



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Description des caractéristiques clinico-pathologiques de patientes de moins de 30 ans traitées pour un cancer du sein localisé et étude de l'impact pronostique des mutations constitutionnelles de *BRCA1* et *BRCA2*.

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Florent HEGO**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RÉSUMÉ	6
INTRODUCTION	8
1. Généralités sur le cancer du sein :.....	8
2. Facteurs pronostiques de cancer du sein chez la femme jeune	8
3. Facteurs de risques de cancer du sein chez la femme jeune	9
a) Génétique	9
b) Facteurs hormonaux	16
c) Mode de vie.....	17
PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS :	19
MATERIELS ET METHODES	20
1. Population.....	20
a) Critères d'inclusion	20
b) Critères d'exclusion	20
2. Données recueillies.....	20
3. Techniques de biologie moléculaire	21
a) Extraction d'ADN	21
b) Multiplex Ligation dependent Probe Amplification (MLPA).....	21
c) Séquençage Sanger.....	22
d) Séquençage NGS	23
4. Analyses statistiques	24
RÉSULTATS	26
1. Description de la population.....	26
2. Prise en charge thérapeutique	31
3. Données de survie sans maladie invasive et survie globale dans la population totale.....	33
4. Facteurs pronostiques sur la survie globale	39
5. Facteurs pronostiques sur la survie sans maladie invasive	40
6. Chirurgie de réduction de risque mammaire et ovarien	43
DISCUSSION	44
1. Caractéristiques clinico-pathologiques de la population	44
2. Statut mutationnel	45
3. Antécédents personnels et familiaux de cancer	46
4. Seconds cancers et chirurgie de réduction de risque	46
5. Modalités thérapeutiques :	47
a) Traitement chirurgical.....	47
b) Traitement de chimiothérapie	48
c) Traitement de radiothérapie	49

6. Survie globale et survie sans récurrence	49
7. Forces et limites de l'étude	50
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	52
ANNEXE	58

RÉSUMÉ

Contexte :

Le cancer du sein localisé de la femme de moins de 30 ans est une entité rare mais présentant des caractéristiques clinico-pathologiques particulières et survenant plus fréquemment dans un contexte de variant constitutionnel pathogène des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Peu d'études sont dédiées à cette population de femmes très jeunes.

Méthodes :

Cette étude rétrospective inclut 149 patientes présentant un cancer du sein localisé initialement diagnostiqué entre 2005 et 2019, avant l'âge de 30 ans et ayant bénéficié d'une consultation d'oncogénétique au Centre Oscar Lambret. Les données clinico-pathologiques, familiales, moléculaires et thérapeutiques ont été collectées. L'impact pronostique de ces caractéristiques ainsi que de la présence d'un variant pathogène constitutionnel *BRCA1* ou *BRCA2* sera exposé.

Résultats :

L'âge médian au diagnostic est de 28 ans avec suivi médian de 7 ans permettant de détecter la survenue de 43 évènements dont 23 décès dus au cancer du sein. L'analyse moléculaire constitutionnelle retrouve 19% des patientes présentant un variant constitutionnel pathogène *BRCA1* (n=19) ou *BRCA2* (n=9). Dans la population globale, les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RH) dans 53% des cas, elles sont RH positifs et HER2 négatif dans 32% des cas, HER2 positives pour 32% d'entre elles et de phénotype triple négatif dans 35% des cas. Dans la population mutée, on dénombre significativement plus de tumeurs de grade 3 (80%), de phénotype triple négatif (67.8%) et aucune tumeur HER2 positive. On y constate également plus d'antécédents familiaux de cancer du sein avant 35 ans, de cancer du sein chez des apparentés au 2^{ème} degré, de tumeurs ovariennes et du pancréas. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur la survie globale ou la survie sans maladie invasive entre le groupe muté ou non muté.

Conclusion :

Les femmes de moins de 30 ans atteintes d'un cancer du sein localisé présentent des caractéristiques clinico-pathologiques péjoratives, particulièrement en cas de variant délétère de *BRCA1* ou *BRCA2*. Leur pronostic ne semble pas être impacté par le statut mutationnel.

INTRODUCTION

1. Généralités sur le cancer du sein :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le monde avec 2.3 millions de cancers du sein diagnostiqués chez la femme en 2020, soit 11.7% de l'ensemble des cancers diagnostiqués tous sexes confondus et 24.5% des cancers chez la femme, avec un âge médian au diagnostic de 63 ans (1). C'est également le cancer solide le plus diagnostiqué chez la femme jeune avec une augmentation des cas avec l'âge. Son incidence annuelle est estimée à 2.4/100 000 de 20 à 24 ans, à 14.1/100 000 de 25 à 29 ans et à 40.2/100 000 de 30 à 34 ans, soit environ 300 cas par an avant 30 ans en France, représentant 0.5% de ces cancers (2). Ainsi, ces patientes de moins de 30 ans restent minoritaires et peu représentées dans les études cliniques, y compris celles dédiées aux « femmes jeunes », classiquement définies comme âgées de moins de 40 ans.

2. Facteurs pronostiques de cancer du sein chez la femme jeune

Le jeune âge est en lui-même un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein localisé avec les patientes <35 ans ayant une mortalité plus importante que les patientes plus âgées (3–5). Cependant, leur pronostic semble s'améliorer au fil des années, notamment grâce aux progrès réalisés par les traitements adjuvants/néoadjuvants (6).

Chez ces femmes, particulièrement avant 35 ans, le pourcentage de tumeurs mammaires n'exprimant pas les récepteurs hormonaux est plus élevé, ainsi que la présence de grade 3, la surexpression de l'oncoprotéine HER2, le score de prolifération Ki67 $\geq 20\%$ et la présence d'emboles vasculaires ou nerveux, comparativement aux femmes pré-ménopausées plus âgées (7,8). L'ensemble de ces facteurs constituent également des facteurs pronostiques péjoratifs (9–15). En revanche, la taille initiale au diagnostic ainsi que l'atteinte ganglionnaire axillaire ne semblent pas être plus importantes dans cette classe d'âge précoce, mais ces deux éléments constituent des facteurs de mauvais pronostic. (7,16).

3. Facteurs de risques de cancer du sein chez la femme jeune

a) Génétique

Caractéristiques oncogénétiques des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

En population générale, on estime la prévalence des mutations constitutionnelles prédisposantes *BRCA1* et *BRCA2* à 1/400, représentant 0.2 à 0.3% de la population (17). Environ 2 à 5% des cancers du sein entrent dans le cadre d'une prédisposition héréditaire en lien avec une mutation constitutionnelle, principalement des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (18). Cette proportion est plus élevée chez la femme jeune, ainsi, dans les familles avec un seul cas de cancer du sein avant 35 ans, des mutations constitutionnelles ont été trouvées dans 13,7 % des cas (19). De même, on estime entre 6 et 20% la probabilité de détection d'une mutation constitutionnelle pathogène *BRCA 1* ou *2* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avant 35 ans (20).

Classifications des variants de *BRCA1* et *BRCA2*

Les variants des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont séparés en 5 classes selon leur probabilité de pathogénicité (Tableau 1) (21).

Le spectre de ces mutations pathogènes (variants de classe 4 ou 5) de *BRCA1* et *BRCA2* est particulièrement vaste, la base de données ClinVar répertorie plus de 2200 mutations reconnues comme pathogéniques pour *BRCA1* et près de 2700 pour *BRCA2*.

L'avènement des techniques de séquençage haut débit entraîne également la détection de nombreux variants de signification inconnue (classe 3), représentant environ 15% des altérations de *BRCA1* et *BRCA2* retrouvées. La pathogénicité de ces variants est évaluée sur des critères multiples (cliniques, données de littérature, outils bioinformatiques, tests fonctionnels). La signification biologique et le risque tumoral associés à ces variants de classe 3 ne peuvent par définition pas être précisés. Ces variants ne peuvent donc pas être utilisés pour le conseil génétique. Ils font également l'objet d'études de co-ségrégation par l'intermédiaire du protocole français multicentrique COVAR (COsegregation of VARiants in Panel of Genes), dont l'objectif est de préciser leur utilité clinique pour le conseil génétique.

Tableau 1 : Classifications des variants de *BRCA1* et *BRCA2* selon Plon et al. 2008

Classe	Définition	Probabilité de pathogénicité
V	Pathogène	>0.99
IV	Probablement pathogène	0.95-0.99
III	Variant de signification inconnue (VSI)	0.05-0.949
II	Probablement non pathogène ou cliniquement peu significatif	0.001-0.049
I	Non pathogène ou cliniquement non significatif	<0.001

Fonctions et structure de *BRCA1* et *BRCA2*

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent pour les protéines BRCA1 et BRCA2, exprimées de façon ubiquitaire et ayant un impact sur la réparation de l'ADN (notamment via la recombinaison homologue), la régulation transcriptionnelle, le contrôle du cycle cellulaire et la dynamique chromatinienne (22,23).

Ces gènes rentrent donc dans la catégorie des gènes suppresseurs de tumeurs, ainsi, les altérations d'intérêt entraînent des pertes de fonction, soit *via* des mutations ponctuelles, cas le plus fréquent, soit par l'intermédiaire de grands réarrangements chromosomiques, dans environ 5 à 10% des cas (24,25).

Le gène *BRCA1* (« *BReast Cancer 1, early onset* ») est constitué de 24 exons codant pour une protéine de 1863 acides aminés. Elle est composée d'un domaine RING en N-terminal avec un motif en doigts de zinc et de deux domaines BRCT en C-terminal (26).

Le gène *BRCA2* (« *BReast Cancer 2, early onset* ») est constitué de 27 exons codant pour une protéine de 3418 acides aminés composée d'un domaine de liaison à l'ADN et d'un motif de 20 à 30 acides aminés répété 8 fois, dénommés répétitions BRC (27).

Malgré leur expression ubiquitaire, les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de l'un de ces 2 gènes présentent principalement un risque majoré de cancer du sein et de l'ovaire. Monteiro suggère que ce tropisme particulier pourrait s'expliquer par (28):

- Une exposition importante du tissu mammaire et ovarien aux œstrogènes lors du cycle menstruel, entraînant un stress oxydatif non présent dans d'autres tissus.
- Un retard à l'apoptose en cas d'altération de BRCA comparativement aux autres localisations, favorisant l'accumulation de cassures de l'ADN.
- Un risque de perte d'hétérozygotie augmenté devant la survenue accrue de recombinaisons mitotiques dans les cellules de tissu mammaire et ovarien, induisant une perte de l'allèle sauvage.
- Une dépendance accrue de ces tissus aux gènes BRCA pour le maintien de leur intégrité, de par une sous-expression d'autres protéines réparatrices et la survenue d'altérations pour lesquelles BRCA1 s'avère essentiel pour la réparation.

Autres gènes de prédisposition

La contribution des gènes *BRCA1* et *BRCA2* aux cancers du sein dits « héréditaires » est estimée entre 15 à 20% seulement. Une grande partie de la prédisposition est donc également portée par des mutations de gènes connus pour être de forte pénétrance (augmentant le risque d'un facteur 4 ou plus) tels que *TP53*, *PALB2*, *CDH1*, *STK11*, *PTEN*, ou de pénétrance modérée (augmentant le risque d'un facteur entre 2 et 4) tels que *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C* (29,30).

Ainsi, la part de cas imputables à des polymorphismes connus comme associés au cancer du sein via des études d'association pangénomiques, mais aussi des polymorphismes d'association moins certaine et surtout les cas inexplicés représentent encore la majorité des situations (Figure 1).

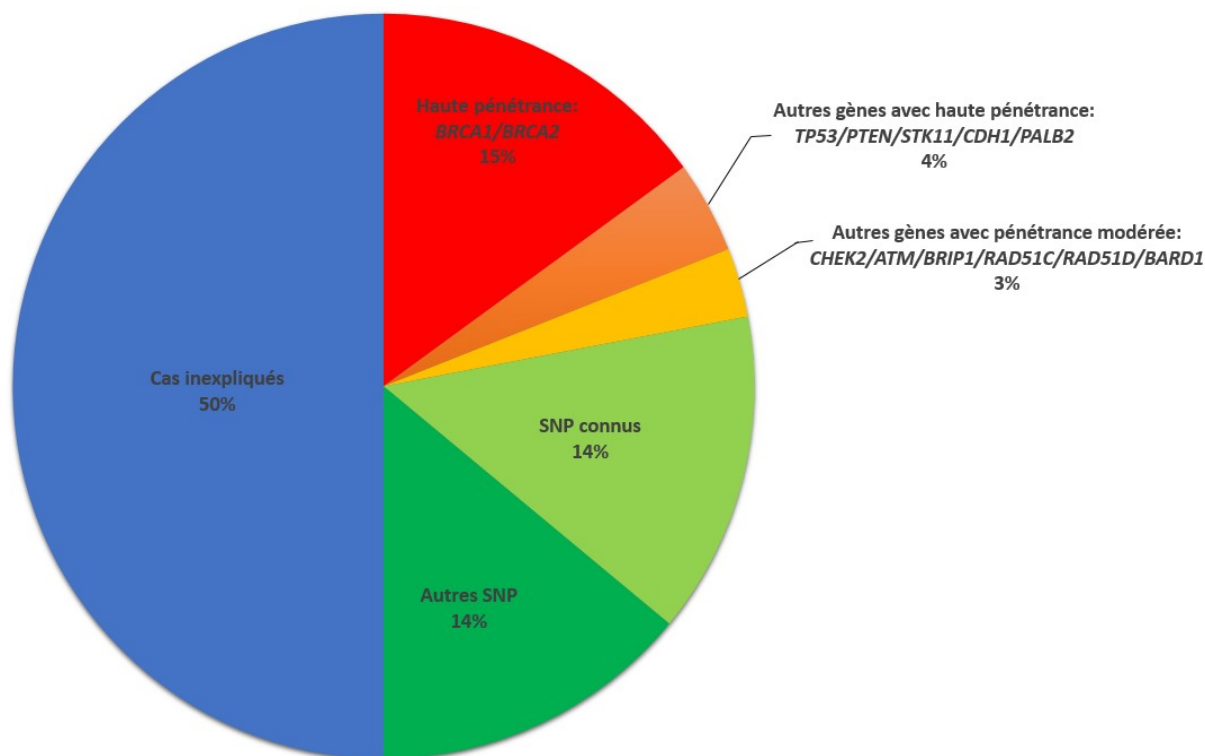


Figure 1 : Pourcentage estimé de la contribution des gènes de prédisposition au cancer du sein (adapté de Couch FJ et al. 2014 (29))

Indications d'analyse constitutionnelle

A ce jour, il n'y a en France pas de consensus sur les critères personnels et/ou familiaux d'accès à la consultation d'oncogénétique et à l'analyse constitutionnelle des gènes de prédisposition au cancer du sein. Les moyens en biologie moléculaire et oncogénétique clinique restent en effet très hétérogènes sur le territoire national. Les modalités et délais d'accès varient en conséquence.

En 2021, des recommandations à ce sujet ont été émises par la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (20).

Tableau 2 : Critères de recherche d'une mutation prédisposante dans le cancer du sein (d'après P.Pujol et al. 2021 (20))

Recommandations de grade A pour les critères de recherche d'une mutation prédisposante dans le cancer du sein (hors contexte théranostique)	
Cancer du sein isolé	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≤ 40 ans - Age ≤ 50 ans : bilatéral, effet fondateur - Age ≤ 60 ans : triple négatif - Homme
Histoire familiale	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein avec autre cancer du sein chez deux apparentés au 1^{er} degré - Cancer du sein avec n'importe quel critère individuel ci-dessus chez un apparenté au 1^{er} degré - Tout apparenté d'un porteur connu d'une mutation <i>BRCA</i>
Recommandations de grade B pour les critères de recherche d'une mutation prédisposante dans le cancer du sein	
Cancer du sein isolé	<ul style="list-style-type: none"> - Âge entre 41 et 45 ans - Âge >60 et cancer du sein triple négatif - Âge >50 ans et cancer du sein bilatéral - Âge >50 ans avec effet fondateur
Histoire familiale	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein avec 2 cas de cancer du sein apparentés au 2^{ème} ou 3^{ème} degré - Cancer du sein avec 1 cas de cancer du sein apparenté au 2^{ème} ou 3^{ème} degré comprenant des critères individuels de grade A - Cancer du sein avec 1 cas de cancer du sein chez un apparenté au 1^{er} degré ≤ 50 ans - Cancer du sein et un cas de cancer du sein bilatéral chez un apparenté au 1^{er} degré >50 ans - Cancer du sein et 1 cas de cancer de la prostate (score de Gleason 7, métastatique ou âge ≤ 60 ans) chez un apparenté au 1^{er} degré. - Cancer du sein et 1 cas de cancer du pancréas chez un apparenté au 1^{er} degré - Cancer du sein avec association de 2 cas de cancer de la prostate (score de Gleason 7, métastatique ou âge ≤ 60 ans), du pancréas ou d'un mélanome chez des apparentés proches

En cas d'indication de recherche d'anomalie moléculaire de prédisposition confirmée par l'oncogénéticien, le Groupe Génétique et Cancer a émis des recommandations en 2018 préconisant la réalisation d'une analyse par séquençage à haut débit avec un panel de 13 gènes identifiés d'utilité clinique : *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* (31). Cette analyse sera donc proposée par

l'oncogénéticien et réalisée après avoir recueilli le consentement écrit de la patiente. Sa réalisation est encadrée par les lois de bioéthique de 1994, de 2004, de 2011, de 2021, par le décret d'application n°2000-570 du 23 juin 2000 et l'arrêté du 27 mai 2013.

Surveillance et mesures de réduction de risque

Le dépistage des mutations prédisposantes permet la mise en place de mesures de dépistage et de prévention adaptées notamment du cancer du sein et de l'ovaire (32). En effet, les patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* ont un risque relatif 11 à 12 fois plus élevé de cancer du sein (30), avec un risque cumulatif de 61 à 79% de développer cette pathologie et de 11 à 53% de développer un cancer de l'ovaire sur la vie entière (20,33).

Ainsi, cette population de patientes bénéficie d'un dépistage par la réalisation d'un examen clinique semestriel, d'une IRM mammaire et d'une mammographie de façon annuelle de 30 à 65 ans puis examen clinique semestriel et mammographie annuelle au-delà (32). Cependant, cette surveillance par imagerie ne s'applique pas aux femmes très jeunes et n'est mise en place qu'à partir de l'âge de 30 ans. En deçà, une surveillance clinique standard annuelle est recommandée.

Des mesures de réduction de risques sont également envisageables avec réalisation d'une mastectomie bilatérale prophylactique et une chirurgie de réduction de risque annexiel à partir de 40 à 45 ans (selon le gène impliqué), avec des données suggérant également la possibilité de réalisation d'une fimbriectomie à partir de 35 ans (32,34).

Caractéristiques particulières des tumeurs mammaires liées aux mutations *BRCA1* et *BRCA2* :

Chez les patientes mutées *BRCA1*, l'âge de survenue des cancers du sein est plus précoce avec un âge médian au diagnostic de 41 ans (35). Il s'agit principalement de carcinomes infiltrants de type non spécifique dans 80% des cas, de grade élevé avec 70% de grade 3. 80% de ces cancers du sein n'expriment pas les récepteurs hormonaux et ne surexpriment pas HER2, il s'agit donc principalement de tumeur triple-négatives, de phénotype "basal-like" (36,37).

Chez les patientes mutées *BRCA2*, l'âge de survenue des cancers du sein est également plus précoce, bien que plus élevé que pour les mutations *BRCA1* avec un âge médian au diagnostic à 52 ans (35). Il s'agit de cancers plus hétérogènes dans leurs caractéristiques, majoritairement constitués de carcinomes infiltrants de type non spécifique à 80%, de grade plus élevé que les cancers sporadiques avec 40% de grade 3. Ces tumeurs expriment les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone dans 60% des cas et surexpriment la protéine HER2 dans environ 30% des cas (36,37). Leurs caractéristiques histologiques sont donc proches de celles des cancers sporadiques.

La prédisposition importante au cancer du sein chez les patientes porteuses d'un variant constitutionnel délétère, avec des caractéristiques propres, a conduit à la réalisation de multiples études, rétrospectives et prospectives, ainsi que des méta-analyses sur l'impact pronostique des mutations de *BRCA1* et *BRCA2*, qui reste débattu à ce jour (38–42).

Chez les patientes de moins de 40 ans, population dans laquelle la proportion de malades porteuses de cancer du sein avec mutation prédisposante est plus importante que chez les plus âgées, les données sont plus faibles et restent tout aussi discutées quant à un éventuel impact pronostique d'une mutation de *BRCA 1* ou *2* (43–46).

Il est à noter que ces études, portant sur une population jeune, comportent malgré cela très peu de patientes âgées de moins de 30 ans. Ainsi, l'éventuel impact pronostique d'une mutation prédisposante dans cette population reste inconnu.

Enfin, les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2* entraînent également un surrisque d'autres cancers. Les patientes mutées *BRCA1* présentent notamment un surrisque de cancer du pancréas (RR = 2.4) et de l'estomac (RR= 2.2) (47).

Les patientes mutées *BRCA2* présentent un surrisque de cancer de l'estomac (RR= 3.7) et du pancréas (RR = 3.3) (47). Il est également suggéré qu'une mutation de *BRCA2* pourrait entraîner un surrisque de mélanome (RR = 2.5) (48).

Ce surrisque rentre évidemment en considération lors de l'évaluation de l'impact pronostique des mutations de *BRCA* au cours de la vie des patientes mutées, avec un risque de second cancer non négligeable.

b) Facteurs hormonaux

L'exposition hormonale au cours de la vie génitale impacte le risque de survenue de cancer du sein, bien que la femme jeune soit exposée à ces différents facteurs de façon moins importante, certains d'entre eux restent des éléments participants à la modulation du risque :

- La contraception hormonale : les données suggèrent qu'il existe une augmentation légère du risque de cancer du sein chez les patientes ayant recours ou ayant eu recours récemment à une contraception hormonale (RR = 1.24), sans réel surrisque sur la vie entière et sans augmentation de la mortalité reliée au cancer du sein (49,50). Cet effet semble similaire chez la population de patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2*, en notant cependant une réduction du risque de cancer de l'ovaire (RR = 0.67) (51).
- Âge à la ménarche : une ménarche précoce, avant 12 ans, correspond à une exposition précoce et plus importante aux œstrogènes, se traduisant par une augmentation du risque de cancer du sein, particulièrement chez la femme jeune. Ainsi l'apparition des règles à l'âge de 15 ans confère une réduction de risque de cancer du sein d'environ 23% comparativement à une ménarche à l'âge de 12 ans (52,53).
- La gestité et la parité : un âge gestationnel précoce (<20 ans) est un facteur protecteur de cancer du sein tout au long de la vie comparativement aux patientes nullipares ou aux patientes avec un âge à la parité supérieur à 35 ans avec une réduction de risque allant jusqu'à 50% (54,55). En revanche, les primigestes présentent un risque immédiat accru de cancer du sein, avec un pic de surrisque pouvant aller jusqu'à 80% à 5 ans après l'accouchement, mais pouvant perdurer pendant 10 ans avant de diminuer pour les années futures, ce surrisque transitoire diminue à partir de la 2^{ème} grossesse (56,57).

- L'allaitement : il s'agit d'un facteur protecteur, particulièrement pour un allaitement d'une durée supérieure à 6 mois, avec une réduction de risque variable et hétérogène selon les études mais pouvant atteindre 50% (58,59).

c) Mode de vie

Le mode de vie représente un ensemble de facteurs de risque pouvant être adapté dans l'objectif d'une réduction du risque de survenue de cancer du sein. Parmi ces facteurs de risque évitables, on retrouve notamment :

- L'indice de masse corporelle (IMC) : chez la femme non ménopausée, il semble exister une corrélation inverse entre une élévation de l'IMC et le risque de cancer du sein (RR = 0.92 pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m²), contrairement à ce qui peut être constaté chez la femme ménopausée (RR = 1.12 pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m²) (60,61).
- L'activité physique : elle réduit le risque de cancer du sein à tout âge, avec un impact potentiellement plus important chez la femme pré-ménopausée, quelle que soit l'intensité mais tout de même avec un effet dose-dépendant (RR = 0.77) (62,63).
- La consommation d'alcool : elle augmente le risque de cancer du sein, quel que soit le type d'alcool consommé chez la femme préménopausée mais avec un effet dose-dépendant non linéaire et hétérogène, particulièrement pour les consommations importantes (RR allant jusqu'à 3.49 chez les patientes préménopausées consommant plus de 27 verres d'alcool par semaine) (64). Ce risque est particulièrement significatif à moyen terme puisqu'il augmente de 82% pour la consommation de plus de 2 verres d'alcool par jour dans les 5 ans avant le diagnostic, comparativement aux abstinences (65).
- Le tabagisme : l'exposition aux carcinogènes présents dans le tabac, de façon active ou passive, augmente le risque de cancer du sein peu importe le statut ménopausique, mais avec un surrisque semblant plus important pour les femmes pré-ménopausées (RR = 1.46

pour le tabagisme actif et $RR = 2.19$ pour le tabagisme passif). L'augmentation du risque relatif pour le tabagisme passif est potentiellement due à l'exposition aux carcinogènes du tabac sans l'effet anti-oestrogénique supposé du tabagisme actif, pouvant contrebalancer cette exposition (66,67).

De la même manière que pour la recherche de facteurs pronostiques, les différentes études évaluant les facteurs modulants le risque de cancer du sein chez la femme jeune comportent très peu de patientes de moins de 30 ans. Ainsi, la mise en évidence de l'impact de ces facteurs dans cette population reste complexe.

PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS :

La population de patientes de moins de 30 ans représente une proportion minoritaire mais non négligeable des patientes atteintes d'un cancer du sein, avec un pronostic défavorable et un risque plus important de présenter une mutation constitutionnelle prédisposante de *BRCA1* et *BRCA2*. Ces constatations rendent ce sous-groupe de patientes particulièrement pertinent à étudier mais les données de la littérature sont minces et les travaux dédiés à cette population restent peu représentés.

Ainsi, via l'analyse rétrospective de données cliniques, anatomopathologiques et moléculaires, nous avons tenté de déterminer l'impact pronostic des mutations de *BRCA1* et *BRCA2* dans la prise en charge de ces patientes et d'identifier les facteurs de risques retrouvés dans cette population, ce afin de permettre une meilleure compréhension de la survenue du cancer du sein à un âge très précoce.

Les objectifs de ce travail sont :

- De comparer le devenir oncologique, en termes de survie globale et de survie sans maladie invasive des patientes présentant un cancer du sein avant l'âge de 30 ans entre le groupe des patientes mutées et le groupe des patientes non mutées, et également de rechercher les autres facteurs pronostiques (sous-type immuno-histologique, grade SBR, TNM).
- De comparer les deux groupes (patientes mutées et non mutées) en termes de caractéristiques clinico-pathologiques, de facteurs de risque de cancer du sein et de prise en charge thérapeutique.

MATERIELS ET METHODES

1. Population

a) Critères d'inclusion

Pour être inclus, les patients devaient :

- Être de sexe féminin
- Avoir été pris en charge pour un cancer invasif du sein au stade localisé, diagnostiqué entre le 01/01/2005 et le 31/12/2019
- Être âgé de 30 ans ou moins au diagnostic initial
- Avoir bénéficié d'une consultation d'oncogénétique au Centre Oscar Lambret.

b) Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse :

- Les hommes
- Les patientes traitées pour un cancer du sein de stade précoce antérieurement au 01/01/2005 et présentant entre le 01/01/2005 et le 31/12/2019 une récurrence locale, locorégionale, contralatérale ou métastatique d'un cancer du sein
- Les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée.

2. Données recueillies

Les dossiers médicaux de l'ensemble des patientes incluses ont été examinés rétrospectivement afin d'y recueillir les données cliniques, anatomopathologiques, génétiques ainsi que les traitements administrés et les informations de suivi tel que la survenue d'une récurrence ou du décès. Chaque événement a été relevé entre la date de diagnostic et la dernière mise à jour de la base de données le 02 février 2022.

Les données cliniques au diagnostic comportaient : âge au diagnostic, latéralité, cTNM (annexe 1), uni ou multifocalité, ménarche, gestité avec âge de première grossesse, parité, prise de contraception hormonale, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), intensité de l'activité physique, antécédents familiaux carcinologiques.

Les caractéristiques anatomopathologiques concernaient le type histologique, le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR), l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, l'expression du Ki67, la surexpression et l'amplification de l'oncoprotéine HER2, le pTNM ou ypTNM (annexe 1), présence d'embolies, la réponse histologique en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

Les données oncogénétiques représentaient le type de mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* ainsi que la technique utilisée pour le diagnostic (NGS ou Sanger).

Les données de prise en charge relevées portaient sur le type de chirurgie mammaire et du geste axillaire, l'administration d'une chimiothérapie ainsi que le protocole utilisé, la réalisation d'une radiothérapie, la prescription d'une hormonothérapie ainsi que le type d'hormonothérapie et sa durée de prise, l'administration d'une thérapie ciblée anti-HER2,

Les données de suivi comportaient la date de décès ou de dernières nouvelles, la survenue d'une récurrence loco-régionale, controlatérale (considérée comme deuxième cancer) ou métastatique, la survenue d'un second cancer non sénologique, la réalisation d'une chirurgie de réduction de risque et l'âge auquel elle était réalisée.

3. [Techniques de biologie moléculaire](#)

a) [Extraction d'ADN](#)

L'ADN génomique a été extrait à partir de 300 µl de sang total EDTA à l'aide du MagNA Pure Compact (Roche Diagnostics) et du kit MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit.

b) [Multiplex Ligation dependent Probe Amplification \(MLPA\)](#)

La détection des réarrangements de grande taille a été réalisée par MLPA à l'aide des kits SALSA MLPA (MRC Holland, Amsterdam). Brièvement, après dénaturation de l'ADN, l'échantillon était mis en présence de sondes spécifiques des régions d'intérêt à étudier (1 sonde spécifique d'un exon). Chaque sonde est composée de deux séquences oligonucléotidiques qui, après hybridation à l'ADN puis ligation entre elles, étaient amplifiées grâce à un couple d'amorces dont

l'une est marquée par un fluorochrome. Les fragments étaient ensuite amplifiés et séparés selon leur taille par électrophorèse afin d'en analyser les profils de migration et ainsi déterminer le nombre de copies des gènes d'intérêt.

c) Séquençage Sanger

Le séquençage Sanger a été utilisé au Centre Oscar Lambret pour l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 des Cas Index jusqu'en mai 2014. Il est actuellement utilisé pour les analyses ciblées des Cas Apparentés (1er et 2ème prélèvement) et pour la confirmation des Cas Index mutés (2ème prélèvement).

Préalablement au séquençage, l'ADN est amplifié par PCR (polymerase chain reaction) à l'aide d'un couple d'amorces spécifiques de la région à amplifier, d'une enzyme polymérase (HotStar Taq Polymerase, Qiagen) et de dNTPs (Euromedex). Les phases de dénaturation, hybridation et élongation ont été réalisées à l'aide d'un thermocycleur (Proflex, Thermofisher; 30 cycles). La réaction de séquence était ensuite réalisée en présence d'amorces universelles et du mix Big Dye (Thermofisher). Cette réaction permet la synthèse *in vitro* d'ADN: elle est réalisée par une ADN polymérase qui recopie un brin d'ADN matrice à partir d'une amorce spécifique, complémentaire de ce brin auquel elle est hybridée. L'ADN polymérase permet l'incorporation de désoxynucléotides triphosphate (dNTP) mais également de didéoxynucléotides triphosphate (ddNTPs) présents en faible quantité dans le milieu réactionnel et dont l'incorporation stoppe l'élongation de l'amorce. Chacun des quatre ddNTPS est marqué par un fluorochrome spécifique. Ainsi, à chaque position sur le brin matrice, le dNTP ou le ddNTP fluorescent correspondant sera incorporé. Comme la réaction de séquence est réalisée à partir d'un très grand nombre de copies de la matrice, l'incorporation aléatoire des ddNTPs conduit à leur incorporation à toutes les positions possibles sur le segment d'ADN.

Après purification avec le kit Big Dye XTerminator (Thermofisher), les fragments néosynthétisés étaient séparés par migration dans un gel de polyacrylamide (POP7, Thermofisher) contenu dans les capillaires du séquenceur automatique (3730 XL, Thermofisher). La fluorescence émise par

les ddNTPs était ensuite déterminée *via* sa longueur d'onde, permettant l'identification de la base incorporée et donc de la base complémentaire sur la matrice d'ADN.

Un électrophorégramme était obtenu après analyse des données et était ensuite comparé à la séquence de référence de manière à identifier une variation de séquence à l'état homozygote ou hétérozygote.

d) Séquençage NGS

Le séquençage NGS est utilisé au Centre Oscar Lambret pour l'analyse des Cas Index depuis mai 2014.

Le séquençage des gènes de prédisposition par la technologie NGS (MiSeq Illumina) nécessite au préalable de préparer une librairie d'ADN. Celle-ci a été réalisée avec le kit MASTR BRCA (Approche amplicon, Multiplicom) de mai 2014 à juillet 2017 nécessitant une amplification des régions d'intérêt par PCR. Depuis juillet 2017, la préparation est réalisée avec le kit SureSelect XT (Approche capture ; Agilent). Le principe est basé sur la capture des séquences d'intérêt à l'aide de sondes ARN biotinylées. Cette méthode permet d'augmenter le nombre de gènes analysés (panel de 23 gènes dont BRCA1, BRCA2) et de rechercher les réarrangements de grande taille simultanément (CNV : copy number variation).

Le principe général du séquençage NGS MiSeq repose sur l'analyse en parallèle de bibliothèques d'ADN fixées individuellement sur un support solide (flow cell). Après fixation, une étape de multiplication clonale est réalisée (bridge amplification) puis une élongation d'amorce permet la détermination de la séquence de chaque clone individuellement. Les données de fluorescence enregistrées par le séquenceur MiSeq sont ensuite interprétées puis traduites en bases de l'ADN (base calling). Les séquences déduites sont alignées sur le génome de référence par le logiciel SeqPilot module SeqNext (JSI Medical System) afin d'identifier les variations de séquence (variant calling). Le module CNV du logiciel SeqPilot permet l'identification de réarrangements de grande taille.

4. Analyses statistiques

Les facteurs de risque de cancer du sein autres que les mutations, les caractéristiques clinico-pathologiques, les modalités de prise en charge thérapeutique de la population ont été décrites par leur médiane, valeurs extrêmes, moyenne et écart-type pour les variables continues, et par leur fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles. Elles ont été décrites globalement et dans chaque sous-groupe.

La survie globale est définie comme le délai entre la date de diagnostic histologique et le décès quelle que soit la cause ou, en l'absence de décès, par le délai jusqu'à la date de dernières nouvelles (les données sont alors censurées). La survie globale ainsi que le suivi médian ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier.

La survie sans maladie invasive à un instant t est définie par le délai entre la date de diagnostic histologique et la date d'apparition du premier des cinq événements considérés (la récurrence locorégionale, la récurrence métastatique, la survenue d'un second cancer ou le décès) ou, si aucun événement n'est observé, par le délai jusqu'à la date de dernières nouvelles (les données sont alors censurées). La survie sans maladie invasive a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

La survie sans maladie à distance à un instant t est définie par le délai entre la date de diagnostic histologique et la date d'apparition de la récurrence métastatique ou du décès ou, si aucun événement n'est observé, par le délai jusqu'à la date de dernières nouvelles (les données sont alors censurées). La survie sans maladie à distance a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

L'incidence cumulée des différentes composantes de la récurrence a été estimée par la méthode de Kalbfleish et Prentice, en considérant pour chaque événement que les autres événements sont compétitifs.

La recherche de facteurs pronostiques de survie sans maladie invasive a été réalisée au moyen de modèles de Cox univariés pour chaque variable suivante : statut mutationnel *BRCA*, stade T,

stade N, grade histopronostique, emboles lymphatiques, récepteurs aux œstrogènes, récepteurs à la progestérone, récepteurs hormonaux, expression de HER2, statut RH/HER2, Ki67. Les Hazard ratios issus de ces modèles ont été estimés avec leurs IC95%.

Pour les analyses multivariées, seules les variables avec $p < 0.2$ en univarié ont été conservées. Le nombre de variables explicatives a été limité à 1 variable pour 8 évènements observés au maximum. Pour l'analyse multivariée, le modèle de Cox a été utilisé et ses conditions de validité vérifiées (log linéarité pour les variables continues et risques proportionnels). La qualité du modèle a été mesurée par l'AIC (Akaike Information Criterion).

Le niveau de significativité a été fixé à $p < 0.05$. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est Stata v17.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP).

RÉSULTATS

1. Description de la population

Au total, 149 patientes ont été incluses dans l'étude, avec un temps médian de suivi de 6.5 ans (0.25-16.5). Parmi ces patientes, 28 étaient porteuses d'une mutation constitutionnelle *BRCA* (19 mutées *BRCA1* et 9 mutées *BRCA2*) et 121 non mutées. L'âge médian au diagnostic était de 28 ans (22-30), l'âge médian à la consultation d'oncogénétique était également de 28 ans (22-41), avec délai médian de rendu des résultats de 5 mois (1-23) (tableau 3).

Tableau 3 : âge médian lors de la consultation initiale d'oncogénétique et délai de rendu des résultats (N=149)

	Total	
Age à la consultation oncogénétique		
Médiane-(Min-Max)	28	22-41
Délai de rendu des résultats de l'analyse moléculaire (en mois)		
Médiane-(Min-Max)	5	1-23

Les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes sont présentées dans le tableau 4.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patientes mutées et non mutées sur l'âge au diagnostic, la latéralité, le caractère multifocal, le type histologique et le stade TNM. Tous les cas ont été découverts avec tumeur accessible à la palpation.

On note une proportion plus importante de patientes avec expression des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2 dans le groupe non muté ($p=0.001$). Les patientes mutées présentaient significativement plus de cancers du sein triple négatif ($p=0.001$) et de tumeur de grade 3 ($p=0.015$).

Tableau 4 : caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs au diagnostic chez les patientes mutées BRCA (N=28) et non mutées (N=121)

	Total		Non mutées		Mutées BRCA		p
Age au diagnostic							0,603
Médiane-(Min-Max)	28	22-30	28	22-29	27	23-30	
Moyenne-écart-type	27	1,9	27,1	1,9	26,9	1,9	
Latéralité							0,782
Droit	71	47,7	57	47,1	14	50	
Gauche	78	52,3	64	52,9	14	50	
Bilatéral	0	0	0	0	0	0	
Multifocalité							1
Non	123	82,6	100	82,6	23	82,1	
Oui	26	17,4	21	17,4	5	17,9	
Type histologique							0,188
Carcinome de type non spécifique	148	99,3	121	100	27	96,4	
Autre	1	0,7	0	0	1	3,6	
Grade histopronostique (NA=8)	8		6		2		0,015
I + II	57	40,4	52	45,2	5	19,2	
III	84	59,6	63	54,8	21	80,8	
Emboles lymphatiques	27		18		9		0,903
Non	82	67,2	69	67	13	68,4	
Oui	40	32,8	34	33	6	31,6	
Ki67 (NA=51)	51		38		13		0,063
Médiane-(Min-Max)	44	1-95	40	1-95	65	3-95	
Moyenne-écart-type	45,3	27,7	43,1	27,5	57,5	26,3	
Ki67 (NA=51)	51		38		13		0,18
≥ 20%	77	78,6	63	75,9	14	93,3	
<20%	21	21,4	20	24,1	1	6,7	
Récepteurs aux œstrogènes							0,014
Positifs	79	53	70	57,9	9	32,1	
Négatifs (<10%)	70	47	51	42,1	19	67,9	
Récepteurs à la progestérone							0,012
Positifs	69	46,3	62	51,2	7	25	
Négatifs (<10%)	80	53,7	59	48,8	21	75	
Récepteurs hormonaux							0,011
Positifs	80	53,7	71	58,7	9	32,1	
Négatifs	69	46,3	50	41,3	19	67,9	
Statut HER (ICH)							0,001
0+	76	51	56	46,3	20	71,4	
1+	14	9,4	9	7,4	5	17,9	
2+	15	10,1	12	9,9	3	10,7	
3+	44	29,5	44	36,4	0	0	
Statut HER (SISH)	126		103		23		0,046
Non amplifié	13	56,5	8	44,4	5	100	
Amplifié	10	43,5	10	55,6	0	0	

Statut HER2 (IHC+SISH)							0,001
Positif	48	32,2	48	39,7	0	0	
Négatif	101	67,8	73	60,3	28	100	
Statut RH/HER2							0,001
RH+/HER2-	48	32,2	39	32,2	9	32,2	
RH-/HER2-	53	35,6	34	28,1	19	67,8	
HER2+	48	32,2	48	39,7	0	0	
cT	4		1		3		0,321
T1	47	32,4	42	35	5	20	
T2	80	55,2	64	53,3	16	64	
T3	15	10,3	12	10	3	12	
T4	3	2,1	2	1,7	1	4	
cN	3		1		2		0,011
N0	103	70,5	90	75	13	50	
N+	43	29,5	30	25	13	50	
cM							
M0	149	100	121	100	28	100	
ypT (NA=85)	85		67		18		1
T0	17	26,6	14	25,9	3	30	
≥T1	47	73,4	40	74,1	7	70	
ypN (NA=85)	85		67		18		0,731
N0	40	62,5	33	61,1	7	70	
N+	24	37,5	21	38,9	3	30	
ypM (NA=85)	85		67		18		
M0	64	100	54	100	10	100	
M+	0	0	0	0	0	0	
pT (NA=71)	71		58		13		0,648
T1	47	60,3	38	60,3	9	60	
T2	26	33,3	20	31,7	6	40	
T3	5	6,4	5	7,9	0	0	
pN (NA=71)	71		58		13		0,892
N0	48	61,5	39	61,9	9	60	
N+	30	38,5	24	38,1	6	40	

Les deux groupes de patientes étaient comparables sur les facteurs de risques de cancer du sein, présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : facteurs de risque de cancer du sein au diagnostic chez les patientes mutées *BRCA* (N=28) et non mutées (N=121)

	Total		Non mutées		Mutées BRCA		p
Age ménarche (NA=20)	20		15		5		0,693
Médiane-(Min-Max)	12	9-17	12	9-17	13	10-17	
Moyenne-écart-type	12,5	1,6	12,5	1,6	12,6	1,6	
Gestité							0.639
Aucune grossesse	65	43,6	52	43	13	46,4	
1 grossesse	36	24,2	28	23,1	8	28,6	
> 1 grossesse	48	32,2	41	33,9	7	25	
Age à la 1ère grossesse							1
< 18 ans	7	8,3	6	8,7	1	6,7	
≥ 18 ans	77	91,7	63	91,3	14	93,3	
IMC (NA=6)	6		3		3		0,257
<25	101	70,6	81	68,6	20	80	
≥25	42	29,4	37	31,4	5	20	
Type de contraception (NA=16)	16		12		4		0,575
Pas de contraception orale	13	9,8	12	11	1	4,2	
Pilule oestro-progestative	112	84,2	91	83,5	21	87,5	
Progestatif seul	8	6	6	5,5	2	8,3	
Activité physique (NA=37)	37		29		8		0,565
Jamais ou peu	78	69,6	63	68,5	15	75	
Moyen à beaucoup (1 à 4h/sem)	34	30,4	29	31,5	5	25	

Concernant les antécédents familiaux de pathologies cancéreuses présentés en tableau 6, on note une proportion augmentée de cancers du sein chez les apparentés au 2^{ème} degré (p= 0.006), de cancers du sein avant 35 ans (p=0.001), de cancers tubo-ovariens au 1^{er} degré (p=0.006) et de cancers du pancréas (p=0.028).

Aucune patiente de notre cohorte ne présentait d'antécédent personnel de cancer.

Tableau 6 : antécédents familiaux oncologiques chez les patientes mutées *BRCA* (N=28) et non mutées (N=121)

	Total		Non mutées		Mutées BRCA		p
Antécédents familiaux de cancers du sein au 1er degré							0,079
0	122	81,9	103	85,1	19	67,9	
1	24	16,1	16	13,2	8	28,6	
2	3	2	2	1,7	1	3,6	
Antécédents familiaux de cancers du sein au 2ème degré							0,006
0	98	65,8	85	70,2	13	46,4	
1	34	22,8	26	21,5	8	28,6	
2	10	6,7	4	3,3	6	21,4	
3	7	4,7	6	5	1	3,6	
Antécédents familiaux de cancers du sein au 3ème degré ou plus							0,768
0	113	75,8	90	74,4	23	82,1	
1	26	17,4	21	17,4	5	17,9	
2	7	4,7	7	5,8	0	0	
3	2	1,3	2	1,7	0	0	
≥4	1	0,7	1	0,8	0	0	
Antécédents familiaux de cancers du sein précoce (<35A)							0,001
0	137	91,9	116	95,9	21	75	
1	11	7,4	4	3,3	7	25	
2	1	0,7	1	0,8	0	0	
Antécédents familiaux de cancers tubo-ovariens au 1er degré							0,006
0	146	98	121	100	25	89,3	
1	3	2	0	0	3	10,7	
Antécédents familiaux de cancers tubo-ovariens au 2ème degré							1
0	148	99,3	120	99,2	28	100	
1	1	0,7	1	0,8	0	0	
Antécédents familiaux de cancers de prostate							0,728
0	135	90,6	110	90,9	25	89,3	
1	14	9,4	11	9,1	3	10,7	
Antécédents familiaux de cancers du pancréas							0,028
0	139	93,3	115	95	24	85,7	
1	8	5,4	6	5	2	7,1	
2	2	1,3	0	0	2	7,1	
Antécédents familiaux de mélanomes							0,594
0	143	96	115	95	28	100	
1	6	4	6	5	0	0	

2. Prise en charge thérapeutique

Les modalités de prise en charge sont présentées dans le tableau 7.

Les modalités de chimiothérapie étaient comparables entre la population de patientes mutées et non mutées avec utilisation préférentielle d'un schéma séquentiel comprenant anthracycline et taxane. Le type de chirurgie était majoritairement conservatrice dans près de 2/3 des cas et les indications de radiothérapie ne variaient pas dans les 2 groupes.

On ne note pas de différence significative sur la prescription d'hormonothérapie chez les patientes avec surreprésentation des récepteurs hormonaux entre les deux groupes. De la même manière, dans les deux groupes, chaque patiente avec statut HER2 positif a été exposée au Trastuzumab.

Enfin, on ne notait pas de différence significative sur les techniques de biologie moléculaire utilisées entre les deux groupes mais une proportion significativement plus importante de patientes sans altération de *BRCA* se sont vues proposer une analyse moléculaire comprenant les gènes *TP53* et *PALB2* ($p=0.042$).

Tableau 7 : prise en charge thérapeutique des tumeurs mammaires chez les patientes mutées BRCA (N=28) et non mutées (N=121)

	Total		Non mutées		Mutées BRCA		p
Type de chirurgie mammaire (NA =1)	1				1		1
Partielle	85	57,4	69	57	16	59,3	
Totale	58	39,2	48	39,7	10	37	
Partielle puis totale	5	3,4	4	3,3	1	3,7	
Chimiothérapie							1
Non	8	5,4	7	5,8	1	3,6	
Oui	141	94,6	114	94,2	27	96,4	
Type de chimiothérapie							0,343
Néoadjuvante	69	48,9	58	50,9	11	40,7	
Adjuvante	72	51,1	56	49,1	16	59,3	
Protocole de chimiothérapie							0,094
Anthracyclines	3	2,1	1	0,9	2	7,4	
Anthracyclines puis Taxanes	138	97,9	113	99,1	25	92,6	
Radiothérapie							0,172
Non	8	5,4	5	4,1	3	10,7	
Oui	141	94,6	116	95,9	25	89,3	
Hormonothérapie (NA=1)	1		1				0,012
Non	69	46,6	50	41,7	19	67,9	
Oui	79	53,4	70	58,3	9	32,1	
Nombre d'hormonothérapies (NA=1)	1		1				0,034
1	69	46,6	50	41,7	19	67,9	
2	72	48,6	64	53,3	8	28,6	
3	7	4,7	6	5	1	3,6	
Type 1ère hormonothérapie							1
Tamoxifène	64	81	56	80	8	88,9	
Analogue LH-RH + Tamoxifène	10	12,7	9	12,9	1	11,1	
Analogue LH-RH + anti-aromatase	5	6,3	5	7,1	0	0	
Type 2e hormonothérapie							1
Tamoxifène	4	44,4	3	37,5	1	100	
Analogue LH-RH + Tamoxifène	1	11,1	1	12,5	0	0	
Analogue LH-RH + anti-aromatase	4	44,4	4	50	0	0	
Trastuzumab							<0.001
Non	102	68,5	74	61,2	28	100	
Oui	47	31,5	47	38,8	0	0	

3. Données de survie sans maladie invasive et survie globale dans la population totale

La survenue d'évènements de chaque groupe durant leur suivi sont présentés dans le tableau 8. Les données de survie sont présentées dans le tableau 9 et les données d'incidence sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 8 : description des évènements au cours du suivi dans la population totale (N=149)

Type de maladie invasive	n	%
Récidive loco-régionale	6	14%
Récidive métastatique	26	60.5%
Second cancer	7	16.3%
Récidive loco-régionale et métastatique	4	9.3%
Total	43	100.0%

Au moment de l'analyse, 126 patientes étaient vivantes et 23 décès ont été rapportés. Le taux de survie globale à 1 an était de 99.3%, à 2 ans de 97.2%, à 5 ans de 90.9% et de 79.8% à 10 ans (Figure 2).

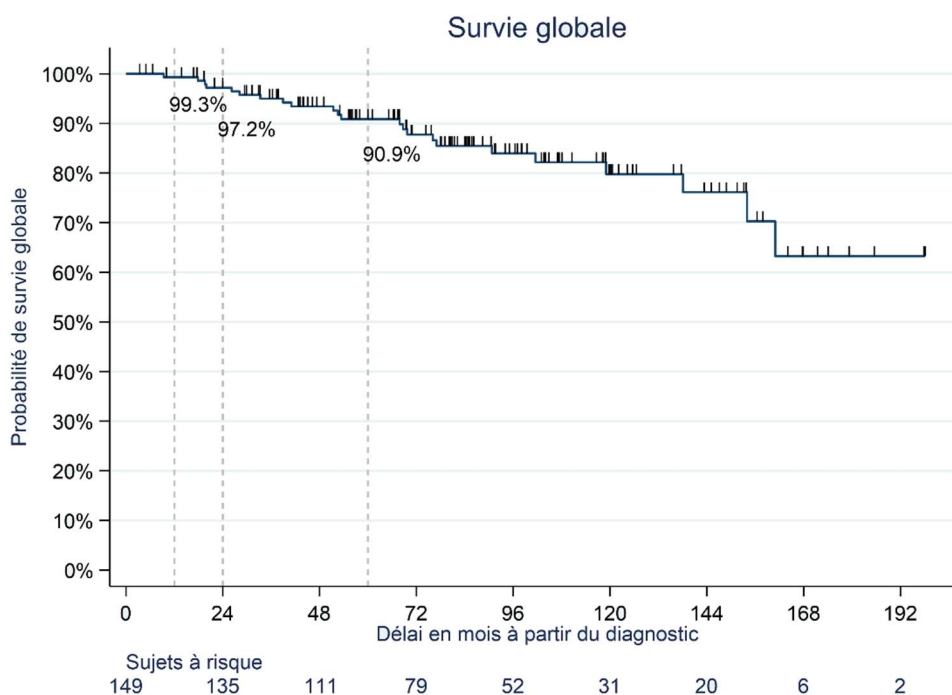


Figure 2 : Courbe de survie globale dans la population totale (N=149)

Tableau 9: données de survie dans toute la population (N=149)

Survenue d'évènements	
Survie globale	
Nombre de décès	23
Taux de survie globale	
1 an % (95%CI)	99.3 (95.3-99.9)
2 ans % (95%CI)	97.2 (92.7-98.9)
5 ans % (95%CI)	90.9 (84.4-94.7)
10 ans % (95%CI)	79.8 (69.1-87.1)
Survie sans maladie invasive	
Nombre d'évènements	43
<i>Récidive loco-régionale</i>	6
<i>Récidive métastatique</i>	26
<i>Second cancer</i>	7
<i>Récidive loco-régionale et métastatique</i>	4
<i>Décès sans progression préalable</i>	0
Taux de survie sans maladie invasive	
1 an % (95%CI)	97.9 (93.8-99.3)
2 ans % (95%CI)	91.6 (85.8-95.2)
5 ans % (95%CI)	77.6 (69.4-83.8)
10 ans % (95%CI)	64.0 (53.1-73.1)
Survie sans maladie à distance	
Nombre d'évènements	30
<i>Récidive métastatique</i>	26
<i>Récidive loco-régionale et métastatique</i>	4
<i>Décès sans récurrence métastatique</i>	0
Taux de survie sans maladie à distance	
1 an % (95%CI)	98.6 (94.6-99.7)
2 ans % (95%CI)	93.8 (88.4-96.7)
5 ans % (95%CI)	82.5 (74.8-88.1)
10 ans % (95%CI)	76.0 (66.6-83.1)
Survie sans second cancer	
Nombre d'évènements	30
<i>Second cancer</i>	7
<i>Décès sans second cancer</i>	23
Taux de survie sans second cancer	
1 an % (95%CI)	99.3 (95.2-99.9)
2 ans % (95%CI)	95.8 (90.8-98.1)
10 ans % (95%CI)	75.2 (64.3-83.2)

Au total, 43 récurrences, second cancer ou décès ont été rapportés, correspondant à 36 récurrences (6 récurrences loco-régionales seules, 26 récurrences métastatiques seules, 4 récurrences loco-régionales puis métastatiques) et 7 seconds cancers.

Tous les décès étaient consécutifs à une progression antérieure sous forme de récurrence métastatique du cancer du sein.

Le taux de survie sans maladie invasive à 1 an était de 97.9%, à 2 ans de 91.6%, à 5 ans de 77.6% et de 64% à 10 ans (Figure 3).

Tableau 10: données d'incidence dans toute la population (N=149)

Survenue d'évènements	
Incidence cumulée de récurrence loco-régionale	
Nombre d'évènements	10
<i>Récurrence loco-régionale</i>	6
<i>Récurrence loco-régionale et métastatique</i>	4
Nombre d'évènements compétitifs	33
<i>Récurrence métastatique</i>	26
<i>Second cancer</i>	7
<i>Décès sans progression préalable</i>	0
Incidence cumulée de récurrence loco-régionale	
1 an % (95%CI)	0.7 (0.6-3.4)
2 ans % (95%CI)	0.7 (0.6-3.4)
5 ans % (95%CI)	3.8 (1.4-8.2)
10 ans % (95%CI)	10.1 (4.5-18.4)
Incidence cumulée de récurrence métastatique	
Nombre d'évènements	30
<i>Récurrence métastatique seule</i>	26
<i>Récurrence loco-régionale et métastatique</i>	4
Nombre d'évènements compétitifs	13
<i>Récurrence loco-régionale</i>	6
<i>Second cancer</i>	7
<i>Décès sans progression préalable</i>	0
Incidence cumulée de récurrence métastatique	
1 an % (95%CI)	2.1 (0.6-5.5)
2 ans % (95%CI)	6.9 (3.6-11.8)
5 ans % (95%CI)	20.3 (13.9-27.5)
10 ans % (95%CI)	24.1 (16.7-32.2)
Incidence cumulée de second cancer	
Nombre d'évènements	7
<i>Second cancer</i>	7
Nombre d'évènements compétitifs	36
<i>Récurrence loco-régionale</i>	6
<i>Récurrence métastatique</i>	26
<i>Récurrence locale et métastatique</i>	4
<i>Décès sans progression préalable</i>	0
Incidence cumulée de second cancer	
1 an % (95%CI)	-
2 ans % (95%CI)	1.44 (0.3-4.6)
5 ans % (95%CI)	1.44 (0.3-4.6)
10 ans % (95%CI)	4.9 (1.8-10.4)

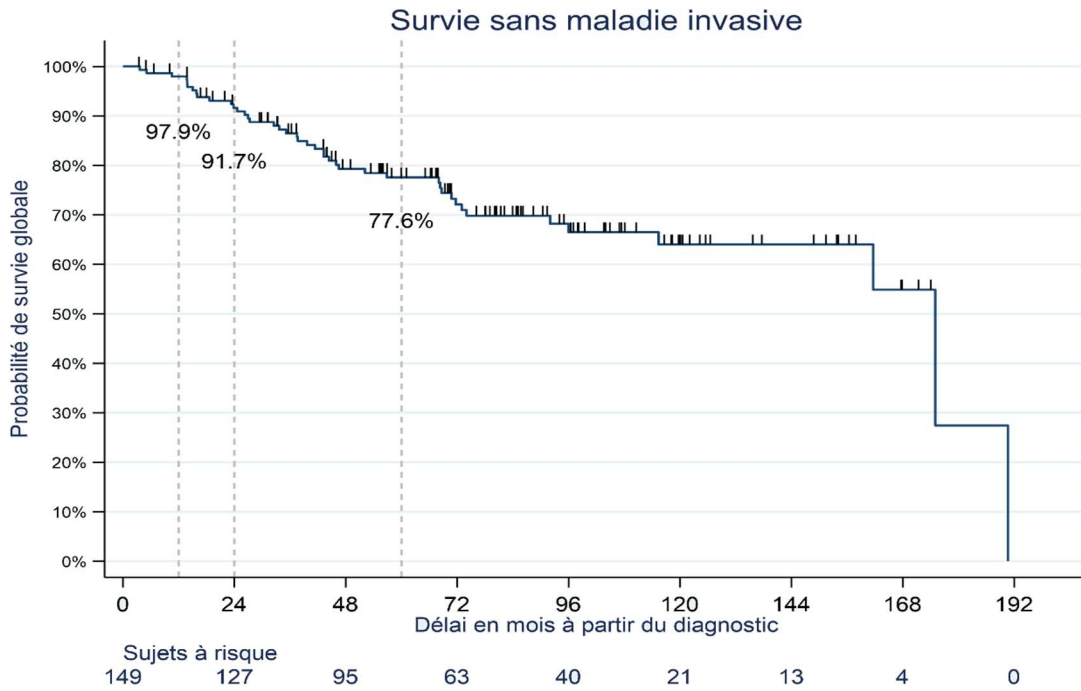


Figure 3 : Courbe de survie sans maladie invasive dans la population totale (N=149)

Un total de 30 récides métastatiques a été rapporté.

Le taux de survie sans maladie à distance à 1 an était de 98.6%, à 2 ans de 93.8%, à 5 ans de 82.5% et de 76% à 10 ans (Figure 4).

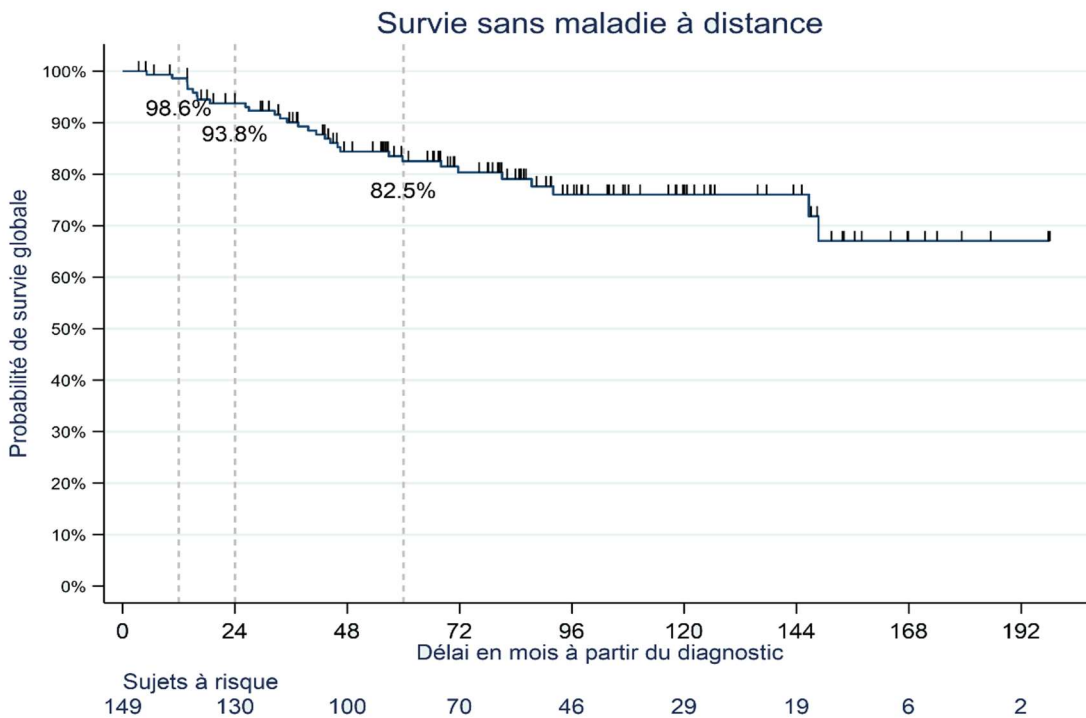


Figure 4 : Courbe de survie sans maladie à distance dans la population totale (N=149)

La courbe d'incidence cumulée de récurrence métastatique a été estimée en considérant 13 événements compétitifs (récurrence locorégionale, second cancer ou décès). L'incidence cumulée de récurrence métastatique à 1 an était de 2.1%, de 6.9% à 2 ans, de 20.3% à 5 ans et de 24.1% à 10 ans (Figure 5).

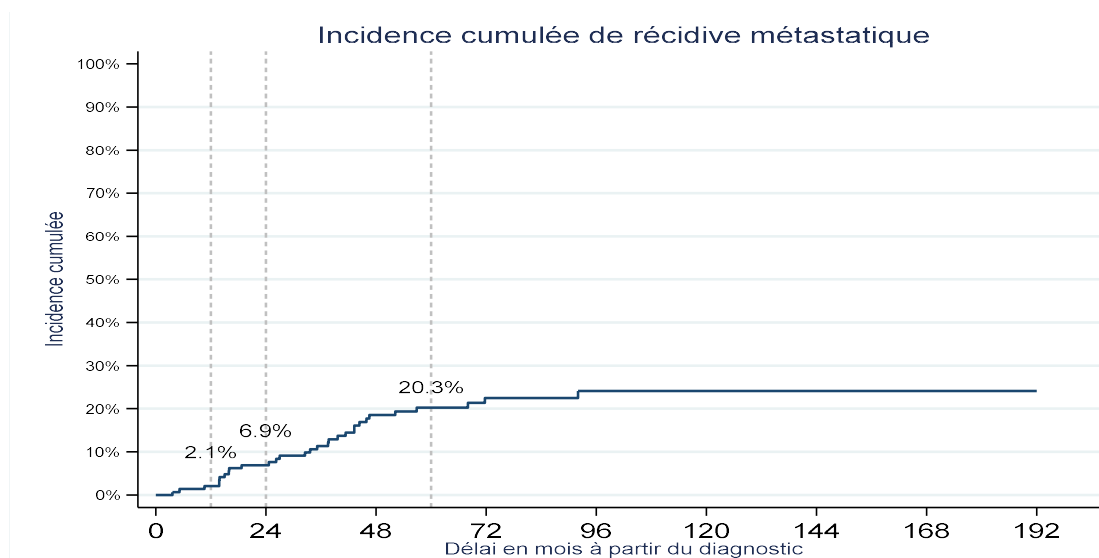


Figure 5 : Courbe d'incidence cumulée de récurrences métastatiques dans la population totale (N=149)

Un total de 10 récurrences locorégionales a été rapporté. La courbe d'incidence cumulée de récurrence locale a été estimée en considérant 33 événements compétitifs (récurrence locorégionale, métastatique, second cancer ou décès). L'incidence cumulée de récurrence locale à 1 et 2 ans était de 0.7%, de 3.8% à 5 ans et de 10.1% à 10 ans (Figure 6).

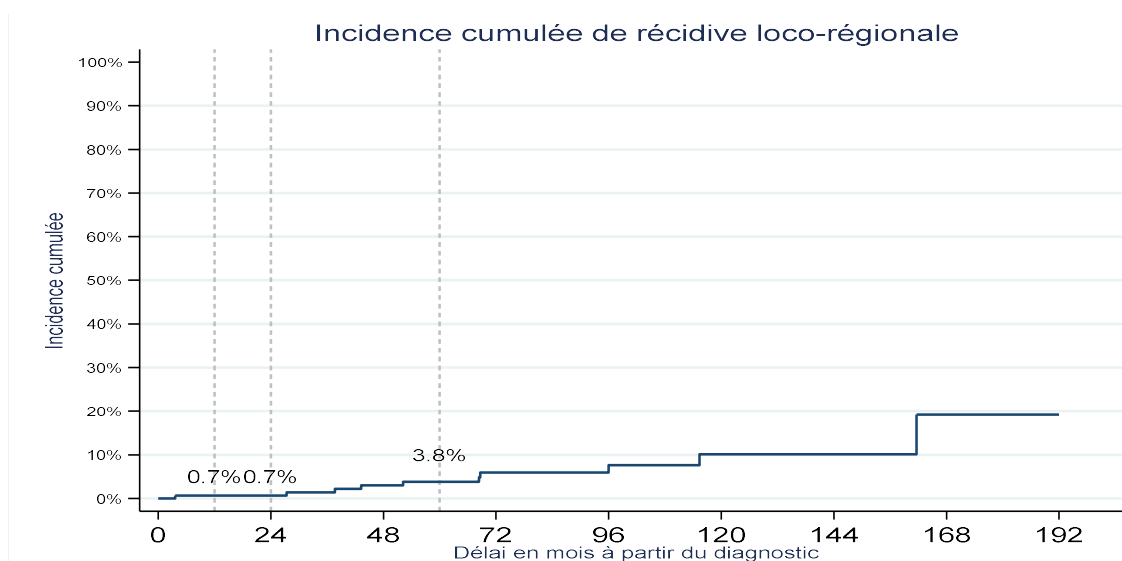


Figure 6 : Courbe d'incidence cumulée de récurrence loco-régionale dans la population totale (N=149)

Un total de 7 second cancers a été rapporté avec 5 cancers du sein contralatéraux (dont 3 chez des patientes mutées *BRCA1*) et 2 cancers tubo-ovariens (les 2 étant mutées *BRCA1*), représentant 16.3% des évènements.

Le taux de survie sans second cancer à 1 an était de 99.3%, à 2 ans de 95.8%, de 89.5% à 5 ans et de 75.2% à 10 ans (Figure 7).

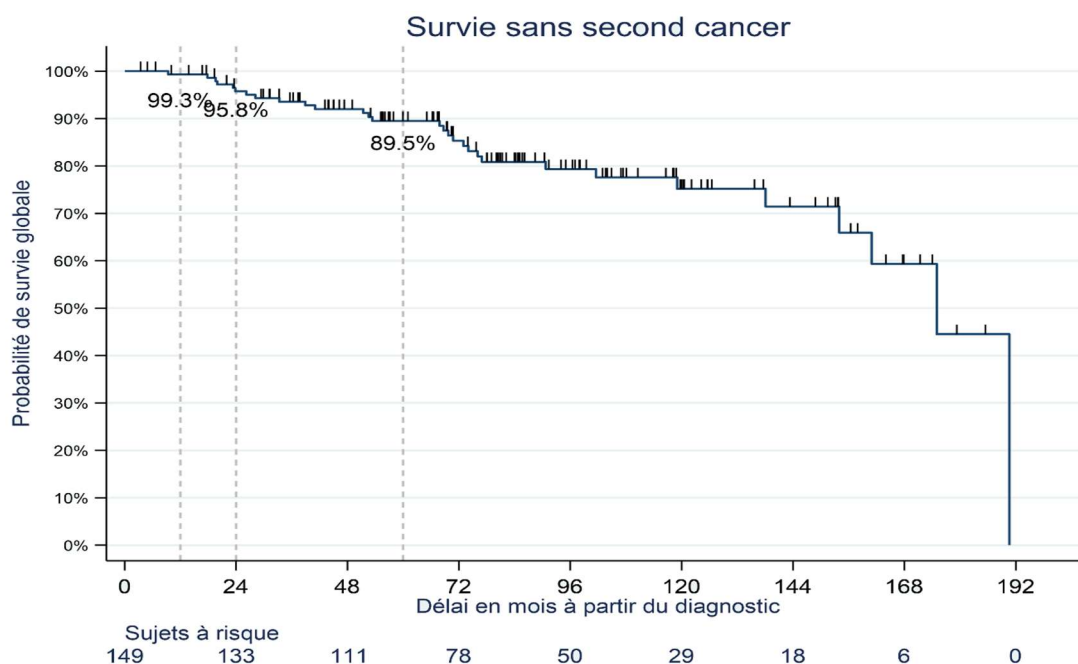


Figure 7 : Courbe de survie sans second cancer dans la population totale (N=149)

La courbe d'incidence cumulée de second cancer a été estimée en considérant 36 évènements compétitifs (récidive locorégionale, métastatique ou décès). L'incidence cumulée de second cancer à 2 ans et 5 ans était de 1.44% et de 4.9% à 10 ans (Figure 8).

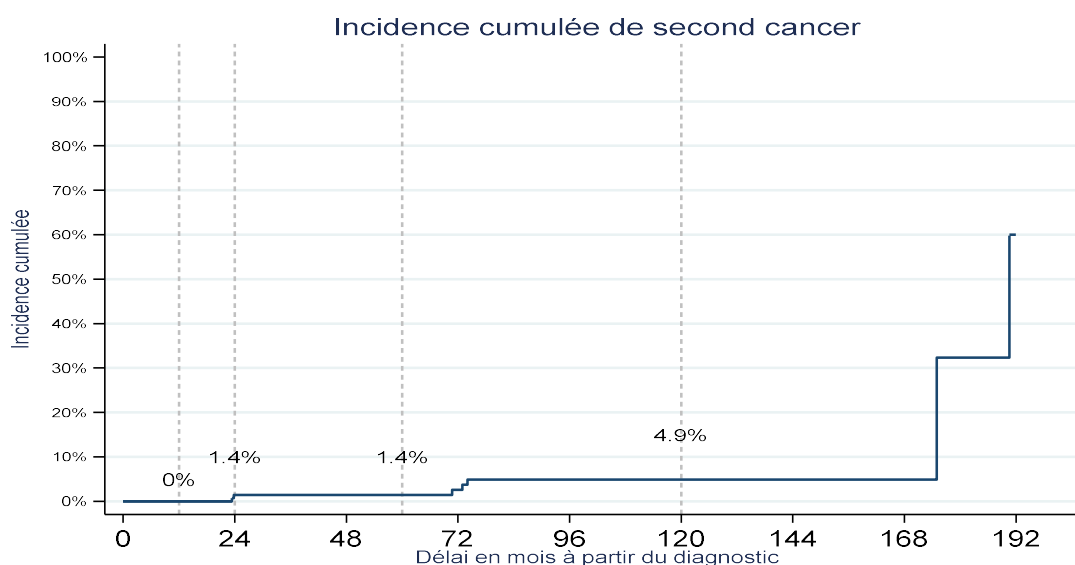


Figure 8 : Courbe d'incidence cumulée de second cancer dans la population totale (N=149)

4. Facteurs pronostiques sur la survie globale

Les données d'association entre la survie globale et les caractéristiques des patientes sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11 : association entre la survie globale et les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes de la population totale (N=149)

Association entre les facteurs et les critères d'efficacité	Nb evt /N	Survie globale					
		Analyse univarié			Analyse multivariée		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Mutation BRCA				0.42			0.36
Non muté	16/121	1			1		
Muté	7/28	1.46	(0.59-3.62)		1.74	(0.53-5.70)	
Stade T (n=145)				0.67			0.85
T1	6/47	1			1		
T2	12/80	1.22	(0.45-3.27)		1.08	(0.35-3.32)	
T3+T4	4/18	1.82	(0.51-6.52)		1.53	(0.31-7.54)	
Stade N (n=146)				0.07			0.79
N0	12/103	1			1		
N1	11/43	2.15	(0.94-4.94)		1.52	(0.54-4.26)	
Grade histopronostique (n=139)				0.81			
I+II	10/57	1					
III	12/84	0.90	(0.39-2.09)				
Emboles lymphatiques (n=122)				0.27			
Non	10/82	1					
Oui	8/40	1.72	(0.67-4.39)				
Multifocalité				0.40			
Non	20/123	1					
Oui	3/26	0.59	(0.17-2.01)				
Récepteur aux œstrogènes				0.50			
Positifs	14/79	1					
Négatifs	9/70	0.75	(0.32-1.74)				
Récepteur à la progestérone				0.65			
Positifs	12/69	1					
Négatifs	11/80	0.82	(0.36-1.88)				
Récepteur hormonaux				0.56			
Positifs	14/80	1					
Négatifs	9/69	0.78	(0.34-1.81)				
Statut HER2 IHC+SISH				0.46			
Positif	9/48	1					
Négatif	14/101	0.73	(0.32-1.68)				
Statut RH/HER2				0.54			0.84
RH+/HER2-	8/48	1					
RH-/HER2-	6/53	0.62	(0.21-1.80)		0.47	(0.14-1.62)	
HER2+	9/48	1.09	(0.42-2.83)		1.16	(0.37-3.67)	
Ki67 (n=97)				0.49			
≥ 20%	12/77	1					
<20%	2/21	0.59	(0.13-2.64)				

Aucun des facteurs pronostiques testés ne présentait une p-value<0.20 en univarié. Les variables retenues dans le modèle multivarié étaient les variables les plus pertinentes

cliniquement et sans données manquantes : le statut mutationnel *BRCA*, le stade T, le stade N et le statut RH/HER2 ont été introduits dans un premier modèle. Habituellement un modèle final est proposé via une procédure pas-à-pas descendante en ne retenant que les variables associées à une p-value <0.05. Aucune variable n'étant significative, ce modèle n'a pas été réalisé.

Les analyses univariées comme multivariées ne retiennent aucun facteur pronostique significatif de décès.

La courbe de survie globale selon le statut mutationnel *BRCA* a été graphiquement représentée (Figure 9). Le statut mutationnel *BRCA* n'apparaît pas significativement associé au risque de décès (p=0.41 au test du log-rank).

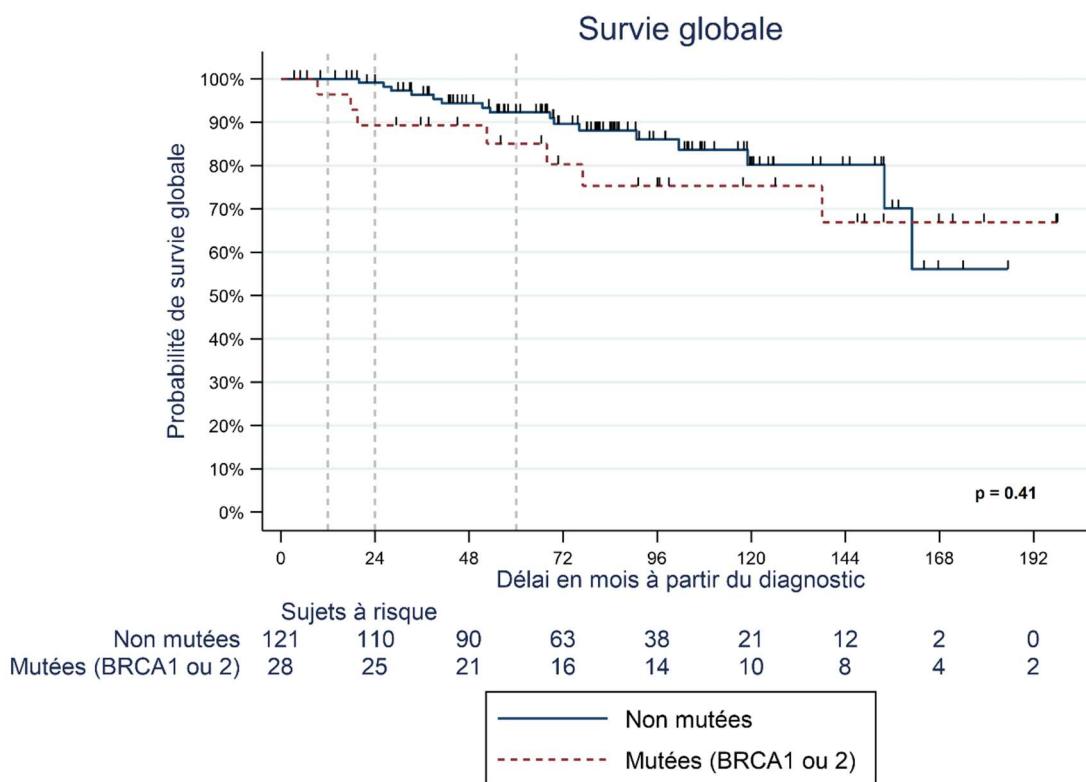


Figure 9 : Courbe de survie globale chez les patientes mutées *BRCA* (N=28) et non mutées (N=121)

5. Facteurs pronostiques sur la survie sans maladie invasive

Les données d'association entre la survie sans maladie invasive et les caractéristiques des patientes sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12: association entre la survie sans maladie invasive et les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes de la population totale (N=149)

Association entre les facteurs et les critères d'efficacité	Nb evt /N	Survie sans maladie invasive					
		Analyse univariée			Analyse multivariée		
		HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Mutation BRCA				0.25			0.24
Non muté	29/121	1			1		
Muté	14/28	1.51	(0.76-3.01)		1.68	(0.71-4.00)	
Stade T (n=145)				0.32			0.91
T1	11/47	1			1		
T2	23/80	1.33	(0.65-2.76)		0.97	(0.42-2.20)	
T3+T4	7/18	2.13	(0.82-5.52)		1.18	(0.35-3.92)	
Stade N (n=146)				0.002			0.049
N0	23/103	1			1		
N1	19/43	2.59	(1.40-4.79)		2.16	(1.00-4.67)	
Grade histopronostique (n=139)				0.38			
I+II	18/57	1					
III	22/84	0.75	(0.40-1.42)				
Emboles lymphatiques (n=122)				0.80			
Non	23/82	1					
Oui	11/40	1.12	(0.53-2.28)				
Multifocalité				0.84			
Non	35/123	1					
Oui	8/26	0.92	(0.42-2.01)				
Récepteur aux œstrogènes				0.25			
Positifs	25/79	1					
Négatifs	18/70	0.69	(0.37-1.30)				
Récepteur à la progestérone				0.84			
Positifs	20/69	1					
Négatifs	23/80	0.94	(0.51-1.74)				
Récepteur hormonaux				0.32			
Positifs	25/80	1					
Négatifs	18/69	0.73	(0.39-1.36)				
Statut HER2 IHC+SISH				0.18			
Positif	16/48	1					
Négatif	27/101	0.65	(0.34-1.21)				
Statut RH/HER2				0.32			0.16
RH+/HER2-	13/48	1			1		
RH-/HER2-	14/53	0.75	(0.34-1.65)		0.65	(0.27-1.56)	
HER2+	16/48	1.33	(0.64-2.78)		1.53	(0.64-3.62)	
Ki67 (n=97)				0.19			
≥ 20%	22/77	1					
<20%	3/21	0.48	(0.14-1.59)				

Seuls le stade N et le statut RH/HER2 présentaient une p-value ≤ 0.20 en univarié. Les variables retenues dans le modèle multivarié étaient les variables les plus pertinentes cliniquement et sans données manquantes : le statut mutationnel *BRCA*, le stade T, le stade N et le statut RH/HER2 ont été introduits dans un premier modèle. Habituellement, un modèle final est proposé via une procédure pas-à-pas descendante en ne retenant que les variables associées à une p-value < 0.05 . Aucune variable n'étant significative, ce modèle n'a pas été réalisé.

L'analyse univariée montre que le risque de récurrence, de second cancer ou de décès apparaît significativement plus élevé pour les patientes avec envahissement ganglionnaire, avec HR = 2.59 (1.40-4.79) en comparaison aux patientes de stade N0 (p=0.002).

L'analyse multivariée retient le statut ganglionnaire comme facteur significatif au risque de récurrence ou de décès qui est plus élevé pour les patientes de stade N1, avec HR = 2.16 (1.00-4.67) en comparaison aux patientes de stade N0 (p=0.049).

La courbe de survie sans maladie invasive selon le statut mutationnel *BRCA* a été graphiquement représentée (Figure 10). Le statut mutationnel *BRCA* n'apparaît pas significativement associé au risque de récurrence de maladie invasive (p=0.23 au test du log-rank).

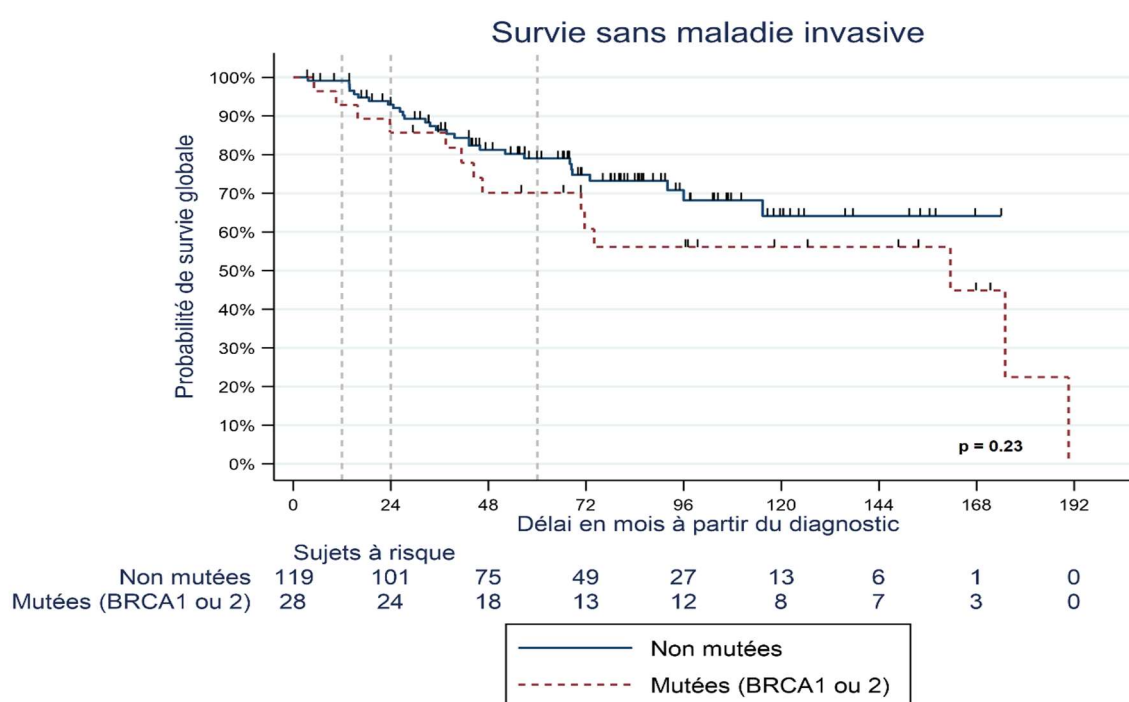


Figure 10 : Courbe de survie sans maladie invasive chez les patientes mutées *BRCA* (N=28) et non mutées (N=121)

6. Chirurgie de réduction de risque mammaire et ovarien

Les données de chirurgie de réduction de risque mammaire et ovarien sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 : données de chirurgie de réduction de risque mammaire et ovarien chez les patientes mutées *BRCA* (N=28) et non mutées (N=121)

	Total		Non mutées		Mutées BRCA		p
Chirurgie mammaire de réduction de risque (NA=5)	5		5				<0.001
Non	124	86,1	110	94,8	14	50	
Oui	20	13,9	6	5,2	14	50	
Chirurgie de réduction du risque de cancer tubo-ovarien (NA=5)	5		5				0,013
Non	138	95,8	114	98,3	24	85,7	
Oui	6	4,2	2	1,7	4	14,3	
Age à la mastectomie totale prophylactique	129		115		14		0,384
Médiane-(Min-Max)	29	25-42	29	27-32	29,5	25-42	
Moyenne-écart-type	30	4,2	29	1,9	30,4	4,9	
Age à la chirurgie de réduction du risque de cancer tubo-ovarien	143		119		24		0,159
Médiane-(Min-Max)	34,5	30-37	32	30-34	35	33-37	
Moyenne-écart-type	34	2,4	32	2,8	35	1,6	

Dans la population globale, 20 patientes, dont 14 patientes mutées, ont bénéficié d'une chirurgie de réduction du risque mammaire à un âge médian de 29 ans et 6 patientes, dont 4 patientes mutées, ont bénéficié d'une chirurgie de réduction du risque ovarien (fimbriectomie ou salpingectomie) à un âge médian de 34.5 ans, aucune annexectomie bilatérale n'a été relevée dans notre cohorte.

Les patientes présentant un variant délétère de *BRCA* ont bénéficié de façon significativement plus importante d'une chirurgie de réduction du risque mammaire ($p < 0.001$) et tubo-ovarien ($p = 0.013$).

DISCUSSION

Ce travail s'intéresse à la description des caractéristiques des femmes très jeunes, de moins de 30 ans, atteintes d'un cancer du sein localisé et à l'impact pronostique des mutations de *BRCA1* et *BRCA2* dans cette population, avec une cohorte de 149 patientes dont 19 présentant une mutation de *BRCA1* et 9 une mutation de *BRCA2*.

Dans la population totale, les carcinomes étaient quasi exclusivement de type non spécifique, hautement proliférant (60% de grade3, 78% de Ki67 élevé), 53% expriment les récepteurs hormonaux et 35% sont de phénotype triple négatif.

Dans notre étude, les patientes porteuses d'un variant constitutionnel délétère de *BRCA* présentent des tumeurs de grade significativement plus élevé, avec moindre surexpression des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2, avec surreprésentation de phénotype triple négatif, comparativement aux patientes non mutées, ce qui confirme les données de la littérature dans cette population comme chez les patientes plus âgées (35,36).

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur la survie globale ou la survie sans maladie invasive entre le groupe muté ou non muté.

1. Caractéristiques clinico-pathologiques de la population

Dans la population totale, on compte en proportions presque égales 1/3 de tumeurs RH+/HER2, 1/3 de tumeurs triple négatives et 1/3 de tumeurs HER2 positives, avec 60% de grade 3.

Ces caractéristiques confirment le pronostic plus sévère de cette classe d'âge comparativement à la population générale, indépendamment du statut mutationnel (44,68). Il est également intéressant de noter qu'étant donné leur âge, tous les cas ont été découverts suite à des manifestations cliniques, en l'occurrence avec tumeur accessible à la palpation.

Dans la population mutée, dont l'effectif était trop faible pour différencier les altérations *BRCA1* et *BRCA2* sur le plan statistique, on dénombre 1/3 de tumeurs RH+/HER2-, 2/3 de tumeurs triple négatives et aucune tumeur HER2 positive, avec 80% de grade 3. Ces résultats s'expliquent

probablement par la surreprésentation de patientes mutées *BRCA1* comparativement à *BRCA2* (respectivement 19 et 9), confirmant alors les données de la littérature sur ces sous-types, en faveur du phénotype triple négatif et l'absence de surexpression de HER2, y compris chez la femme jeune, avec proportion plus importante d'altérations de *BRCA1* et de grade élevé (36,69). En effet, 17/19 tumeurs triple négatives ont été retrouvées chez des patientes mutées *BRCA1* et 7/9 tumeurs RH+/HER2- chez des patientes mutées *BRCA2*.

2. [Statut mutationnel](#)

Dans notre cohorte, 19% des patientes présentaient un variant délétère de *BRCA*, correspondant aux données de la littérature et confirmant la surreprésentation de ces altérations chez les patientes de moins de 30 ans. (19,20)

Cependant, la survenue de variants délétères est probablement sous-évaluée devant l'analyse moléculaire comportant principalement *BRCA1* et *BRCA2*. De même, toutes les patientes de notre étude avaient bénéficié d'une analyse moléculaire, excluant une part de patientes non adressées en consultation d'oncogénétique malgré le critère d'âge.

L'âge médian de consultation oncogénétique était de 28 ans, avec délai médian de rendu de résultats de 5 mois, données concordantes avec les délais nationaux (70). Depuis le début de constitution de la cohorte, la technique d'analyse moléculaire, avec l'avènement du séquençage de nouvelle génération, ainsi que le panel de gènes étudiés ont été amenés à évoluer. Depuis 2017, au Centre Oscar Lambret, un panel de 23 gènes est séquencé de façon systématique mais seuls 6 gènes sont rendus de manière systématique par le laboratoire (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *RAD51C* et *RAD51D*), les autres gènes sont rendus à la demande de l'oncogénéticien. L'utilisation d'un panel restreint dans cette population ne semble pas être problématique, en 2020, Evans, D Gareth et al. remettaient en cause le bénéfice d'un panel de gènes large chez les patientes très jeunes. Dans leur étude, parmi 379 patientes de moins de 30 ans testées avec un panel comprenant *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51D* et *NBN*, seuls les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* et *PALB2* présentaient un surrisque

significatif de découverte de variant pathogénique (145 variants pathogéniques retrouvés dont 134 concernant ces 4 gènes, soit 93%) (71).

3. [Antécédents personnels et familiaux de cancer](#)

Aucune patiente de notre cohorte ne présentait d'antécédent personnel de cancer. Concernant les antécédents familiaux, nous retrouvons un risque familial significativement augmenté de cancer du sein précoce (<35 ans) et chez les apparentés au 2^{ème} degré dans les familles avec variant délétère de *BRCA*, ce surrisque est également retrouvé pour les cancers tubo-ovariens et du pancréas.

Bien que nous n'ayons pu démontrer de surrisque de survenue de cancer de la prostate, nos données restent concordantes avec les données de la littérature, y compris concernant l'absence de surrisque de mélanome (47). Des données récentes remettent en cause le surrisque de cancer du sein précoce dans les familles avec un cas de cancer du sein à un très jeune âge, retrouvé dans notre étude, bien que ce surrisque soit régulièrement admis dans les recommandations de surveillance (32,72).

4. [Seconds cancers et chirurgie de réduction de risque](#)

La survenue de second cancer était basse avec 5 cancers du sein contralatéraux (dont 3 chez des patientes mutées *BRCA1*) et 2 cancers tubo-ovariens (les 2 étant mutées *BRCA1*), soit 16.3% des évènements rapportés avec une incidence cumulée de 1.44% à 2 et 5 ans et 4.9% à 10 ans. Il est à noter que les 2 cancers tubo-ovariens ont été découverts sur pièce opératoire lors d'une chirurgie de réduction de risque de cancer des annexes. Ce faible nombre de second cancer, toutefois particulièrement présents chez les patientes mutées *BRCA1*, peut s'expliquer par l'âge des patientes incluses, nécessitant un suivi prolongé afin de voir survenir ces pathologies, ainsi que par la possibilité de chirurgie de réduction de risque précoce, étant donné l'âge jeune à l'identification du variant délétère. Peu de données sont disponibles concernant la survenue de deuxième cancer dans une population si jeune, mais la littérature suggère un risque

augmenté de second cancer chez ces patientes, devant la précocité de survenue du premier évènement, nécessitant des études avec suivi pouvant être supérieur à 20 ans (73).

La chirurgie de réduction de risque de cancer mammaire a été effectuée chez 20 patientes avec un âge médian de 29 ans. De nombreuses études ont évalué le bénéfice en survie de la chirurgie de réduction de risque mammaire, la dernière revue de la littérature de la Cochrane publiée en 2018 concluait à l'absence de preuves suffisantes pour démontrer un bénéfice en survie de la mastectomie controlatérale de réduction de risque (74). Ces données sont également discutées chez la femme jeune, dont le risque de présenter un cancer du sein controlatéral est plus élevé. Des résultats discordants ont ainsi été publiés sur la mastectomie controlatérale de réduction de risque, la base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) suggérant un bénéfice en survie spécifique du cancer du sein à 5 ans de 4.8% chez la femme de moins de 50 ans avec cancer n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (75). L'équipe de C. Pesce a quant à elle démontré l'absence de bénéfice en survie de cette pratique chez des patientes de moins de 45 ans n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (76).

La chirurgie annexielle (fimbriectomie ou salpingectomie) a été effectuée chez 6 patientes de notre cohorte, avec un âge médian de 34.5 ans. Nous n'avons relevé aucune ovariectomie bilatérale, probablement devant l'âge précoce de notre population, étant donné que cette chirurgie est recommandée à partir de 40-45 ans selon le gène muté. Le bénéfice de cette attitude est démontré de façon prospective avec une diminution de mortalité toutes causes confondues conférée par l'annexectomie bilatérale prophylactique chez des patientes présentant un variant constitutionnel délétère de *BRCA1* ou *BRCA2* (risque de 10% contre 3%), y compris de la mortalité par cancer du sein (6% contre 2%) mais aussi de l'ovaire (3% contre 0.4%) (77).

5. Modalités thérapeutiques :

a) Traitement chirurgical

Nous avons observé un taux de chirurgie première d'environ 50%, similaire entre les deux groupes, avec une proportion de mastectomies totales de 40%, soit légèrement supérieur à la

pratique nationale dans la population totale (78). Il ne semble pas y avoir d'argument dans la littérature suggérant une modification de la prise en charge chirurgicale chez la patiente jeune comparativement à la population générale. Une méta-analyse sur plus de 22 000 patientes de moins de 40 ans ne montrait pas de différence significative en survie globale chez les patientes bénéficiant d'une mastectomie totale comparativement à la chirurgie conservatrice (79). En ce qui concerne la population de patientes avec variant délétère de *BRCA*, les données de la littérature suggèrent une augmentation du taux de récurrence locale chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice (risque cumulé de 23.5% contre 5.5% à 15 ans), sans impact sur la survie globale (80). De la même manière, la réalisation d'emblée d'une mastectomie bilatérale ne permet pas d'améliorer la survie globale comparativement à un traitement comportant une chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie adjuvante (81).

Ces données sont donc en accord pour proposer le même type de prise en charge chirurgicale chez la patiente jeune, indépendamment de son statut mutationnel.

b) Traitement de chimiothérapie

Nous avons relevé le même taux de chimiothérapie néoadjuvante dans les deux groupes, dans près de 50% des cas, contrastant avec la surreprésentation de formes triples négatives dans le groupe *BRCA* muté, pouvant justifier davantage de chimiothérapies premières. De même, le taux de réponse complète d'environ 25% ne variait pas selon le statut mutationnel. Les données suggèrent une meilleure réponse à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes jeunes, avec un taux de réponse complète plus élevé pour les sous-types triple négatif et RH+/HER2- (82). Malgré ces résultats similaires entre les deux groupes, cette hypothèse de meilleure réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est également explorée dans la population de patientes avec variant constitutionnel délétère de *BRCA*. La littérature suggère une plus grande sensibilité des patientes mutées *BRCA* à la chimiothérapie néoadjuvante par anthracycline et taxane avec des taux de réponse complète allant jusqu'à 54% chez cette population comparativement aux 13 à 20% obtenus en population générale (83–85).

Ces résultats satisfaisants sont également à mettre en parallèle avec l'amélioration constante des traitements néoadjuvants et adjuvants du cancer du sein. Notamment, les données récentes de la KEYNOTE-522 sont à considérer avec l'avènement du Pembrolizumab associé au Paclitaxel-Carboplatine et aux anthracyclines dans le traitement des cancers du sein triples négatifs localisés ainsi que de l'Olaparib en stratégie adjuvante chez les patientes *BRCA* mutées dans les cancers du sein HER2 négatifs, suites aux données de l'essai de phase 3 OlympiA (86,87).

c) Traitement de radiothérapie

Dans notre cohorte, 95% des patientes ont pu bénéficier de radiothérapie adjuvante, proportion importante s'expliquant notamment par le critère de précocité de survenue et des caractéristiques tumorales de la population. Il est intéressant de noter qu'une radiosensibilité accrue chez les patientes porteuses de variants constitutionnels délétères de *BRCA1* et *BRCA2* a été suggérée depuis la fin des années 90 (88,89). Ainsi, certains auteurs décrivent une excellente réponse thérapeutique de cette population après traitement comprenant une radiothérapie d'induction, permettant un taux élevé de chirurgies conservatrices (90). Cependant, ces résultats ne semblent pas associés à une toxicité plus importante (91).

6. Survie globale et survie sans récurrence

Dans la population totale, les résultats de survie globale de 90.9% à 5 ans ainsi que de survie sans maladie invasive de 77.6% à 5 ans sont concordants avec la littérature en prenant en considération le caractère localisé du cancer du sein ainsi que la période d'inclusion permettant l'accès pour toutes les patientes aux thérapies anti-HER2 ainsi qu'à la chimiothérapie à base d'anthracycline-taxane et à l'hormonothérapie (92,93).

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur la survie globale ou la survie sans maladie invasive entre le groupe muté ou non muté.

Dans une étude prospective sur 2733 patientes <40 ans publiée en 2018, Copson et al. ne montraient pas de différence en survie globale entre le groupe muté et non muté, avec un

avantage en survie globale à 2 ans chez les patientes présentant un variant délétère constitutionnel de *BRCA* avec tumeur triple négative, avantage non retrouvé à 5 et 10 ans (45). Schmidt et al. retrouvaient en revanche une moins bonne survie globale chez les patientes <50 ans porteuses de cancer du sein dans une étude rétrospective publiée en 2015 sur 6478 patientes (43). Bien que la méthodologie de ces études soit de qualité, leurs données non superposables sont potentiellement en relation avec le caractère prospectif ou rétrospectif, la période d'inclusion des patientes, l'hétérogénéité des traitements reçus et la durée de suivi faible compte-tenu de la population considérée.

Enfin, en population générale, une méta-analyse de 66 études publiée en 2015 ne retrouvait pas de différence de survie spécifique pour le cancer du sein chez les patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* (40).

7. Forces et limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs forces. Tout d'abord, elle est dédiée à des patientes très jeunes, de moins de 30 ans, souvent peu représentées dans la littérature y compris dans les études dédiées aux femmes jeunes et/ou mutées (43–46).

De plus, la période de recrutement permet de garantir une homogénéité des séquences thérapeutiques (protocole de chimiothérapie séquentiel par anthracycline et taxane, accès au Trastuzumab, à l'hormonothérapie).

Nous avons également intégré des données sur les facteurs de risque personnels de cancer du sein, données recueillies prospectivement durant le parcours de soins et rarement évaluées dans cette population (activité physique, parité, âge de première grossesse, contraception).

Le caractère rétrospectif de notre travail ainsi que l'incidence de cancer du sein dans cette classe d'âge, rendant l'effectif limité, représentent les principales limites de cette étude. Cependant, l'échantillon homogène et le suivi médian de 7 ans sont dans le contexte une force indéniable.

Enfin, l'évolution des techniques de biologie moléculaire et l'absence de réalisation systématique de la recherche de mutation *TP53* et *PALB2* peuvent constituer une difficulté supplémentaire pour la détermination du statut muté ou non muté, mais cela reste cohérent avec l'évolution nécessaire des pratiques sur la période considérée et présente peu d'impact dans notre travail considérant uniquement les variants délétères constitutionnels de *BRCA1* et *BRCA2*.

CONCLUSION

Le cancer du sein localisé de la femme de moins de 30 ans, malgré une incidence faible, représente une entité importante en raison de ses caractéristiques clinico-pathologiques péjoratives dans une population particulièrement jeune et de l'identification fréquente de variants constitutionnels pathogènes des gènes *BRCA 1* ou *2* qu'il conviendra de prendre en compte lors du parcours de soins et le suivi oncologique à distance.

Notre travail, focalisé sur cette population spécifique, permet de mettre en exergue ces cancers du sein, de grade élevé, majoritairement triples négatifs, le plus souvent découverts sur manifestations cliniques et associés à un variant constitutionnel pathogène de *BRCA 1* ou *2* dans près d'1 cas sur 5.

Nos résultats confirment que les patientes avec mutation constitutionnelle pathogène *BRCA 1* ou *2* présentant un cancer du sein de stade précoce ont un pronostic similaire aux patientes de même catégorie d'âge présentant un cancer sporadique.

La compréhension des facteurs de survenue de cette pathologie à un âge très précoce et de l'impact pronostique des mutations constitutionnelles *BRCA* et des autres facteurs de risque personnels de cancer du sein reste un enjeu majeur pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique et des modalités de surveillance de ces patientes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
3. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg.* mars 2009;208(3):341-7.
4. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol.* 1 oct 2010;21(10):1974-81.
5. Chen H long, Zhou M qi, Tian W, Meng K xin, He H fei. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLOS ONE.* 31 oct 2016;11(10):e0165409.
6. Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ, van der Heiden-van der Loo M, Sonke GS, Boersma LJ, et al. Contemporary Locoregional Recurrence Rates in Young Patients With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2016;34(18):2107-14.
7. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol.* 20 févr 2002;13(2):273-9.
8. Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 27 août 2014;16(4):427.
9. Ellis I o., Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey R w., Elston C w. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1992;20(6):479-89.
10. Elston C w., Ellis I o. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10.
11. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* janv 1994;24(1):41-7.
12. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, Schultz PN, Yang KP, Romsdahl MM, et al. Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer.* 1981;47(3):554-60.
13. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* févr 2014;110(3):565-72.
14. Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a Prognostic Factor in Breast Cancer. *Oncology.* 2001;61(Suppl. 2):67-72.
15. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, et al. Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncology.* 2013;84(4):219-25.
16. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-7.

17. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*. nov 2000;83(10):1301-8.
18. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 11 juill 2019;11:543-61.
19. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Cancer Genet*. :8.
20. Pujol P. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *Eur J Cancer*. 2021;18.
21. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat*. nov 2008;29(11):1282-91.
22. Welcsh PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends Genet*. 1 févr 2000;16(2):69-74.
23. Venkitaraman AR. Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 25 janv 2002;108(2):171-82.
24. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer*. 1 nov 2012;118(21):5210-6.
25. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat*. 2005;25(5):415-22.
26. Huyton T, Bates PA, Zhang X, Sternberg MJE, Freemont PS. The BRCA1 C-terminal domain: structure and function. *Mutat Res Repair*. 30 août 2000;460(3):319-32.
27. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 1 avr 2001;10(7):705-13.
28. Monteiro ANA. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet TIG*. juin 2003;19(6):312-5.
29. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science*. 28 mars 2014;343(6178):1466-70.
30. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2243-57.
31. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2018;105(10):907-17.
32. Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque - Ref : RECOBRATHES17 [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Thesaurus-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>
33. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 20 juin 2017;317(23):2402-16.

34. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, et al. Radical fimbriectomy: A reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol.* 1 juin 2011;121(3):472-6.
35. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2008;26(26):4282-8.
36. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol.* juin 2000;18(4):287-95.
37. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1 / 2* (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* janv 2012;21(1):134-47.
38. Verhoog L, Brekelmans C, Seynaeve C, van den Bosch L, Dahmen G, van Geel A, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *The Lancet.* 31 janv 1998;351(9099):316-21.
39. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, Bar-Joseph N, Zhang S, Rennert HS, et al. Clinical Outcomes of Breast Cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *N Engl J Med.* 12 juill 2007;357(2):115-23.
40. Broek AJ van den, Schmidt MK, Veer LJ van 't, Tollenaar RAEM, Leeuwen FE van. Worse Breast Cancer Prognosis of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: What's the Evidence? A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 27 mars 2015;10(3):e0120189.
41. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. *Medicine (Baltimore).* 7 oct 2016;95(40):e4975.
42. Liu M, Xie F, Liu M, Zhang Y, Wang S. Association between BRCA mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2021;186(3):591-605.
43. Schmidt MK, van den Broek AJ, Tollenaar RAEM, Smit VTHBM, Westenend PJ, Brinkhuis M, et al. Breast Cancer Survival of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers in a Hospital-Based Cohort of Young Women. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 août 2017;109(8):djw329.
44. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18-40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst.* 3 juill 2013;105(13):978-88.
45. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* févr 2018;19(2):169-80.
46. Lambertini M, Ceppi M, Hamy AS, Caron O, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants. *Npj Breast Cancer.* déc 2021;7(1):16.
47. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol.* 25 janv 2022;JCO.21.02112.
48. Gumaste P v., Penn L a., Cymerman R m., Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1498-506.
49. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 1 nov 2010;16(6):631-50.

50. Vaz-Luis I, Partridge AH. Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. *Nat Rev Clin Oncol.* avr 2018;15(4):249-61.
51. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet].* juin 2014 [cité 10 avr 2021];106(6). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju091>
52. Macmahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Cole P, Dewaard F, et al. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 1982;30(4):427-31.
53. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36-47.
54. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 1970;43(2):209-21.
55. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* janv 2005;92(1):167-75.
56. Lambe M, Hsieh C cheng, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient Increase in the Risk of Breast Cancer after Giving Birth. *N Engl J Med.* 7 juill 1994;331(1):5-9.
57. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth. *Ann Intern Med.* 1 janv 2019;170(1):22-30.
58. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, Ayzac L, Thalabard JC. Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Hum Reprod Update.* 1 juill 2000;6(4):374-86.
59. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association Between Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Evidence from a Meta-analysis. *Breastfeed Med.* 1 avr 2015;10(3):175-82.
60. Hopper JL, Dite GS, MacInnis RJ, Liao Y, Zeinomar N, Knight JA, et al. Age-specific breast cancer risk by body mass index and familial risk: prospective family study cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res BCR.* 2018;20:132.
61. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet.* 16 févr 2008;371(9612):569-78.
62. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 1 févr 2013;137(3):869-82.
63. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health.* 1 janv 2019;22(1):104-28.
64. Petri AL, Tjønneland A, Gamborg M, Johansen D, Høidrup S, Sørensen TIA, et al. Alcohol Intake, Type of Beverage, and Risk of Breast Cancer in Pre- and Postmenopausal Women. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(7):1084-90.
65. Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat.* 1 mars 2008;108(1):113-20.
66. Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ, Johnson RH. Modifiable Risk Factors for the Development of Breast Cancer in Young Women. *Cancer J.* déc 2018;24(6):275-84.
67. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2005;117(4):619-28.

68. Evans DGR, Moran A, Hartley R, Dawson J, Bulman B, Knox F, et al. Long-term outcomes of breast cancer in women aged 30 years or younger, based on family history, pathology and BRCA1/BRCA2/TP53 status. *Br J Cancer*. 30 mars 2010;102(7):1091-8.
69. Guzmán-Arocho YD, Rosenberg SM, Garber JE, Vardeh H, Poorvu PD, Ruddy KJ, et al. Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in a prospective cohort of young women with breast cancer. *Br J Cancer*. févr 2022;126(2):302-9.
70. Oncogénétique en 2019 - Consultations, laboratoires et suivi. Institut National du Cancer. Juin 2021.
71. Evans DG, van Veen EM, Byers HJ, Evans SJ, Burghel GJ, Woodward ER, et al. High likelihood of actionable pathogenic variant detection in breast cancer genes in women with very early onset breast cancer. *J Med Genet*. févr 2022;59(2):115-21.
72. Imbert-Bouteille M, Corsini C, Picot MC, Mizrahy L, Akouete S, Huguet H, et al. No Association of Early-Onset Breast or Ovarian Cancer with Early-Onset Cancer in Relatives in BRCA1 or BRCA2 Mutation Families. *Genes*. 20 juill 2021;12(7):1100.
73. Li CI, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer*. 4 août 2003;89(3):513-8.
74. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cité 8 mai 2022];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002748.pub4/full>
75. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-Based Study of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Survival Outcomes of Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17 mars 2010;102(6):401-9.
76. Pesce C, Liederbach E, Wang C, Lapin B, Winchester DJ, Yao K. Contralateral Prophylactic Mastectomy Provides No Survival Benefit in Young Women with Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 1 oct 2014;21(10):3231-9.
77. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA*. 1 sept 2010;304(9):967-75.
78. Institut de recherche et documentation en économie de la santé. Variations des pratiques chirurgicales dans la prise en charge des cancers du sein en France. 2017;8.
79. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast Edinb Scotl*. juin 2015;24(3):175-81.
80. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2010;121(2):389-98.
81. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan THM, Nelson DO, Clarke CA, Gomez SL. Use of and Mortality After Bilateral Mastectomy Compared With Other Surgical Treatments for Breast Cancer in California, 1998-2011. *JAMA*. 3 sept 2014;312(9):902-14.
82. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2015;152(2):377-87.

83. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 12 juill 2014;384(9938):164-72.
84. Wunderle M, Gass P, Häberle L, Flesch VM, Rauh C, Bani MR, et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1 août 2018;171(1):85-94.
85. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez Barrera AM, Atchley D, Pusztai L, et al. Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers and Noncarriers: A Single-Institution Experience. *J Clin Oncol*. 1 oct 2011;29(28):3739-46.
86. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 févr 2020;382(9):810-21.
87. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
88. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C, et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature*. 24 avr 1997;386(6627):804-10.
89. Febrer E, Mestres M, Caballín MR, Barrios L, Ribas M, Gutiérrez-Enríquez S, et al. Mitotic delay in lymphocytes from BRCA1 heterozygotes unable to reduce the radiation-induced chromosomal damage. *DNA Repair*. 1 nov 2008;7(11):1907-11.
90. Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Kirova YM, Sigal-Zafrani B, Asselain B, Institut Curie Breast Cancer Study Group, et al. Familial breast cancer: clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA1/2 mutations status. *Am J Clin Oncol*. avr 2009;32(2):127-31.
91. Bernier J, Poortmans P. Clinical relevance of normal and tumour cell radiosensitivity in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: a review. *Breast Edinb Scotl*. avr 2015;24(2):100-6.
92. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. juin 2009;36(3):237-49.
93. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):443-59.

ANNEXE

Annexe 1 : classification TNM du cancer du sein, 8^{ème} édition 2018. Par souci de simplification, le statut N a ici été résumé en N0 : pas d'envahissement ganglionnaire et N1 : envahissement ganglionnaire.

Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS) ¹	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2a	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3a	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3b	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire
cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase (≈ 200 cellules soit $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN1b	Métastase $> 0,2$ mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

AUTEUR : Nom : HEGO Prénom : FLORENT

Date de soutenance : 18/10/2022

Titre de la thèse : Description des caractéristiques clinico-pathologiques de patientes de moins de 30 ans traitées pour un cancer du sein localisé et étude de l'impact pronostique des mutations constitutionnelles de BRCA1 et BRCA2.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Oncologie Médicale

DES + FST/option : Oncologie option Oncologie Médicale

Mots-clés : Mutation BRCA constitutionnelle ; survie ; pronostic ; femmes jeunes ; cancer du sein précoce.

Résumé :

Contexte : Le cancer du sein localisé de la femme de moins de 30 ans est une entité rare mais présentant des caractéristiques clinico-pathologiques particulières et survenant plus fréquemment dans un contexte de variant constitutionnel pathogène des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Peu d'études sont dédiées à cette population de femmes très jeunes.

Méthodes : Cette étude rétrospective inclut 149 patientes présentant un cancer du sein localisé initialement diagnostiqué entre 2005 et 2019, avant l'âge de 30 ans et ayant bénéficié d'une consultation d'oncogénétique au Centre Oscar Lambret. Les données clinico-pathologiques, familiales, moléculaires et thérapeutiques ont été collectées. L'impact pronostique de ces caractéristiques ainsi que de la présence d'un variant pathogène constitutionnel *BRCA1* ou *BRCA2* sera exposé.

Résultats : L'âge médian au diagnostic est de 28 ans avec suivi médian de 7 ans permettant de détecter la survenue de 43 évènements dont 23 décès dus au cancer du sein. L'analyse moléculaire constitutionnelle retrouve 19% des patientes présentant un variant constitutionnel pathogène *BRCA1* (n=19) ou *BRCA2* (n=9). Dans la population globale, les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RH) dans 53% des cas, elles sont RH positifs et HER2 négatif dans 32% des cas, HER2 positives pour 32% d'entre elles et de phénotype triple négatif dans 35% des cas. Dans la population mutée, on dénombre significativement plus de tumeurs de grade 3 (80%), de phénotype triple négatif (67.8%) et aucune tumeur HER2 positive. On y constate également plus d'antécédents familiaux de cancer du sein avant 35 ans, de cancer du sein chez des apparentés au 2^{ème} degré, de tumeurs ovariennes et du pancréas. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur la survie globale ou la survie sans maladie invasive entre le groupe muté ou non muté.

Conclusion : Les femmes de moins de 30 ans atteintes d'un cancer du sein localisé présentent des caractéristiques clinico-pathologiques péjoratives, particulièrement en cas de variant délétère de *BRCA1* ou *BRCA2*. Leur pronostic ne semble pas être impacté par le statut mutationnel.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

**Asseseurs : Monsieur le Docteur David PASQUIER
Monsieur le Docteur Anthony TURPIN**

Directrice de thèse : Madame le Docteur Audrey MAILLIEZ