façon significative (3).

RECEPTEURS HORMONAUX

Dans notre étude rétrospective, sur les 44 patientes évaluables, la moitié présentaient des récepteurs hormonaux positifs (RE+ et RP+) et un tiers des récepteurs dissociés (RE+/RP- ou RE-/RP+). Seules 16 % possédaient un statut hormonal négatif.

Cette dernière valeur est inférieure aux différents résultats fournis dans la littérature. En effet selon les auteurs, le taux de récepteurs hormonaux négatifs (RE- seul ou RE-/RP- en fonction des séries) varient de 26 % à 55 %. Ils sont statistiquement supérieurs à ceux observés dans des groupes plus âgés (3,60,129). Pour certains il n'existe cependant pas de corrélation entre le statut hormonal et la survie (16,140). Dans une récente étude, Collett (36) rapporte une valeur pronostic aux récepteurs hormonaux dans les 5 premières années uniquement, quel que soit l'âge de diagnostic.

Pour Bonnier (22) il existe une différence statistiquement significative dans le statut hormonal (RE et RP dissociés ou évalués ensemble) des cancers du sein des femmes de moins de 35(A) ans comparé à celui des femmes préménopausées de plus de 35 ans(B)

et à celui des femmes ménopausées(C). Le nombre de patientes ayant des récepteurs positifs est plus faible dans le groupe le plus jeune et la valeur médiane de ces taux est significativement plus basse(cf. tableau ci dessous).

	A	B	C
RE %	56,4	71,5	77,6
RE médiane	18,5	33,5	88,5
RP %	55,7	77,1	60,7
RP médiane	11	51	24
RE-RP- %	28,6	17,3	19,4
RE+RP+ %	42,8	66,4	56,6
RE-RP+ %	12,7	10,7	2,9
RE+RP- %	15,9	5,6	21,2

Le SWOG a étudié le devenir de 768 patientes réparties en 3 groupes d'âges différents (≤ 35 ans, préménopausées ≥ 35 ans, post ménopausées). Globalement il n'existe aucune différence en terme de survie. Mais en ne considérant que les femmes présentant une réceptivité hormonale positive (RE+), la survie globale est significativement inférieure chez les plus jeunes. Ceci n'est plus valable pour les RE - (3).

Pour Sigurson, le jeune âge est corrélé positivement aux RE-, aux RP- mais également à la ploïdie et négativement à la fraction élevée de cellules en phase S (144).

A noter enfin que pendant la grossesse, qui constitue pourtant une phase d'imprégnation hormonale, on retrouve au niveau de ces tumeurs hormono-dépendantes des taux de récepteurs hormonaux paradoxalement bas par rapport à ceux des femmes non enceintes (23). Ceci peut s'expliquer par un phénomène de compétition au niveau des sites récepteurs entre l'hormone libérée en grande quantité et le radio-ligand utilisé en radio-immunologie. Il faut dans ces conditions préférer, si cela est possible, les techniques immunohistochimiques qui s'intéressent à des épitopes spécifiques du récepteur.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Dans notre série, on a constaté globalement autant de mastectomies que de chirurgies premières conservatrices. Le type de chirurgie n'a influencé ni la rechute ni la survie.

Le traitement par chirurgie conservatrice-radiothérapie des tumeurs mammaires de stade I et II est maintenant une alternative acceptée à la mastectomie. Plusieurs études prospectives (53,95,164) et rétrospectives (66,88,124) ont démontré une équivalence en terme de survie à long terme.

L'étude d'Anderson (6) qui s'est étendue sur une longue période (1950-1989), a constaté une augmentation significative de la survie ($p= 0,009$) sur les deux dernières

décades alors même que l'on a réalisé moins de chirurgies radicales et que la chimiothérapie a été introduite. Il a en revanche observé, tout comme Sigurson, plus de rechutes locales après chirurgie conservatrice ($p < 0,5$) sans cependant noter d'impact sur la survie. Par ailleurs Anderson a fait état d'un taux de rechutes à distance identique (36 % versus 32 %) quel que soit le traitement chirurgical, corroborant l'hypothèse de Fisher (72) selon laquelle la rechute locale est plus un facteur de risque qu'une cause de diffusion métastatique(53).

Beaucoup d'auteurs s'accordent à dire qu'il n'existe pas de contre-indication à réaliser une chirurgie conservatrice chez une jeune femme porteuse d'un cancer du sein (11,22,28,68,102,131,153) qu'il soit infiltrant ou non (89,134).

Les séries avec un long suivi, rapportent un taux de récurrence locale à 5 ans de l'ordre de 9 à 26 % (60,66,63,88,102,124,153) mais le pronostic n'en est pas assombri. Chabner l'a également vérifié pour des patientes présentant une histoire familiale néoplasique (28).

Le taux de 20 % que nous rapportons est donc dans la fourchette observé dans la littérature.

Auteurs	Tx. Rechutes Locales	Méd. suivi (an)
Matthews	15 %	2
Fowble	24 %	8
Kurtz	16 %	11
Halverson	12 %	7
Chabner	20 %	5
Solin	12 %	5

Bonnier (22) insiste cependant sur la nécessité de bien porter l'indication du traitement conservateur et d'être particulièrement attentif sur les marges de résection

En effet Schnitt(141) a relu les lames de 71 reprises chirurgicales, après exérèse première macroscopiquement incomplète pour un carcinome mammaire T1 ou T2, avant radiothérapie externe. Un résidu tumoral a été retrouvé dans 62 % des cas. Il est significativement plus fréquent chez les patientes qui possédaient une tumeur infiltrante avec un contingent intra-canalair extensif (c'est à dire plus de 25 % de la masse tumorale) par rapport à celles ne possédant pas de foyer in situ (88 % vs 48 %). La nature et la quantité de ce résidu différent également selon qu'il existe ou pas initialement de l'intra-canalair. Dans le premier cas, le résidu est essentiellement de type in situ sur un mode extensif. Dans le second cas, il s'agit plutôt de micro-foyers infiltrants avec parfois de l'in situ limité.

Moyennant des marges d'exérèse saines (c'est à dire ≥ 1 cm), la seule taille d'un foyer de CIC n'est pas une contre-indication à la chirurgie conservatrice(89).

Sur un échantillon de 597 patientes dont 47 âgées de moins de 35 ans, toutes traitées par tumorectomie sans reprise chirurgicale-radiothérapie, Recht (124) a observé un taux de rechute locale à 5 ans de 26 % pour le groupe de jeunes femmes contre 10 % pour les plus âgées ($p = 0,002$). Il a également montré une incidence des carcinomes intra-canalaire plus élevée chez ces femmes les plus jeunes (44 % vs 31 %) mais que seul, cet item ne suffisait pas à expliquer une telle différence en terme de récidence. D'ailleurs, même

en absence de contingent in situ, les femmes de moins de 35 ans rechutent localement plus fréquemment ($p = 0,0003$).

CIC

En 1988, Lagios (89) a fait part d'une étude portant sur 79 cancers in situ de moins de 25 mm, tous âges confondus, traités par tumorectomie sans radiothérapie ni curage axillaire. Il a montré que le risque de récurrence locale et le délai de récurrence étaient fonction du grade histologique. Ainsi il a estimé le risque de récurrence pour les hauts grades, les grades intermédiaires et les bas grades respectivement à 20 %, 1 % et 0 % dans des délais médians respectifs de 26 et 87 mois. Silvertein arrive aux mêmes conclusions (151).

Pour Kurtz (88) le haut risque de rechute locale observé chez les jeunes femmes (≤ 40 ans) traitées par chirurgie conservatrice macroscopiquement complète est aussi le reflet de caractéristiques histologiques. Il retient en étude univariée une incidence statistiquement significative de CIS extensif, de grade histologique élevé et de stroma majoritairement lymphocytaire. En étude multivariée, seuls le stroma lymphocytaire et le caractère extensif du CIS (sans préjuger du type architectural du CIS) influencent la rechute locale. Ni le grade SBR ni les marges de résection microscopiques ne sont retenus comme facteurs de pronostic indépendants. Ainsi en ne considérant que les patientes de moins de 40 ans présentant à la fois un stroma lymphocytaire intense et plus de 50 % de CIS, Kurtz a observé 80 % de rechute locale contre 32 % s'il n'existe qu'un seul facteur et 3 % si aucun des 2 facteurs ne figure.

Peu de travaux font état du CIC de la femme jeune. Par rapport aux populations plus âgées, son incidence n'est pas plus élevée, comme l'aurait suggéré l'hypothèse que le CIC est un stade de passage obligatoire avant le cancer invasif du sein. Dans l'étude de Sananes (134) portant sur les femmes de moins de 35 ans il représente 2 % des cancers, soit un taux à peine inférieur aux taux des CIC purs de la population générale. Il faut toutefois noter qu'il existe un biais lié au fait que seules les femmes plus âgées bénéficient d'un dépistage systématique: ce taux de 2 % est donc probablement sous-évalué.

Dans notre série nous avons observé une nette prédominance de CIS de type comédo-carcinome pur ou mixte.

Le comédo-carcinome a longtemps été une entité anatomo-pathologique mal définie. Malgré ceci, il apparaît souvent associé à des critères biologiques péjoratifs tels qu'une activité cellulaire proliférative importante (103,108) , une sur-expression de l'oncogène c-erbB-2 (96) ou bien une fréquence plus importante de micro- foyers invasifs dans le stroma(89,108,149). Silverberg (146) a comparé des tumeurs non invasives pures et des tumeurs mixtes (composante non invasive associée en quantité variable à une composante infiltrante). Il a montré une incidence plus élevée de CIS massif dans les formes mixtes. Si l'on considère les 3 items classiquement retenus pour définir le comédo-carcinome, seuls le caractère massif et le haut grade préjugent du potentiel invasif de ce CIS (la nécrose n'est pas retenue). L'envahissement ganglionnaire histologique n'est pas corrélé au type de l'in situ mais à l'envahissement du stroma.

Dans sa série sur 150 tumeurs à double contingent (canalaire infiltrant et intracanalair), Goldstein a constaté que le grade du CIS était souvent corrélé à celui du CCI: c'est ainsi que tous les CIS de grade I ou I+II étaient associés à un CCI bien ou modérément différencié, alors que 60 % des CIS de grade III étaient associés à un CCI faiblement différencié. Il n'a pas observé de relation entre le type architectural du CIS et le grade du CCI (62).

Le type cellulaire et architectural du carcinome in situ est un élément important à considérer dans la décision thérapeutique. Certains ont proposé un index pronostic (l'index pronostic de Van Huys) établi en fonction de la taille tumorale, des marges d'exérèse et des critères cellulaires (grade et présence ou non de nécrose). Cet index a permis de définir 3 groupes différents, de pronostic en terme de rechutes locales différents dans le but de guider la conduite à tenir thérapeutique (149).

Dans un rapport récent Collett et al a étudié le risque de décès par cancer dans différentes tranches d'âge en fonction d'une version modifiée de l'index pronostic de Nottingham. Cet index tient compte de la taille tumorale, du statut ganglionnaire et de la surface nucléaire médiane (et non du grade histologique comme à l'origine). Il a constaté, contrairement a plusieurs travaux considérant des critères histologiques mais aussi cliniques, que la majorité des femmes de moins de 45 ans avaient un index faible par rapport aux plus âgées (36).

STROMA PERITUMORAL

L'influence du stroma lymphocytaire en terme de récurrence locale est évoqué par plusieurs. On ne sait cependant à l'heure actuelle si la réaction lymphocytaire intervient directement dans la physiopathologie de la récurrence ou bien si cette récurrence est la conséquence de l'association de facteurs de mauvais pronostic dont la réaction lymphocytaire intense.

Dans la littérature la corrélation entre l'infiltration intense par ces cellules mononucléées, le haut grade et la négativité de la réceptivité hormonale a été bien documenté (5,29). Ainsi Chabon et al. a évalué les interactions de ces trois facteurs (grade nucléaire, infiltration lymphocytaire et réceptivité à l'estradiol) en fonction de l'âge au diagnostic. Il a observé une association significative entre l'âge et l'intensité de l'infiltration lymphocytaire: dans la population de moins de 50 ans seules 28 % des tumeurs avaient une infiltration lymphocytaire faible de grade 1, alors que 48 % présentaient une infiltration intense de grade 3. Chez les femmes plus âgées, ces chiffres sont respectivement à 61 et 23 % . Par ailleurs dans le groupe des patientes de moins de 50 ans présentant un stroma lymphocytaire de faible intensité, le pourcentage de RE+ passe de 78% à 46% au fur et à mesure que le grade SBR croît. Dans la population des femmes plus âgées ayant les mêmes caractéristiques lymphocytaires, la décroissance du taux des RE+ en fonction du SBR est moins brutale et le pronostic meilleur(29).

Enfin des études immunohistochimiques ont montré que les cellules mononuclées rencontrées dans le cancer du sein étaient essentiellement des cellules de type T et que celles au contact des cellules tumorales étaient des cellules suppresseurs (16,81). Ainsi la réaction cellulaire du stroma ne serait pas directement impliquée dans la rechute mais la favoriserait.

FACTEURS DE PRONOSTIC DE 2^{ème} GENERATION

Les études évaluant les facteurs pronostiques protéiques ou moléculaires dans les populations de femmes jeunes sont encore rares et ont, pour l'instant peu d'implications pratiques.

Il existe une forte corrélation entre la fraction cellulaire en phase S élevée, la ploïdie et les facteurs de mauvais pronostic classiques dont le jeune âge (166). Albain a rapporté un nombre de cancers avec une fraction cellulaire en phase S et une expression anormale de la p53 significativement plus élevées chez les femmes de moins de 35 ans (4).

Fabian a dosé par immunohistochimie la protéine p53 au niveau d'un matériel d'aspiration mammaire chez des femmes à haut risque de cancers du sein (antécédents familiaux au 1er degré, cancer du sein controlatéral, antécédent de cancer in situ...). 40 % de ces femmes présentent un taux élevé de p53 mutée dans leur produit d'aspiration. L'hyperexpression de la p53 mutée est corrélée avec une hyperexpression du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (R-EGF) (73 %), une aneuploïdie (54 %) et une cytologie

atypique (38 %). 92% des femmes avec une hyperexpression de la p53 mutée ont une maladie proliférative du sein(50).

De la même façon une étude anglaise portant sur 163 cancers du sein survenus avant l'âge de 40 ans a retrouvé une incidence de la protéine p53 nettement plus élevée par rapport à un groupe contrôle plus âgé, traduisant, selon les auteurs, une importante instabilité génique chez les femmes jeunes(63).

Koenders a évalué l'intérêt du R-EGF chez 376 patientes porteuses de tumeurs mammaires. 55 % de ces tumeurs étaient considérées R-EGF positif. Cette positivité est inversement corrélée au taux des récepteurs oestrogéniques, progestéroniques et l'âge. En étude univariée, le R-EGF est prédictif de la SSR ($p= 0,03$) et de SG($p= 0,002$). Mais en analyse multivariée, la valeur pronostique du R-EGF disparaît au profit des RE et RP(87).

En revanche, pour Sainsbury le dosage du R-EGF permet d'identifier parmi les femmes jeunes un sous groupe à haut risque de rechute locale(133).

Il y a peu de d'articles sur le rôle de l'oncogène HER 2/neu dans le cancer du sein de la femme non ménopausée. En 1996, Xing a cependant conclu que son amplification détectable par hybridation in situ par immunofluorescence est un facteur indépendant de rechute chez les femmes de moins de 40 ans(170).

Camisa n'a pas retrouvé de corrélation entre l'âge et le taux de cathepsine D, classiquement facteur significatif de survie sans rechute chez les femmes plus âgées.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Dans notre série, le cancer du sein a été découvert dans la grande majorité des cas (85 %) par la patiente elle même ou par son médecin lors de la palpation mammaire. Seuls 6 cas sur 67 évaluables ont été évoqués sur la mammographie, dont 2 dans le cadre d'un dépistage individuel.

Depuis 1963, de grands essais internationaux randomisés ont évalué l'impact du dépistage de masse du cancer du sein par la mammographie associée ou non à l'examen clinique. On citera le HIP (Health Insurance Plan) de New York qui en 1963 a randomisé 62 000 femmes âgées de 40 à 64 ans en 2 groupes, un bénéficiant de deux incidences mammographiques associées à un examen clinique annuels, l'autre caractérisé par l'absence de surveillance particulière(142). On retiendra également 4 études suédoises (l'essai de Kopparberg-Ostergotland(158), la série de Malmö(9), l'étude de Stockholm(56) et celle d'Edimbourg(128)) initialisées entre 1976 et 1981, intéressant de 23 000 à 135 000 femmes dont le dépistage n'a été réalisé que mammographiquement sans examen clinique. Enfin 2 essais canadiens (NBSS1(105) et NBSS2(106)) ont été menés dans les années 80 sur respectivement 53 000 et 43 000 sujets. Seul le premier a inclus des patientes préménopausées selon des modalités semblables à l'étude new-yorkaise.

Aucun de ces essais n'a inclus de patientes de moins de 35 ans, les plus jeunes étant âgées de 40 ou 45 ans selon les séries. Sur un total de plus de 500 000 femmes incluses, dont 180 000 âgées de 40 à 49 ans, il a été mis en évidence une diminution de la

mortalité par cancer du sein de 20 à 30 % par rapport à la population contrôle. Ce bénéfice n'a cependant été observé que dans la population de plus de 50 ans. Aucun des essais n'a montré de différence de taux de mortalité statistiquement significative pour les femmes de la tranche d'âge 40-49 ans. L'étude suédoise d'Edimbourg rapportée par Tabar à 13 ans de suivi montre par exemple une réduction de la mortalité de 34% pour les femmes âgées de 50 à 74 ans et seulement de 12 % pour celles ayant la quarantaine.

Miller², Eckhart, Elwood ont publié 4 métaanalyses regroupant les essais suscités en ne s'intéressant qu'aux femmes âgées de 40 à 49 ans(46,47,106). Les risques relatifs rapportés varient de 0,85 à 1,08 témoignant de l'absence de différence entre le groupe dépisté et le groupe contrôle et donc du manque d'intérêt du dépistage de masse chez les femmes préménopausées.

Par ailleurs, la sensibilité de la mammographie en temps qu'outils de dépistage a été évaluée en fonction de la tranche d'âge. Il apparaît clairement une meilleure sensibilité et spécificité de cet examen radiologique pour les femmes âgées de 50 ans ou plus par rapport à celles de 40 à 49 ans(90). Mais ceci reste controversé, notamment avec l'amélioration de la qualité des mammographies avec des chiffres de sensibilité variant de 65 à 90 % chez les femmes de moins de 40 ans (34,52,103). Dans son étude randomisée, Tabar fait toutefois état d'un taux de faux négatifs de 38 % dans la tranche 40-49 ans et de 24 % dans la tranche 50-59 ans. Eu égard à ce manque de sensibilité, Dixon et al. recommandent la réalisation d'une cytoponction à l'aiguille de toute masse ou image suspecte même chez la femme jeune(42). En dépit de toutes ces données, les résultats

d'une récente étude montrent une augmentation nette du nombre de mammographies réalisées entre 30 et 40 ans (70) en dehors de tout dépistage organisé.

L'examen clinique de la glande mammaire garde toutefois encore une place prépondérante surtout dans cette sous population de femmes jeunes. En effet, 44 % des cancers du sein de la femme âgée de 50 à 59 ans sont découverts par mammographie contre seulement 19 % dans la tranche 40-49 ans. A noter cependant qu'aucun essai randomisé n'a évalué l'intérêt de l'examen clinique seul par rapport à l'absence de surveillance particulière. Tout comme la mammographie, un contrôle de qualité de cet examen clinique est nécessaire(105).

En 1933, Adair recommandait déjà l'autopalpation mammaire(12). Mais les différentes études menées depuis n'ont pas révélé d'intérêt en terme de dépistage(59,93). L'auto-palpation ne constitue pas un substitut à l'examen clinique médical ou à la mammographie. Ces 3 modalités sont complémentaires. Un essai randomisé(semiglazov) débuté en 1985 à Leningrad évalue l'intérêt de l'auto-palpation(139). Plus de 120 000 femmes âgées de 40 à 64 ans ont été incluses, la moitié devant réaliser un examen personnel des seins, les autres rien de particulier. On observe plus de biopsies dans le groupe « palpé », sans plus de réduction de la mortalité. Il n'y a pas de différence significative quand à la taille des tumeurs et à l'envahissement ganglionnaire. Les résultats sont encore trop précoces, la fin de la période de suivi étant prévue en 1999.

Qu'en est-il du dépistage chez les femmes à risque, les femmes présentant un ou des antécédents familiaux de cancers gynécologiques? Il n'existe pas d'étude randomisée permettant d'évaluer l'intérêt de la mammographie dans ce contexte. Cet examen apparaît être sensible chez la femme à risque, sans pour autant entraîner un bénéfice en terme de réduction de la mortalité par cancer du sein. (85,143).

Malgré la faible prévalence du dépistage mammographique, l'incidence du cancer in situ chez les femmes de moins de 50 ans a triplé en 30 ans (91,168).

CONTRACEPTION ORALE

Dans sa méta-analyse en 1990, en ne considérant que les études cas-controlle, Romieu a observé une augmentation significative du risque de cancer mammaire uniquement chez les femmes préménopausées ($p= 0,01$). Ce risque est d'autant plus important que la prise du contraceptif oral est étalée sur au moins 4 années avant la première grossesse ($R= 1,72$). Le biais évident de sélection selon lequel les femmes sous pilule sont plus fréquemment examinées sur le plan général et mammaire apporte un bémol à ces résultats(99). D'ailleurs l'analyse des études prospectives ne permet pas à l'auteur d'aboutir aux mêmes conclusions(130).

L'absence d'influence de la pilule sur le cancer de la post-ménopausée est un des éléments permettant de soutenir l'hypothèse selon laquelle les causes des cancers du sein

des femmes jeunes et celles des femmes post-ménopausées sont différentes(97,121). La période d'exposition , et notamment celle comprise entre les ménarches et la première grossesse, apparaît un élément important à considérer. Mais seules les études prospectives avec un long suivi permettront de conclure de façon plus formelle sur le rôle de la contraception orale. En effet les femmes susceptibles d'avoir pris ce moyen de contraception sur une longue période commencent à peine à constituer les groupes des post-ménopausées.

PARITE

Seules 20 % des patientes de l'étude n'avaient pas d'enfant au moment du diagnostic.

La parité est un facteur de risque reconnu. Les femmes nullipares ont un risque de développer un cancer du sein plus important par rapport aux femmes-mères si leur première grossesse est survenue à un âge précoce. Mais pour Papatestas, la parité est également un facteur de pronostic(120). En 1979, il a publié une étude non randomisée portant sur 608 patientes opérées d'un cancer du sein par mastectomie. La survie sans récurrence à 5 ans est significativement inférieure chez les nullipares (42 % vs 60 % $p = 0,012$), la différence est d'autant plus élevée que la taille tumorale est importante. Il en est d'ailleurs de même pour la gravité (50 % vs 61 % $p = 0,048$). Pour d'autres auteurs (74), le sexe masculin du premier enfant est associé à l'apparition plus précoce de métastases.

Dans une étude cas-contrôle française la notion de grossesse tardive et la nulliparité sont des facteurs de risque retenus uniquement pour la population des femmes de plus de 45 ans. Chez les femmes plus jeunes 2 autres facteurs de risque d'ordre morphologique (faible index de Quetelet et haute taille) ont été évoqués(24).

GROSSESSE

Dans notre série, dans 7 % des cas, le cancer du sein est survenu pendant une grossesse ou les 6 premiers mois du post-partum. Dans la littérature, le diagnostic à cette période là est peu fréquent. Certaines publications (32,78,115)montrent une évolution défavorable de ces cancers, d'autres l'absence d'effet (122,126). En 1997, Bonnier et al. a rapporté les résultats d'une étude cas-témoins évaluant l'influence de la grossesse sur le devenir du cancer du sein. Il a retrouvé une incidence de cancers inflammatoires, de grosses tumeurs (T3, T4) et de réceptivité hormonale négative plus élevée dans le groupe constitué des femmes enceintes ou venant de l'être. Leur survie sans récidence, leur survie sans métastase et leur survie globale sont significativement diminuées. Les explications à cette évolution défavorable sont multiples et variées: l'incidence élevée des cancers inflammatoires (bien que l'évolution reste significativement péjorative après exclusion des cancers inflammatoires à stade, grade et envahissement ganglionnaire histologique équivalents), des modifications biologiques liées à la grossesse (stéroïdes, facteurs de croissance, cytokines et cellules immunitaires), les modifications géniques héréditaires et la

moindre efficacité des traitements adjuvants au décours d'une grossesse. En analyse multivariée, la grossesse apparaît toutefois comme un facteur pronostic significatif et indépendant. Pour Guinée(63), la notion de grossesse récente(c-a-d datant de moins de 4 ans) contribue à altérer le pronostic des cancers des femmes jeunes. Ainsi chaque année de l'intervalle grossesse-diagnostic du cancer, le risque de décès par cancer diminue de 15 %.

ANTECEDENTS FAMILIAUX - GENETIQUE

Nous avons observé un ou plusieurs antécédent(s) familial(aux) néoplasique(s) chez un tiers des patientes de l'étude. Dans 11 % des cas il s'agissait d'un antécédent au 1^{er} degré.

Les jeunes femmes porteuse d'un cancer du sein ont plus fréquemment une histoire familiale néoplasique. Dans une population encore plus jeune que la notre(< 30 ans), Anderson a constaté jusqu'à plus de 20 % de cancers du sein au 1^{er} degré(8). D'autres ne font pas état de proportions aussi importantes (1)mais les données en matière d'antécédents sont difficiles à obtenir surtout dans le cadre d'études rétrospectives.

L'étiologie du cancer du sein semble varier selon l'âge de survenue: chez la femme jeune on incrimine les facteurs génétiques et les événements de la vie génitale, alors que chez la femme plus âgée on retient les facteurs environnementaux (109). Plus

réemment DeWaard et al. a même évoqué le rôle de facteurs nutritionnels au niveau de systèmes endocrines où interviennent les oestrogènes(44).

Le pourcentage de cancers du sein résultant directement de la mutation du gène BRCA1 varie de 2 à 10 % (35,152). La probabilité pour qu'un cancer du sein soit lié à la mutation du gène est considérablement influencée par l'âge au diagnostic: 33 % pour ceux diagnostiqués entre 20 à 29 ans, 22 % si le cancer est retrouvé entre 30 et 39 ans et 13 % s'il est découvert après 40 ans. On estime que moins d'1 % des cancers de la femme âgée est lié à la mutation de ce gène (33).

Les femmes porteuses de la mutation ont au cours de leur vie un risque de développer un cancer du sein(45,58,72) estimé à 80 % à l'âge de 70 ans et à 16 % à 40 ans (contre respectivement 10 et 0.5 % en absence de mutation). Par ailleurs leur risque de développer un cancer controlatéral à 5 ans est significativement plus important par rapport aux femmes non porteuses de cette mutation (31 % vs 4 % $p = 0,0007$)(127). Robson et al. n'a cependant pas montré de différence en terme de survie globale et de survie sans récidence à 5 ans entre les « BRCA1 + » et les « BRCA1 - » en dépit d'une fréquence plus élevée dans le 1^{er} groupe de grades élevés et d'une réceptivité hormonale négative. D'autres auteurs parviennent à des conclusions identiques(8,17,79). Certains suggèrent même une survie supérieure pour les patientes présentant une histoire familiale(169), avec dans une étude cas-contrôle un risque de décès par cancer diminué de moitié par rapport aux femmes sans antécédent(98). Les résultats sont donc très controversés.

Dans une étude prospective portant sur 4660 femmes porteuses d'un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 55 ans, Bernstein a observé 136 cancers controlatéraux. Pour les femmes ayant une histoire familiale néoplasique, le risque relatif de développer un cancer controlatéral est de 1,91 quel que soit l'âge de survenue du cancer dans la parenté au 1^{er} degré. Ce risque est respectivement de 3,36 et 2,25 lorsque le diagnostic chez la soeur ou la mère est porté avant l'âge de 46 ans(15).

En faisant abstraction de la notion d'antécédent familial, Bonnier a cependant observé une incidence significativement ($p=0,003$) élevée de cancers controlatéraux dans la population de moins de 35 ans (RR = 2,98).

Le risque tumoral pour les parentes au 1^{er} degré d'une femme porteuse d'un cancer du sein est variable selon l'âge de survenue et le caractère uni ou bilatéral de la tumeur. Ottman(117) et al. ont rapporté un risque relatif de 5 pour les soeurs des patientes ayant un cancer bilatéral diagnostiqué avant 50 ans, de 10,5 pour les soeurs des patientes ayant un cancer bilatéral diagnostiqué avant 40 ans et de 2,5 pour les soeurs des patientes ayant un cancer unilatéral diagnostiqué avant l'âge de 40 ans. Pour les parentes au 1^{er} degré d'une patiente porteuse d'une tumeur unilatérale survenue en post-ménopause, ce risque est sensiblement identique à celui de la population générale (7).

CANCERS SECONDAIRES

On ne peut pas ne pas évoquer le risque de cancers secondaires dans cette population jeune où certaines ont une espérance de vie supérieure à 40 ans.

Boice rapporte chez la patiente de moins de 45 ans traitée par mastectomie puis radiothérapie un risque relatif de cancer mammaire controlatéral de 1,59 par rapport à celle n'ayant pas été irradiée. Il n'est pas retrouvé d'augmentation de ce risque dans la population de plus de 45 ans(21).

Certains sous-groupes de patientes, et notamment celles présentant des prédispositions génétiques, pourraient avoir un risque plus important de développer un cancer controlatéral après radiothérapie. Ceci a été observé chez les hétérozygotes vis à vis du gène de l'ataxie-télangiectasie (156). Cependant à nos jours, aucune preuve formelle n'a été apportée.

Plusieurs études (10,54) ont démontré que chez les patientes irradiées le risque de leucémie était de 0,4 % contre 0,1 % pour celles n'ayant pas eu de radiothérapie externe. Ces chiffres sont cependant probablement surestimés du fait de l'amélioration des techniques d'irradiation depuis la parution de ces résultats.

L'incidence des sarcomes radio-induits a été estimée à 10, 20 et 30 ans respectivement à 0,2 %, 0,43 % et 0,78 % (159).

Enfin 2 études ont observé un risque de cancer bronchique homolatéral au sein irradié modérément élevé au delà de 10 ans de suivi, sans aucune incidence dans le champ pulmonaire controlatéral (111,112).

CONCLUSION

Les cancers du sein survenant avant l'âge de 35 ans sont rares et présentent donc des caractéristiques anatomo-cliniques particulières. Notre étude fait état d'une proportion importante de carcinomes infiltrants de haut grade fréquemment associés à un contingent intracanalair agressif et diffus. Par ailleurs les ganglions axillaires sont majoritairement envahis et les récepteurs hormonaux négatifs. Enfin il existe souvent des antécédents familiaux néoplasiques. En analyse multivariée, la réceptivité aux oestrogènes est le facteur de pronostic indépendant le plus puissant.

A l'heure actuelle, la valeur pronostique de l'âge est encore extrêmement discutée. Seules les études comparatives avec des populations plus âgées permettent de l'évoquer.

Les facteurs pronostiques biologiques et moléculaires de deuxième génération suscitent beaucoup de travaux mais n'ont pour l'instant pas d'impact thérapeutique notamment chez les jeunes femmes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMI HO., HANSEN J., JUNG B., RIMSTEN A.
Familiaty in breast cancer: a case-control study in a Swedish population.
Br. J. Cancer., 1980; 42: 71-7.
- 2 - ADAMI H.O., MALKER B., HOLMBERG L, PERSSON I., STINE B.
The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer.
N. Eng. J. Med., 1986; 315: 559-63.
- 3 -ALBAIN.K., ALLRED.DC., CLARKGM.
Breast cancer outcome and predictors of outcome : Are there age differentials ?
Journal of NCI monographs, 1994; 16: 35-42.
- 4 -ALBAIN KS., GREEN S., LEBLANC M.
Proportional hazards and recursive partitioning and amalgamation analyses of the Southwest Oncology Group
node positive adjuvant CMFVP breast cancer data base: a pilot study.
Breast cancer Res. Treat., 1992; 22: 273-94.
- 5 -AN T., SOOD U., PIETRUK T., cummings g., HASHIMOTO K., CRISSMAN JD.
In situ quantitation of inflammatory mononuclear cells in ductal infiltrating breast carcinoma.
Am. J. of Pathol., 1987; 128 (1): 52-60.
- 6 -ANDERSON.BO., SENIE.R., VETTO.J., WONG.G., McCORMICK.B., BORGEM.P.
Improved survival in young women with breast cancer.
Annals of surgical oncology, 1995; 2(5): 407-415.
- 7 -ANDERSON DE., BAZDIOCH MD.
Bilaterality in familial breast cancer patients.
Cancer, 1985; 56: 2092.
- 8 -ANDERSON DE., BAZDIOCH MD.
Survival in familial breast cancer patients.
Cancer, 1986; 58: 360-65.
- 9 -ANDERSON I., ASPEGREN K., JANSON L.
Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial.
B. M. J., 1988; 297:943.
- 10 -ANDERSSON M., STORM HH., MOURIDSEN HT.
Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst., 1991; 83: 1013-17.
- 11 -BACKHOUSE.CM., LLOYD-DAVIES.ERV., SHOUSHA.S., BURN.JI.
Carcinoma of breast in women aged 35 or less.
Br. J. Surg., 1987; 74: 591-93.
- 12 -BAINES CJ.
Physical examination of the breast cancer.
J. Gerontol., 1992; 47.
- 13 -BASSET P., BELLOCQ JP., WOLF C., STOLL C., HUTIN P., LIMACHER JM., PODHAJER OL.,
CHENARD MP., RIO MC., CHAMBON P.
A novel metaloproteinase specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas.
Nature, 1990; 348: 699-704.

- 14 -BASTIAN.D.
Le sein- Développement et anatomie du sein normal.
Edition ESKA, Paris; 1995: 21-40.
- 15 -BERNSTEIN J., THOMPSON W., RISH N.
The genetic epidemiology of second primary breast cancer.
Am. J. Epidemiol., 1992; 136: 937-48.
- 16 -BHAN AK., DESMARAIS CL.
Immunohistologic characterization of major histocompatibility antigens and inflammatory cellular infiltrate in human breast cancer.
J. N. C. I., 1983; 71: 507-13.
- 17 -BIGNON.YJ., FONCK.Y., CHASSAGNE.MC.
Histoprognostic grade in tumours from families with hereditary predisposition to breast cancer.
The lancet, 346; XXXXX: 258.
- 18 -BLOT W.J., DEVESA S.S., FRAUMENI J.F.
Declining breast cancer mortality among young women.
J. Natl. Cancer. Inst., 1987; 78: 451-54.
- 19 -BOBIN.JY., MIGNOTTE.H., RIVOIRE.M., PLAT.R., CANELO.R., JAIME.G.
Le pronostic des cancers du sein opérables des femmes de moins de 40 ans.
Bull. Cancer, 1991; 78: 819-29.
- 20 -BODY.G.
Le cancer de la femme jeune: a-t-il des particularités sur les plans diagnostique, thérapeutique et pronostique ?
Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1994; 89: 570-72.
- 21 -BOICE JD., HARVEY EB., BLETTNER M., STOVALL M., FLANNERY JT.
Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer.
N. Engl. J. Med., 1992; 326: 781-85.
- 22-BONNIER.P., ROMAIN.S., CHARPIN.C., LEJEUNE.C., TUBIANA.N., MARTIN.PM., PIANA.L.
Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features.
Int. J. Cancer, 1995; 62: 138-44.
- 23-BONNIER.P.,ROMANI.S., DILHUYDY.JM., BONICHON.F., JULIEN.JP., LEJEUNE.C., MARTIN.PJ., PIANA.L.
Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study.
Int.J. Cancer, 1997; 72: 720-727.
- 24 -BOUCHARDY.C., LE.MG., HILL.C.
Risk factors for breast cancer according to age at diagnosis in a french case-control study.
J. Clin. Epidemiol, 1990; 3: 267-75.
- 25 -BRICOUT.N.
Chirurgie du sein.
Edition Springer-Verlag, Paris:1992.
- 26 -BUTLER JA., BREDSKY S., MENENDEZ-BOTET C., KINNE DW.
Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrence.
Cancer, 1985; 55: 1178-81.

- 27 -CASCINELLI N., GRECO M., BUFALUINO R.
Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1987; 23: 795-99.
- 28 -CHABNERT E., NIXON A., GELMAN R., HETEKIDIS S., RECHT A., BORSTEIN B.,
CONNALY J., SCHNITT S., SILVER B., MANOLA J., HARRIS J., GARBER J.
Family history and treatment outcome in young women after breast conserving surgery and radiation therapy
for early stage breast cancer.
J. C. O., 1998; 16 (6): 2045-51.
- 29 -CHABON AB., GOLDBERG JD., VENET L.
Carcinoma of the breast: interrelations among histopathologic features, estrogen receptor activity, and age of
the patient.
Human Pathology, 1983; 14 (4): 368-72.
- 30 -CHEVALLIER B., ASSELAIN B., CRAIC Y.
The prognostic value of patient age at initial diagnosis of operable breast cancer. Implications for neoadjuvant
chemotherapy?
In *Proceedings of Second International Congress of Neo-Adjuvant Chemotherapy*, 1988; p76.
- 31 -CHUNG M., CHANG H.R., BLAND K.I., WANEBO H.J.
Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women.
Cancer, 1996; 77: 97-103.
- 32 -CLARK G., MCGUIRE WL.
Follow-up study of Her-2/neu amplification in primary breast cancer.
Cancer Res., 1991; 51: 944-48.
- 33 -CLAUS EB., RISCH N., THOMPSON WD.
Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone study.
Am. J. Hum. Genet., 1991; 48: 232.
- 34 -COHEN MI., MINTZER RA., MATTHIES HJ.
Mammography in women less than 40 years of age.
Surg. Gynecol. Obstet., 1985; 160: 220-22.
- 35 -COLDITZ GA., WILLET WC., HUNTER DJ.
Family history, age and risk of breast cancer.
JAMA, 1993; 270: 338.
- 36 -COLLET K., SKJAERVEN R., MAEHLE BO.
The prognostic contribution of estrogen and progesterone receptor status to a modified version of the
Nottingham Prognostic Index.
Br. Cancer Res. and Treat., 1998; 48: 1-9.
- 37 -COOPMAN PJ., BRACKE ME., LISSITZKY JC., DE BRUYNE GK., VAN ROY FM., FOIDART
JM., MAREEL MM.
Influence of basement membrane molecules on directional migration of human breast cells lines in vitro.
J. Cell. Sci., 1991; 98: 395-401.
- 38 -CONTAMIN R., BERNARD P., FERRIEUX J.
Gynécologie générale. Deuxième partie.
Edition Vigot Frères, Paris: 1977.

- 39 -COURDY A., HERY M., GIOANNI J., ABBES M., MONTICELLI j., ETTORE F., MOLL JL., NAMER M.
Factors affecting relapse in node-negative breast cancer. A multivariate analysis including the labeling index.
Eur. J. Cancer. Clin. Oncol., 1989; 25 (2): 351-6.
- 40 -COX DR.
Regression models and life tables.
J. Stat. Soc., 1972; 34: 167-220.
- 41 -DE PAREDES.ES., MARSTELLER.LP., EDEN.BV.
Breast cancers in women 35 years of age and younger : mammographic findings.
Radiology, 1990; 177: 117-19.
- 42 -DIXON.JM.
Diagnosing breast carcinoma in young women.
BMJ, 1991; 302: 911.
- 43 -DE ROQUANCOURT.A., BROCHERIO.C.
Le sein - Tumeurs malignes du sein.
Edition ESKA, Paris; 1995: 41-45.
- 44 -DE WAARD F., BAANDERS-VAN HALEWIJN E., HUIZINGA J.
The bimodal age distribution of patients with mammary cancer.
Cancer, 1964; 17: 141-51.
- 45 -EASTON DF., BISHOP DT., FORD D. et al.
Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families.
Am. J. Hum. Genet., 1993; 52: 678-701.
- 46 -ECKHARDT S., BADELLINO F., MURPHY GP.
UICC meeting on breast cancer screening in pre-menopausal women in developed countries.
Int. J. Cancer, 1994; 56: 1.
- 47 -ELWOOD JM., COX B., RICHARDSON AK.
The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women.
Online J. Curr. Clin. Trials, 1993; 32: 93.
- 48 -EPSTEIN.R.
Analysis of natural history of breast cancer in young women.
The lancet, 1992; 340: 1287.
- 49 -ESKELINEN.M., LIPONEN.P., AALTOMAA.S., KOSMA.VM., SYRJÄNEN.K., ALHAVA.E.
Breast cancer in young women : Clinical, histological and morphometric prognostic factors.
Anticancer research, 1992; 12: 1237-42.
- 50 -FABIAN CJ., ZALLES C., KAMEL S., ZEIGER S., SIMON C., KIMLER BF.
Breast cytology and biomarkers obtained by random fine needle aspiration: use in risk assesment and early chemoprevention trials.
J. Cell. Biochem., 1997; 28-29: 101-10.
- 51 - FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER.
Monographie des cancers du sein.
Edition Doin, Paris: 1991.

- 52 -FERGUSON CM., POWELI RW.
Breast masses in young women.
Arch. Surg., 1989; 124: 1338-41.
- 53 -FISHER B., REDMOND C., POISSON R.
Eighth-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.
N. Engl. J. Med., 1989; 320: 822-28.
- 54 -FISHER B., ROCKETTE H., FISHER ER., WICKERHAM DL., REDMOND C. BROWN A.
Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative therapy: the NSABP experience.
J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1640-58.
- 55-FISHER.ER., SASS.R., FISHER.B., WICKERAM.L., PAIKSM., AND COLLABORATING NASBP INVESTIGATORS.
Pathologic findings from national surgical adjuvant breast project (protocol 6). Intraductal carcinoma.
Cancer, 1986; 57: 197-208.
- 56 -FLETCHER S., BLACK W., HARRIS R.
Special article: report of the International Workshop on Sreening for breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst., 1993; 85: 1644.
- 57 -FOLKMAN J.
New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research.
Eur. J. Cancer, 1996; 32A(14): 2534-9.
- 58 -FORD D., EASTON DF., BISHOP T., NAROD S., GOLDGAR DE and the Breast Cancer Linkage Consortium.
Risk of cancer in BRCA1-mutations carriers.
The Lancet, 1994; 343: 692-5.
- 59- FOSTER RS., COSTANZA MC.
Breast self-examination practices and breast cancer survival.
Cancer, 1984; 53: 999.
- 60-FOWBLE.BL., SCHULTZ.DL., OVERMOYER.B., SOLIN.LJ., FOX.K., JARDINES.L. OREL.S., GLICK.JH.
The influence of young age on outcome in early stage breast cancer.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1994; 30: 23-33.
- 61 -GESCHICKTER.C.
Diseases of the breast.
Lippincott-Raven edition, Philadelphie, 1945: 15-41.
- 62 - GOLDSTEIN NS., MURPHY T.
Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the bresat. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems.
Am. J. Clin. Pathol., 1996; 106 (3): 312-18.

- 63 -GUINEE VF., OLSSON., MOLLER T., HESS KR., TAYLOR SH., FAHEY T., GLADIKOV JV., VAN DEN BLINK JW., BONICHON F., DISCHE S.
Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer.
The Lancet, 1994; 343(8913): 1587-9.
- 64 -HAAGENSEN CD.
Diseases of the breast. Lobular neoplasia.
Ed. 3. Philadelphia: W.B.Saudner, 1986;192-249.
- 65 -HAFFTY B., FISCHER D., ROSE M., BEINFELD M., MCKHANN C.
Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patients: a cautious interpretation of the data.
J. Clin. Oncol., 1991; 9(6): 997-1003.
- 66 -HAFFTY BG., GOLDBERG NB., FISCHER D.
Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognostic implications.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989; 17: 727-32.
- 67 -HALL JM., LEE MK., NEWMAN B. et al.
Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21.
Science, 1990; 250: 1684-89.
- 68-HALVERSON K., PEREZ C., TAYLOR M., MYERSON R., PHILPOTT G., SIMPSON J., TUCKER G., RUSH C.
Age as a prognostic factor for breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer.
Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys., 1993; 27: 1045-50.
- 69 - HARRIS J.
Diseases of the breast. Lobular carcinoma in situ.
3rd Edition, 1996; 356-69.
- 70 -HARRIS RP., FLECHTER SW., GONZALES JJ.
Mammography and age: are we targeting the wrong women?
Cancer, 1991; 67: 2010-14.
- 71 -HARRIS R, LIPMANN M., VERONESI U., WILLETT W.
Breast cancer.
N. Eng. J. Med., 1992; 327: 319-28.
- 72 -HEALY B.
BRCA genes - bookmaking, fortunetelling, and medical care.
The New England J. of Med., 1996; 336(20): 1448-9.
- 73 -HENDERSON IC., PATECK AJ.
Are breast cancer in young women qualitatively distinct ?
The lancet, 1997; 349: 1488.
- 74-HERY M., GRANON C., DELAHAYE D., DELOZIER T., DE GISLAIN C., HORNER-VALLET D., LUPORSIE E., MAISSE P., NAJA A., PETIT JC., PIANA L., POURNY P., NAMER M., ROUESSE J.
Facteurs de récidence précoce des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire (N-).
Bull. Cancer, 1989; 76: 181-89.

- 75 -HOLLAND R., PETERSE JL., MILLIS RR., EUSEBI V., FAVERLY D., VAN DE VIJUER MJ., ZAFRANI B.
Ductal carcinoma in situ : a proposal for a new classification.
Seminars in diagnostic pathology, 1994; 11: 167-180.
- 76 -HOST.H., LUND.E.
Age as a prognostic factor in breast cancer.
Cancer, 1986; 57: 2217-21.
- 77 -HOUBEDINE L.M.
Action des hormones dans le développement de la glande mammaire.
Reproduction humaine et hormones, 1993; VI: 483-94.
- 78 -ISHIDA T.
Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan.
Jap. J. Cancer Res., 1992; 83: 1143-49.
- 79 -ISRAELI D., TARTTER PI. BROWER ST.
The significance of family history for patients with carcinoma of the breast.
J. Am. Coll. Surg., 1994; 179: 29-32.
- 80 -JACQUEMIER J., BOUDAOURA T., MARTIN PM., TORRENTE M., HASSOUN J.
Carcinomes mammaires humains inclus en paraffine, fixés dans le liquide de Bouin.
Ann. Pathol., 1991; 11 (4): 224-30.
- 81 -JACQUEMIER J., SERADOUR B., HASSOUN B., PIANA L.
Breast diseases. Special morphologic features of invasive mammary carcinomas in women under 40 years of age.
Ed. MASSON, Paris, 1985; 1 (2): 119-22.
- 82 -JHAPPAN C., GEISER AG., KORDON EC., BAGHERI D., HENNIGHAUSEN L., ROBERTS AB., SMITH GH., MERLINO G.
Targeting expression of a transforming growth factor β 1 transgene to the pregnant mammary gland inhibits alveolar development and lactation.
EMBO J., 1993; 12(5): 1935-45.
- 83 -KAPLAN EL., MEIER P.
Nonparametric estimation from incomplete observations.
J. Am. Stat. Assoc., 1958; 53: 457-81.
- 84 -KEIHANI-ROFHAGHA S., O'TOOLE RV., FARRAR WB., SICKLE-SANTANELLO B., DECENZO J., YOUNG D.
Is DNA ploidy an independent indicator in infiltrative node- negative breast carcinoma?
Cancer, 1990; 65: 1577-82.
- 85 -KERLIKOWSKE K., GRADY D., BARCLAY J.
Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer.
JAMA., 1993; 270: 1.
- 86 -KINGSLEY PILLERS EM.
Histological grade of breast cancer in younger women.
The lancet, 1992; 339: 1493.

- 87 -KOENDERS PG., BEECH LV., KIENHUIS CB., KLOPPENBORG PW., BENRAAD TJ.
Epidermal growth factor receptor and prognosis in human breast cancer: a prospective study.
Breast Cancer Res. Treat., 1993; 25(1): 21-7.
- 88 -KURTZ J.M., JACQUEMIER J., AMALRIC R., BRANDONE H., AYME Y., HANDS D., et al.
Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients?
J. Clin. Oncol., 1990; 8: 591-8.
- 89 -LAGIOS MD., MARGOLIN FR., WESTDAHL PR., ROSE MR.
Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomie and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence.
Cancer, 1989; 63: 618-624.
- 90 -LANNIN DR., HARRIS RP., SWANSON FH., PORIES WJ.
Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast in patients less than fifty years of age.
Surg Gynecol Obstet, 1993; 177: 457-62.
- 91 -LANTZ PM., REMINGTON PL., NEWCOMB PA.
Mammography screening and increased incidence of breast cancer in Winconsin.
J. Natl. Cancer Inst., 1991; 83: 1540-46.
- 92 - LEE CG., McCORMICK B., MAZUMBAR M.
Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: long term outcome for life, relapse, and second primary tumor.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1992; 23: 969-75.
- 93 -LE GEYTE M., MANT D., VESSEY MP.
Breast self-examination and survival from breast cancer.
Cancer, 1992; 66: 917.
- 94 -LEVINE MN.
Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy.
Thromb. Haemost., 1997; 78(1): 133-6.
- 95 -LICHTER AS., LIPPMAN ME., DANFORTH DN., ANGELO T., STEINBERG SM., MOSS H., MacDONALD HD., REICHERT CM., MERINO M., SWAIN SM., COWAN K., GERBER LH., BADER JL., FINDLAY PA., SCHAIN W., GORREL CR., STRAUS K., ROSENBERG SA., GLASTEIN E.
Mastectomy versus breast conservating therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the national cancer unstitute.
J. C. O., 1992; 10 (6): 976-83.
- 96 -LODATO RF., MAGUIRE HC., GREEN MI., WEINER DB., LIVOLSI VA.
Immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 oncogene expression in ductal carcinoma in situ and atypica ductal hyperplasia of the breast.
Mod. Pathol., 1990; 3: 449-54.
- 97 -MACMAHON B., COLE B., BROWN J.
Etiology of human breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst., 1973; 50: 21-42.

- 98 - MALONE KE., DALING JR., WEISS NS.
Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma.
Cancer, 1996; 78: 1417-25.
- 99 - MANT D., VESSEY MP., NEIL A.
Breast self examination and breast stage at diagnosis.
Br. J. Cancer, 1982; 55: 207-11.
- 100 - MARCHETTI A., BUTTITTA F., PELLEGRINI S. et al.
P53 mutations and histological type of invasive breast carcinoma.
Cancer Res., 1993; 53: 4665-69.
- 101 - MARCOTTY CH., FRANKENNE F., MEURIS S., HENNEN G.
Immunolocalization and expression of insulin-like growth factor 1 in the mammary gland during rat gestation and lactation.
Mol. Cell. Endocrinol., 1994; 99: 237-43.
- 102 - MATTHEWS RH., McNEESE MD., MONTAGUE ED., OSWALD MJ.
Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or mastectomy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1988; 14: 659-63.
- 103 - MEYER J., KOPANS D., OOT R.
Breast cancer visualised by mammography in patients under 35.
Radiology, 1983; 147: 93-94.
- 104 - MIKI Y., SWENSEN J., SHATTUCK-EIDENS D., FUTREAL PA., HARSHMAN K., TAVTIGIAN S.
A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility: gene BRCA1.
Science, 1994; 266: 66-71.
- 105 - MILLER AB., BAINES CJ., TO T.
Canadian National Breast Screening Study.1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years.
Can. Med. Assoc. J., 1992; 147: 1458.
- 106 - MILLER AB., BAINES CJ., TO T.
Canadian National Breast Screening Study.2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years.
Can. Med. Assoc. J., 1992; 147: 1477.
- 107 - MOLNAR L., BESZNYAK I., KOVES I.
Cancer of the breast in young women.
Acta Chirurgica Hungarica, 1995; 35: 5-11.
- 108 - MORIYA T., SILVERBERG SG.
Intraductal carcinoma of the breast.
Cancer, 1994; 74 (11): 2972-78.
- 109 - MUSCOLINO G., VILLANI C., BEDINI AV., LUINI A., SALVADORI B.
Young age is not an ominous prognostic factor in breast cancer patients.
Tumori, 1987; 73: 233-5.

- 110 -NEMOTO T., VANA J., BEDWANI RN., BAKER HW., MCGREGOR FH., MURPHY GP.
Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the american college of surgeons.
Cancer, 1980; 45: 2917-24.
- 111 -NEUGUT AI., ROBINSON E., LEE WC., MURRAY T., KARWOSKI K. KUTCHER GJ.
Lung cancer after radiation therapy for breast cancer.
Cancer, 1993; 71: 3054-57.
- 112 -NEUGUT AI., MURRAY T., SANTOS J.
Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers.
Cancer, 1994; 73: 1615-20.
- 113 - NIELSEN.M., THOMSEN.JL., PRIMDAHL.S., DYREBORG.U., ANDERSEN.JA.
Breast cancer and atypia among young and middle-age women : A study of 110 medicolical autopsies.
Br. J. Cancer, 1987; 56: 814-19.
- 114 -NIXON AJ., NEUBERG D., HAYES DF.
Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer.
J. Clin. Oncol., 1994; 12: 888.
- 115 -NOYES RD., SPANOS WJ., MONTAGUE ED.
Breast cancer in women ages 30 and under.
Cancer, 1989; 49: 1302-7.
- 116 -ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.
Types histologiques des tumeurs du sein.
Deuxième édition, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1981.
Ann. Path., 1982, 2, 91-105.
- 117 -OTTMAN R., PIKE MC., KING MC.
Familial breast cancer in a population-based series.
Am. J. Epidemiol., 1986; 123: 15.
- 118 -OTTESEN G.
Lobular carcinoma in situ of the female breast.
Am. J. Surg. Pathology, 1993; 17: 14-21.
- 119 -PAGE D.
Lobular neoplasia of the breast.
Human pathology, 1991; 22: 1232-39.
- 120 -PAPATESTAS AE., MULVIHIL M., JOSI C., OANNOVICH J., LESNICK G., AUFSES AH.
Parity and prognosis in breast cancer.
Cancer, 1980; 45: 191-94.
- 121 - PETRAKIS NL., ENSTER VL., KING MC.
In Breast. Cancer Epidemiology and prevention.
Ed. Schottenfeld D, Fraumeni J., 1982; 855-70.

- 122 -PETREK JA., DUKOFF R., ROGATKO A.
Prognosis of pregnancy associated breast cancer.
Cancer, 1991; 67: 869-72.
- 123 -PIERCE Jr DF., JOHNSON MD., MATSUI Y., ROBINSON SD., GOLD LI., PURCHIO AF., DANIEL CW., HOGAN BLM., MOSES HL.
Inhibition of mammary duct development but not alveolar outgrowth during pregnancy in transgenic mice expressing active TGF- β 1.
Genes & Development, 1993; 7: 2308-17.
- 124 -RECHT A., CONNOLY JL., SCHNITT SJ., SILVER B., ROSE MA., LOVE S., HARRIS JR.
The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1988; 14 (1): 3-10.
- 125 -REZVANI.A., LE.MG.
Mortalité par cancer du sein en France entre 1968 et 1987.
Bull. Cancer, 1990; 77 (suppl.1): 15s-24s.
- 126 -RIBIERO GG., SWINDELL R.
The prognosis of breast carcinoma in women aged less than 40 years.
Clin. Radiol., 1981, 32: 231-36.
- 127 -ROBSON M., GILEWSKI T., HASS B., LEVIN D., BORGEM P., RAJAN P., HIRSCHAUT Y., PRESSMAN P., ROSEN PP., LESSER ML., NORTON L., OFFIT K.
BRCA-associated breast cancer in young women.
J. C. O., 1998; 16 (5) :1642-49.
- 128 -ROBERTS MM., ALEXANDER FE., ANDERSON TJ.
Medical science: Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years.
The Lancet, 1990; 335: 241.
- 129 -de la ROCHEFORDIERE A., ASSELAIN B., CAMPANA F., SCHOLL SM., FENTON J., VILCOQ JR., et al.
Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma.
The lancet, 1993; 341: 1039-43.
- 130 - ROMIEU I., BERLIN JA., COLDITZ G.
Oral contraceptives and breast cancer: review and meta-analysis.
Cancer, 1990; 66: 2253-63.
- 131 -ROSEN.PP., LESSER.ML., KINNE.DW., BEATTIE.EJ.
Breast carcinoma in women 35 years of age or younger.
Annals of surgery, 1984; 199(2): 133-42.
- 132 -ROSEN PP., LIBERMAN PH., BRAUN DW., KOSLOFF C., ADAIR F.
Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 with average follow-up of 24 years.
Am. J. Surg. Pathology, 1978; 2: 225-51.
- 133 -SAINSBURY.R.
The biology of breast cancer in the under 40's.
Pathologie biologique, 1991; 39: 839.

- 134 -SANANES.S., CLOUGH.KB., ZAFRANI.B., FOURQUET.A., DURAND.JC.
Cancer intracanalair du sein chez la femme de moins de 35 ans.
Bull. Cancer, 1996; 83: 395-99.
- 135 -SANCHO-GARNIER.H.
Incidence dec cancers du sein.
Bull. Cancer, 1990; 77 (suppl.1): 9s-13s.
- 136 -SANCHO-GARNIER.H.
Le praticien face au cancer du sein.Epidémiologie et facteurs de risque des cancers du sein.
Edition Arnette, Paris: 1997.
- 137- SAPINO A., MACRI L., GUGLIOTTA P., PACCHIONI D., LUI Y.J., MEDINA D., BUSSOLATI G.
Immunophenotypic properties and estrogen dependency of budding cell strutures in the developing mouse mammary gland.
Differentiation, 53;13-51.
- 138 - SASAKI M., NISHIO M., SASAKI T., ENAMI J.
Identification of mouse mammary fibroblast-derived mammary growth factor as hepatocyt growth factor.
Biochem. Biophys. Res. Res. Comm, 1994; 199: 772-79.
- 139 -SEMIGLAZOV VF., MOISEYENKO VM., BAVLI JL.
The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO Randomized Study in Leningrad).
Eur. J. Epidemiol., 1992; 8: 498.
- 140 - SCHMIDT RT., TSANGARIS TN., CHEEK JH.
Breast cancer in women under 35 years of age.
Am J Surg, 1991; 162: 197-200.
- 141 -SCHNITT SJ., CONNOLY JL., KHETTRY U., MAZOUJIAN G., BRENNER M., silver B., RECHT A., BEADLE G., HARRIS JR.
Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy.
Cancer, 1987; 59: 675-81.
- 142 -SHAPIRO S., VENET W., STRAX P.
Current results of the breast cancer screening randomized trial; the Health Insurance Plan of Great New York study. In: Screening for breast cancer.
Toronto, Sam Huber Publishing; 1998.
- 143 - SHAW DE PAREDES E., MARTSELLER L., EDEN BV.
Breast cancer in young women 35 years of age and younger : mammographic findings.
Radiology, 1990; 177: 117-9.
- 144 - SIGURDSSON H., BALDETORP B., BORG A.
Indicators of prognosis in node-negative breast cancer.
N. Engl. J. Med., 1990; 322: 1045-53.
- 145 - SILVERBERG E.
Cancer statistics.
Cancer, 1981; 31: 13-28.

- 146 -SILVERBERG S., CHITALE A.
Assesment of significance of proportions of intraductal and infiltrating tumor growth in ductal carcinoma of the breast.
Cnacer, 1973; 32: 830-37.
- 147 -SILBERSTEIN G.B., VAN HORN K., SHYAMALA G., DANIEL CH.W.
Essential role of endogenous estrogen in directly stimulating mammary growth demonstrated by implants containing pure antiestrogens.
Endocrinology, 1994; 134: 84-90.
- 148 -SILVERSTEIN MJ.
Ductal carcinoma in situ of the breast.
Williams & Wilkins,USA; 1997.
- 149 -SILVERSTEIN.MJ., LAGIOS.MD., CRAIG.PH., WAISMAN.JR., LEWINSKY.BS., COLBURN.WJ., POLLER.DN.
A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast.
Cancer, 1996; 77: 2267-74.
- 150- SILVERSTEIN.MJ., POLLER.D., WAISMAN.JR., COLBURN.WJ., BARTH.A., GIERSON.ED., LEWINSKY.B., GAMAGAMI.P., SLAMON.DJ.
Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ.
The lancet, 1995; 345: 1154-57.
- 151 -SILVERSTEIN MJ., WAISMAN JR., GAMAGAMI P., GIERSON ED., COLBURN WJ., ROSSER RJ.
Intraductalcarcinoma of breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice.
Cancer, 1990; 66: 102-8.
- 152 - SLATTERY ML.,KERBER RA.
A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: the Utah population database.
JAMA, 1993; 270: 1563.
- 153 -SOLIN L., FOWBLE B., SCHULTZ DJ.,GOODMAN RL.
Age as a prognostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989; 16: 373-381.
- 154 - STOLL BA.
Selection of young women with higt-risk breast cancer for adjuvant systemic therapy. A review article.
Clin. Oncol., 1992; 4: 48-50.
- 155 -SUTHERLAND CM., MATHER FJ.
Charity experience with long-term survival and prognostic factors in patients with breast cancer with localized or regional disease.
Ann. surg., 1988; 207: 569-80.
- 156 -SWIFT M., MORRELL D., MASSEY RB., CHASE CL.
Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangectasia.
N. Engl. J. Med., 1991; 325: 1831-36.
- 157 -TABAR L., DUFFY S., BURBENNE L.
New Swedish breast cancer detection results for women aged 40-49.
Cancer, 1993; 72: 1437.

- 158 -TABAR L., FAGERBERG G., DUFFY S.
Breast imaging: current status and future directions: update of the Swedish Two-Country Program of Mammographic Screening for breast cancer.
Radiol. Clin. North Am., 1992; 30: 187.
- 159 -TAGHIAN A., VATHAIRE F., TERRIER P.
Long term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991; 21: 361-67.
- 160 -TAVASSOLI FA.
Pathology of the Breast.
Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut.
- 161 -TROJANI.M., de MASCARELI.I., COINDRE.JM., GOUSSOT.JF., ABADJIAN.G., DURAND.M., BONICHON.F.
Types histologiques de 876 cancers du sein selon la classification de l'OMS. *Bull. Cancer*, 1984; 71: 65-69.
- 162 - UK NATIONAL CASE-CONTROL STUDY GROUP.
Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women: subgroup analyses.
The Lancet, 1990; 335: 1507-9.
- 163 -VANDENDRIESSCHE ET AL.
Metastasis of mouse T lymphoma cells is controlled by the level of major histocompatibility complex class II-2DK antigens.
Int. J. Cancer, 1995; 58: 217-25.
- 164 -VERONESI U., SACCOZZI R., DELVECCHIO M.
Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.
N. Engl. J. Med., 1981, 305: 6-11.
- 165- WEISS.HA., BRINTON.LA., BROGAN.D., COATES.RJ., GAMMON.MD., MALONE.KE., SHOENBERG.JB., SWANSON.CA.
Epidemiology of in situ and invasive breast cancer in women aged under 45.
British journal of cancer, 1996; 73: 1298-1305.
- 166 -WENGER CR., BEARDSLEE S., OWENS MA.
DNA ploidy, S-phase and steroid receptors in more than 127000 breast cancer.
Int. J. Cancer, 1991; 47: 380.
- 167 -WESTBROOK K., GALLAGER H.
Intraductal carcinoma of the breast. A comparative study.
Am. J. Surg., 1975; 130: 667-70.
- 168 -WHITE E., LEE CL., KRISTAL AR.
Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammographic use.
J. Natl. Cancer Inst., 1990; 82: 1546-52.
- 169 -WOBBES TH., VAN DE WIEL MP., VAN DER SLUIS RF.
The effect of familiarity on clinical presentation and survival in mammary carcinoma.
Eur. J. Surg. Oncol., 1987; 13: 119-21.

- 170 -XING WR., GILCHRIST KW., HARRIS CP., SAMSON W., MEISNER LF.
FISH detection of HER-2/neu oncogene amplification in early onset breast cancer.
Breast Cancer Res. Treat., 1996; 39(2): 203-12.

- 171 -YANCIK R., RIES L., YATES J.
Breast cancer in aging women: A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival.
Cancer, 1989; 63: 976-81.

- 172 -YELLAND A., GRAHAM MD., TROTT PA., FORD HT., COOMBES RC., GAZET JC., POLSON NG.
Diagnosing breast carcinoma in young women.
B. M. J., 1991; 302: 618-20.

- 173 -YOUNG J.L.
Incidence and mortality of breast cancer.
Breast cancer, INC New-York: 1-5; 1989.

- 174 -ZOU Z., ANISIWICZ A., HENDRIX MJC., THOR A., NEVEU M., SHENG S., RAFIDI K., SEFTOR E., SAGER R.
Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells.
Science, 1994; 263: 526-29.

TABLE DES MATIERES

	Pages
- PLAN.....	1
- INTRODUCTION.....	3
- EPIDEMIOLOGIE.....	5
- RAPPELS.....	8
1 - Structure de la glande mammaire.....	9
1.1 - Structure macrascopique.....	9
1.2 - Structure microscopique.....	10
2 - Développement de la glande mammaire - Hormonodépendance.....	11
3- Carcinogénèse.....	14
- CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES EPITHELIALES.....	20
- ETUDE PERSONNELLE.....	35
1 - Description de la série.....	37
1.1 - Présentation clinique.....	37
1.1.1 - Age.....	37
1.1.2 - Antécédents.....	37
1.1.3 - Activité génitale.....	39
1.1.4 - Circonstances de découverte.....	40
1.1.5 - Côté.....	41
1.1.6 - Quadrant.....	42
1.1.7 - Taille clinique.....	42
1.1.8 - Ganglion.....	43

1.2 - Bilan d'extension.....	44
1.2.1 - Mammographie.....	44
1.2.2 - A distance.....	45
1.3 - Chirurgie.....	45
1.4 - Anatomicopathologie.....	46
1.4.1 - Type histologique prédominant.....	47
1.4.2 - Type histologique associé.....	49
1.4.3 - Nombre et taille des foyers.....	50
1.4.4 - Limites d'exérèse.....	52
1.4.5 - Grade histologique.....	52
1.4.6 - Ganglions.....	54
1.4.7 - Récepteurs hormonaux.....	56
1.4.8 - Embols dermiques.....	58
1.4.9 - Stroma péritumoral.....	58
2 - Résultats.....	61
2.1 - Suivi.....	61
2.2 - Séquence thérapeutique initiale.....	61
2.3 - Rechute.....	63
2.4 - Survies.....	65
2.4.1 - Méthologie.....	65
2.4.2 - Analyse globale.....	66
2.4.2.1 - Survie globale.....	66

2.4.2.2 - Survie sans récurrence.....	67
2.4.3 - Analyse unifactorielle.....	67
2.4.3.1 - Taille clinique.....	67
2.4.3.2 - N clinique.....	68
2.4.3.3 - N histologique.....	69
2.4.3.4 - Grade histologique.....	70
2.4.3.5 - Récepteurs hormonaux.....	71
2.4.3.6 - Traitement chirurgical.....	71
2.4.4 - Analyse multifactorielle.....	72
3 - Etude descriptive (plus de 40 ans).....	73
- DISCUSSION.....	76
- CONCLUSION.....	107
- BIBLIOGRAPHIE.....	109
- TABLE DES MATIERES.....	125

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 56

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le cancer du sein de la femme jeune est rare et présente classiquement un mauvais pronostic par rapport à celui survenant dans la population plus âgée.

Par cette étude rétrospective portant sur 72 patientes traitées au CHU de Limoges de 1975 à 1997 pour un cancer du sein avant l'âge de 35 ans, nous avons cherché à déterminer les facteurs de pronostic de cette jeune population.

Cette dernière est caractérisée par une importante proportion d'antécédents familiaux (38%), une prédominance de tumeurs de plus de 2 cm (75%) de grade élevé (55% II et 23% III) avec un envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé (63%). 50% des patientes présentaient une réceptivité hormonale positive. 75% des foyers infiltrants étaient associés à du carcinome in situ dont plus de la moitié étaient de type comédo-carcinome.

Avec un suivi médian de 77 mois, les taux de survie à 5 et 10 ans sont à 78% et 57%. 55% des patientes ont rechuté avec un délai médian de 33 mois.

L'analyse univariée montre une influence statistiquement significative sur la survie des récepteurs hormonaux, du statut ganglionnaire clinique et histologique, de la taille tumorale et du grade histologique. Le seul facteur de récurrence retenu est la réceptivité hormonale aux oestrogènes.

En analyse multifactorielle par modèle de Cox, les deux seuls facteurs ayant un impact sur la survie globale et sans récurrence, sont les récepteurs à l'estradiol et la taille tumorale clinique.

En conclusion: cette étude fait ressortir une proportion importante de critères anatomo-pathologiques péjoratifs et confirme la valeur pronostique des récepteurs aux oestrogènes dans les populations jeunes porteuses d'un cancer du sein. Seule une étude comparative avec un groupe plus âgé pourrait établir la valeur pronostique de l'âge.

MOTS CLES: sein, cancer, jeune, pronostic, récepteurs hormonaux, carcinome intracanalair.