

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ONCOLOGIE MÉDICALE

par

Amélie FRANÇOIS

née le 12 décembre 1990 à Orléans (45)

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2020

**LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE DE NOVO CHEZ LA FEMME DE MOINS
DE 40 ANS : ANALYSE EN VIE RÉELLE À PARTIR DE LA BASE ESME**

Président : Monsieur le Professeur Mario CAMPONE

Directeur de thèse : Dr Jean Sébastien FRENEL

Remerciements :

Au Docteur Jean-Sébastien FRENEL

Merci pour ton encadrement comme directeur de thèse tout au long de ce travail, pour ton accompagnement, ta disponibilité et tes précieux conseils.

Au Professeur Mario CAMPONE

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

Aux Professeurs Jean-Marc CLASSE et Dominique HEYMANN

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. J'espère que ce travail aura suscité votre intérêt.

À Amélie LUSQUE

Merci d'avoir réalisé les analyses statistiques de ce travail, pour ta disponibilité et ta rigueur.

À toute l'équipe médicale et paramédicale de l'ICO René Gauducheau et des autres services dans lesquels j'ai travaillé

Merci pour votre accompagnement et votre aide au cours de mes différents stages. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

À tous mes co-internes au cours des différents semestres, avec une pensée particulière pour la team Jeffrey sans qui les premiers mois n'auraient pas été aussi épanouissants.

À ma famille, pour son soutien indéfectible et son écoute durant ces nombreuses années, sans vous je ne serais pas là.

À mes parents, merci pour TOUT, votre éducation, votre confiance et votre affection.

À mes sœurs, merci pour votre complicité, sans vous je ne serais pas la même.

À Cécile, merci pour ta précieuse amitié, tu es comme une sœur.

À Karl, merci pour ta présence chaque jour à mes côtés, ton très très grand soutien et ta patience exceptionnelle...

À mes amis, les filles du foyer, les géraldines, les patrons/patronnes, manu el profesor, et les autres. Merci pour votre amitié, merci d'avoir rendu ces dernières années plus légères.

**Real-life management and prognosis of young women (≤ 40 yrs)
with de novo metastatic breast cancer in
the national multicenter observational research program ESME.**

Presented at ESMO 2020 for the Metastatic breast cancer, Poster Session

(See appendix p49)

Table des matières

PARTIE I :	5
<i>Cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune : état des lieux et revue de la littérature.</i>	5
<i>Introduction</i>	5
<i>Le cancer du sein chez la femme jeune.</i>	6
<i>Incidence du cancer du sein métastatique chez la femme jeune</i>	10
<i>Caractéristiques du cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune.</i>	11
<i>Pronostic du cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune</i>	12
<i>La plateforme ESME</i>	14
<i>Conclusion</i>	16
<i>Bibliographie</i>	17
PARTIE II:	21
<i>Real-life management and prognosis of young women (≤40 yrs.) with de novo metastatic breast cancer in the national multicenter observational research program ESME.</i>	21
<i>Abstract</i>	21
<i>Introduction</i>	23
<i>Materials and Methods</i>	24
<i>Results</i>	26
<i>Discussion</i>	29
<i>Conclusion</i>	32
<i>Figures and Tables</i>	35
ANNEXES :	47
<i>Liste des abréviations de la PARTIE I</i>	47
<i>Liste des abréviations de la PARTIE II</i>	48
<i>Poster ESMO 2020</i>	49

PARTIE I :

Cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune : état des lieux et revue de la littérature.

Introduction

Avec plus de 2 millions de nouveaux cas dans le monde en 2018, et près de 630 000 décès, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde (1). Dans les pays développés, la plupart des patientes sont diagnostiquées à un stade précoce (stade I ou II) et plus rarement à un stade localement avancé (stade III) voire métastatique (stade IV) (2). Il est estimé que 25 à 30% des cancers du sein métastatiques (CSM) sont d'emblée métastatiques au diagnostic (métastases de novo) et 70 à 75% sont l'évolution d'une maladie initialement localisée (3). Malgré les progrès thérapeutiques, le CSM reste pour la majorité des cas une maladie incurable, avec une survie globale médiane (mSG) d'environ 3 ans et un taux de survie à 5 ans d'environ 25% (4).

La grande majorité des cancers du sein est diagnostiquée chez des femmes ménopausées, avec un âge médian de 63 ans tous stades confondus (5). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dont le principal est évidemment l'âge, devant les antécédents familiaux comptant pour près de ¼ des cancers du sein et incluant les mutations génétiques telles que BRCA1 et BRCA2. Parmi les autres facteurs de risque on peut citer les facteurs liés à l'imprégnation hormonale (ménarche précoce, ménopause tardive, grossesse tardive, faible parité, traitement hormonal substitutif) et l'hygiène de vie avec la consommation d'alcool, le tabagisme et les régimes riches en acides gras saturés (6).

Les femmes jeunes, âgées de moins de 40 ans au diagnostic, représentent une minorité. On estime qu'environ 3 000 femmes par an en France sont diagnostiquées avec un cancer du sein à moins de 40 ans sur 59 000 au total (7). Parmi ces femmes, environ 5.7% seront diagnostiquées à un stade d'emblée métastatique (8). La prise en charge de ces femmes doit tenir compte d'enjeux spécifiques tels que la fertilité, l'impact psychologique et le retentissement sur la vie socio-professionnelle. Du fait de cette faible incidence, caractériser cette sous-population devient un enjeu important. Ce travail de thèse a pour objectif de décrire les caractéristiques de cette population, sa prise en charge thérapeutique et d'apprécier le pronostic de ces femmes par rapport à l'ensemble de la population ayant un cancer du sein.

Le cancer du sein chez la femme jeune.

L'âge *cut-off* pour définir « la femme jeune » diffère selon les études : il va de moins de 35 ans, à moins de 40 ans. Dans le 3^{ème} consensus international ESO-ESMO des recommandations concernant le cancer du sein de la femme jeune (BCY3), le panel a défini les « jeunes femmes » comme étant des femmes de moins de 40 ans au moment du diagnostic du cancer du sein (9). Il s'agit d'une maladie rare, représentant 4 à 7% de la totalité des cancers du sein (10–12). Les données disponibles portent en très grande majorité sur les stades localisés ou localement avancés ; en effet, les cohortes de patientes tous stades confondus comportent moins de 5% de patientes au stade métastatique.

L'étude POSH, réalisée au Royaume Uni entre 2000 et 2008, constitue la plus grande étude prospective observationnelle multicentrique. Elle a évalué les caractéristiques clinico-pathologiques de 2 956 femmes de moins de 40 ans atteintes d'un cancer du sein (13). La grande majorité des patientes (98%) avaient une présentation symptomatique. La taille tumorale médiane était de 22 mm avec 50% d'envahissement ganglionnaire. Les tumeurs étaient majoritairement peu différenciées (59% de tumeurs de grade III), 33.7% avaient des récepteurs aux estrogènes (RE) négatifs et 24% étaient *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2) positives. Dans cette cohorte, 2.5% des patientes étaient métastatiques au diagnostic. Seulement 26% des patientes ont eu une recherche génétique, soit 763 patientes, dont 218 présentaient une mutation (BRCA1, BRCA2, ou TP53). La cause principale de décès était le cancer, et la survie globale (SG) estimée à 5 ans était de 82%. Cette étude représentative de l'ensemble de la population montre que les patientes de moins de 40 ans au diagnostic présentent une moins bonne SG à 5 ans que les patientes de 40 à 69 ans (82% vs 90%). Une cohorte rétrospective de 452 patientes de moins de 35 ans confirme cette observation, avec une SG estimée à 5 ans de 77% (14).

Une seconde cohorte prospective multicentrique, nommée “The Young Women's Breast Cancer Study”, ouverte depuis 2006, a inclus 1 302 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'étude des données de cette cohorte est toujours en cours. Cependant, une étude de Collins *et al.* publiée en 2012 s'est basée sur cette cohorte qui comportait alors 399 patientes (dont 5% de patientes métastatiques de novo). On retrouvait des taux comparables à la cohorte POSH concernant la différenciation tumorale et les récepteurs hormonaux (RH) : 55% de grade III et 34% de RE négatifs. En revanche plus de patientes présentaient des tumeurs HER2 positives (31%) (15).

Les cancers du sein survenant chez les patientes de moins de 35-40 ans présentent des caractéristiques histologiques et biologiques de plus mauvais pronostic comparativement

aux patientes plus âgées. Dans l'étude suisse rétrospective de Fredholm *et al.*, comportant 22 017 patientes âgées de 20 à 69 ans, les femmes de moins de 35 ans avaient des tumeurs de plus grande taille, plus souvent multifocales (26% contre 20%), et de haut grade (69% contre 24% de grade III) comparativement aux femmes de plus de 50 ans (16). L'envahissement ganglionnaire était également plus fréquent (49% contre 34%) et le statut hormonal était plus souvent négatif 33% vs 16%. De nombreuses autres études confirment ces données (17–30). Cependant, ces études sont difficilement comparables et parfois discordantes, car basées sur des populations et groupes d'âge de comparaison différents. Le **Tableau 1** fait état de ces études avec leurs principaux résultats.

Indépendamment des facteurs de risque tumoraux habituels décrits ci-dessus, l'âge en lui-même est décrit dans plusieurs de ces études, comme étant un marqueur indépendant de mauvais pronostic (17,22,24,29). L'étude rétrospective de Nixon *et al.*, regroupant plus de 1 200 patientes diagnostiquées à un stade précoce, montre qu'un âge inférieur à 35 ans est un puissant facteur pronostic indépendant, avec un risque relatif sur la mortalité de 1,50 $p < 0.04$ (17). L'étude de Maggard *et al.* basée sur le registre national américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) avec près de 25 000 patientes traitées pour un cancer du sein, montre après stratification sur le stade, que la survie à 5 ans était moins bonne pour les stades I à III dans le groupe moins de 35 ans comparativement au groupe 50–55 ans. En revanche pour les stades IV les jeunes patientes présentaient une meilleure survie, bien que la différence ne soit pas significative (29). Ces données sont confirmées par l'étude de Gnerlich *et al.* de 2009, qui compare la survie des femmes de moins et de plus de 40 ans pour chaque stade au diagnostic, et qui met en évidence une disparité sur la survie en faveur des femmes plus âgées dans les stades I et II, au contraire des stades avancés (30).

Ces données confirment qu'un stade plus avancé au diagnostic chez les femmes jeunes ne peut pas expliquer à lui seul une mortalité plus élevée dans cette catégorie de patientes, mais bien que ces femmes présentent une biologie tumorale spécifique contribuant à l'augmentation de la mortalité dans les stades précoces (24,31). A l'inverse, bien que très peu représentées dans ces nombreuses études (moins de 5% des patientes), les femmes jeunes diagnostiquées à un stade métastatique semblent présenter un meilleur pronostic que les femmes plus âgées au même stade.

TABLEAU 1 : Principales études sur le cancer du sein chez la femme jeune

ÉTUDES	Population	Nombre de patients	Stade au diagnostic	Envahissement ganglionnaire N+	Grade III ou indifférencié	Biologie Tumorale	Survie
Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer Nixon et al.	USA (Joint center for radiation therapy) de 1968 à 1985	1 133	Stade I ou II Exclusion des stades III et IV	32% vs 37% vs 37% p= NS	47% vs 50% vs 38% p<0.001	tumeur RE- : 74% vs 50% vs 34% p<0.001	Survie globale à 5 ans : 83% chez les < 35 ans vs 88% chez les 35-65 ans p= NS
Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features Bonnier et al.	France (HP Marseilles) de 1976 à 1992	1 266	Exclusion des stades IV	52% vs 42% p= 0.05	35% vs 26% p= NS	tumeur RE- : 44% vs 22% p= 0.0002 tumeur RH- : 29% vs 19% p= 0.0004	Survie globale à 5 ans : 71% vs 85% p= 0.0004
Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women Chung et al.	Rhode island (14 hôpitaux) de 1985 à 1992	3 722	stade I : 30% vs 39% vs 44% stade II: 53% vs 46% vs 40% stade III: 15% vs 11% vs 9% stade IV: 2.4% vs 3.7% vs 7.5%	X	X	X	Survie spécifique à 5 ans à tous stades : 69% vs 80% vs 78% p<0.05 (survie significativement moins bonne pour les stades II et III chez les femmes < 40 ans)
Stage 0 to stage III breast cancer in young women Gajdos et al.	USA (Miami) de 1989 à 1997	732	Exclusion des stades IV	50% vs 38% p= 0.022	80% vs 44% p<0.001	tumeur RE - : 52% vs 31% p<0.001 tumeur RP- : 38% vs 56% p= 0.001	X
Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001 Rapiti et al.	Suisse (Genève) de 1990 à 2001	2 997	stade I : 35% vs 31% vs 40% stade II: 47% vs 48% vs 39% stade III: 6% vs 6% vs 6% stade IV: 1.2% vs 2.9% vs 3.2%	X	37% vs 29% vs 22% p<0.001	tumeur RE - : 23% vs 14% vs 9% p<0.001	Survie spécifique à 5 ans : 91% vs 90% vs 89% p= NS
Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer Dubsky et al.	Autriche (Vienne) de 1966 à 1999	885 *p	Exclusion des stades IV	44% vs 45% p= NS	40% vs 34% p= NS	tumeur RE- : 35.8% vs 33.3% p= NS tumeur RP- : 32.1% vs 31.2% p= NS	Survie globale à 5 ans : 74.3% vs 83.1% p=0.01
Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation Colleoni et al.	Institut Européen d'Oncologie de 1997 à 2000	1 427 *p	X	60% vs 55% p= NS	62% vs 37% p<0.001	tumeur RE - : 38.8% vs 21.6% p<0.001 tumeur RP- : 49.1% vs 35.3% p=0.001 tumeur HER2+ : pas de différence	X

*p = préménopausée / X = donnée manquante / RH = Récepteurs hormonaux / RE = Récepteurs à l'estroène / RP = Récepteurs à la progestérone

TABLEAU 1 (suite) : Principales études sur le cancer du sein chez la femme jeune

ÉTUDES	Population	Nombre de patients	Groupes d'âge	Stade au diagnostic	Envahissement ganglionnaire N+	Grade III ou indifférencié	Biologie Tumorale	Survie
Do young breast cancer patients have worse outcomes? Maggard et al.	USA (SEER database) de 1992 à 1998	24 935	< 35 ans (n=4616) 50 à 55 ans (n=20319)	stade I : 30% vs 48% stade II: 54% vs 41% stade III: 11% vs 7% stade IV : 5.3% vs 4.5%	X	52% vs 33% p<0.0001	tumeur RE - : 38.8% vs 21.6% p<0.001	Survie spécifique à 5 ans : 74% vs 85% p<0.001 Stratification sur le stade : - stade I, II et III moins bonne survie p<0.0001 - stade IV 30.3% vs 21.4% p = NS
Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression Anders et al.	USA (multicentrique)	411	< 45 ans (n=200) > 65 ans (n=211)	Stades précoces exclusivement	38% vs 25% p=0.008	56% vs 26% p<0.0001	tumeur RE- : 29% vs 20% p=0.027 tumeur HER2+ : 52% vs 24% p=0.075	X
Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment Fredholm et al.	Suisse (2 centres) de 1992 à 2005	22 017	< 35 ans (n= 471) 50 à 69 ans (n=15899)	stade I : 27% vs 47% stade II: 53% vs 38% stade III: 12% vs 4% stade IV: 3.2% vs 1.7%	X	69% vs 24%	tumeur RH- : 33% vs 16%	Survie globale à 5 ans : 74.7% vs 87.8%
Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease Gnerlich et al.	USA (SEER 9 database) de 1988 à 2003	243 012	< 40 ans (n= 15548) > 40 ans (n= 227464)	stade I : 26% vs 39% stade II: 45% vs 31% stade III: 8% vs 5% stade IV: 3.5% vs 4.2%	X	43% vs 26% p<0.001	tumeur RE- : 28% vs 14.2% p<0.01 tumeur RP- : 30.1% vs 20.4% p< 0.01	Plus de décès lié au cancer chez les femmes jeunes 18.3% vs 12.1%, p<0.001 Surtout dans les stades précoces
Patient and Tumor Characteristics Associated With Increased Mortality in Young Women (<40 Years) With Breast Cancer Bharat et al.	USA (Washington) de 1998 à 2006	3 596	< 40 ans (n=344) > 40 ans (n=3252)	stade I : 27% vs 45% stade II: 46% vs 31% stade III: 14% vs 5% stade IV: 3.1% vs 3.2%	X	47% vs 16% p<0.01	tumeur RE- : 39.5% vs 14.2% p<0.01 tumeur RP- : 40.2% vs 24.3% p< 0.01	Plus de risque de décès chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées aHR 1.52, IC (1.37-1.74)
Breast cancer in very young women Liukkonen et al.	Norvège (Helsinki) de 1997 à 2007	212	< 35 ans (n=212)	stade IV : 7%	55%	65%	tumeur RE - : 40% tumeur RP- : 55%	Survie globale à 5 ans : 80%
Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study Kheirleiseid et al.	Irlande de 1989 à 2009 PROSPECTIVE	2 869	< 40 ans (n= 276) > 40 ans (n= 2869)	stade I : 29% vs 24% stade II: 40% vs 37% stade III: 20% vs 21% stade IV: 3.9% vs 8.9%	X	37% vs 30% p<0.001	tumeur RE- : 41.7% vs 25.5% p<0.001 tumeur RP- : 29.7% vs 27.5% p= NS tumeur HER2+ : 30.6% vs 18.6% p=0.002	Survie médiane : 243 mois vs 299 mois p= NS
Presentation and outcome of breast cancer under 40 years – A French monocentric study Fleurier et al.	France CHU Tours de 2007 à 2013	2 083	< 40 ans (n= 155) > 40 ans (n= 1928)	stade IV : 4% vs 5%	X	49% vs 26% p<0.001	tumeur RH- : 35% vs 15% p<0.001 tumeur HER2 +: 21% vs 11% p<0.001 tumeur TN : 28% vs 10% p<0.001	Survie globale à 5 ans : 87.7% vs 93.4% p=0.05

*p = préménopausée / X = donnée manquante / RH = Récepteurs hormonaux / RE = Récepteurs à l'estrogène / RP = Récepteurs à la progestérone

Incidence du cancer du sein métastatique chez la femme jeune

L'évolution de l'incidence du CSM chez les femmes jeunes est différente selon les études et selon les pays. L'étude de Johnson *et al.* a évalué l'incidence des CSM chez les femmes aux États-Unis de 1976 à 2009. Cette étude montre une augmentation de l'incidence des CSM à un rythme régulier, voire accéléré, chez les femmes de moins de 40 ans, alors que l'incidence des maladies localisées ou localement avancées reste stable. L'augmentation absolue est de 1,37 pour 100 000 sur 34 ans, ce qui reste relativement faible mais statistiquement significatif (32). L'analyse de la base de données MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) par Conlon *et al.* n'a en revanche montré aucune augmentation évidente des CSM chez les femmes de moins de 40 ans de 2000 à 2011 : 5% (36/724) entre 2003 et 2007 versus 6,5% (51/785) entre 2008 et 2011, $p=0,2$ (33).

Une étude suisse décrit une augmentation de l'incidence du cancer du sein à Genève au cours de la période de 1995 à 2004, chez les patientes âgées de 25 à 39 ans, avec une augmentation annuelle moyenne de 8% (IC 95% : 2.8-15 ; $p=0,003$). Cependant, dans cette étude il n'est pas déterminé le stade de la maladie le plus affecté par cette augmentation d'incidence (34). Cette tendance est confirmée par une étude européenne de plus grande ampleur regroupant les données de 37 registres belges, bulgares, français, italiens, portugais, espagnols et suisses de 1990 à 2008. Le taux d'incidence globale de cancer du sein chez la femme jeune a augmenté linéairement au cours de la période de l'étude, de 1.2% (IC 95% : 0.6-1.7) par an en moyenne, mais là encore le stade au diagnostic n'y était pas détaillé. De plus, le taux d'incidence annuel et sa tendance étaient hétérogènes selon les pays, avec par exemple un taux d'incidence standardisé de 12.6 cas pour 100 000 en Bulgarie, contre 21.6 cas pour 100 000 en Belgique (35).

Enfin, l'étude la plus récente, publié en 2018 par Guo *et al.* basée sur une cohorte de patientes âgées de 20 à 39 ans issues du registre américain SEER entre 1975 et 2015, retrouve une augmentation de l'incidence (ajustée sur l'âge) des CSM passant de 1.3 pour 100 000 en 1975 à 3.0 pour 100 000 en 2015 (36).

Malgré ces taux variés, nous pouvons conclure que l'incidence des cancers du sein métastatiques chez les femmes jeune semble augmenter progressivement dans la plupart des pays développés.

Caractéristiques du cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune

Il existe peu d'études décrivant les spécificités du cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune. La principale, est l'étude de Ogiya *et al.* fondée sur la base de données américaine SEER, regroupant 18 registres, et comptant 247 881 patientes diagnostiquées pour un premier cancer du sein entre Janvier 2010 et Décembre 2014 (37). Seules les patientes présentant un cancer du sein de stade IV âgées de moins de 60 ans étaient incluses, soit 6 302 patientes, dont 15% de moins de 40 ans et 85% de 40 à 59 ans. Les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes différaient entre les deux groupes. Les femmes jeunes présentaient significativement plus de tumeurs de haut grade (40% vs 32%, $p<0.0001$), plus de tumeurs HER2+ (36% vs 27%, $p<0.0001$), et moins de tumeurs RH+/HER2- (44% vs 50%, $p<0.0001$). De plus, les femmes jeunes avaient bénéficié plus fréquemment d'une chirurgie de la tumeur primitive comparativement aux patientes plus âgées (43% vs 34%, $p<0.0001$). La distribution de la localisation des métastases différait parfois selon le sous-type tumoral et les groupes d'âges. Ainsi, pour les tumeurs RH+/HER2-, les patientes jeunes avaient plus de métastases osseuses et hépatiques ($p=0.04$), et pour le groupe RH+/HER2+, les patientes jeunes présentaient moins de métastases pulmonaires ($p=0.03$), et plus de métastases uniquement osseuses ($p=0.002$).

Récemment l'étude de McKenzie *et al.* a comparé les caractéristiques cliniques et le pronostic des patientes de moins de 40 ans présentant un CSM de novo versus récidive (38). L'étude est fondée sur la cohorte prospective anglaise POSH décrite précédemment, avec 76 patientes présentant un CSM de novo. Les patientes étaient pour la majorité caucasiennes, et 31% d'entre elles avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Sur certaines caractéristiques tumorales, les patientes métastatiques de novo étaient comparables aux patientes avec rechute tardive (entre 24 et 60 mois) : 63% vs 62% de tumeurs de grade III, 31% vs 28% de tumeurs RE-, et 41% vs 42% de tumeurs RP-. Au contraire les patientes avec rechute précoce (avant 24 mois) présentaient plus de tumeurs de haut grade, RE- et RP- (84%, 55% et 70% respectivement). Par contre, les patientes métastatiques de novo avaient plus de tumeurs HER2+ (48%) et moins de tumeurs triple négatives (5%) que les patientes avec rechute précoce (32% et 37%) ou tardive (34% et 15%). Concernant les sites métastatiques au diagnostic, les métastases exclusivement osseuses étaient plus fréquentes chez les femmes d'emblée métastatiques (30%) comparativement aux femmes avec rechute (20-23%), au contraire des métastases cérébrales qui étaient bien plus fréquentes dans le contexte de rechute. Sur le plan thérapeutique, presque toutes les patientes métastatiques de novo (98%) ont reçu de la chimiothérapie palliative et 68% ont reçu un traitement hormonal.

Pronostic du cancer du sein d'emblée métastatique chez la femme jeune

Indépendamment de l'âge, les données de la littérature montrent que les patientes avec un CSM de novo ont un meilleur pronostic que les patientes présentant une rechute métastatique d'un cancer du sein initialement localisé.

En 2010 l'étude de Dawood *et al.* fondée sur les données d'une université du Texas, réunissait 3 524 patientes atteintes d'un CSM avec un âge médian de 51 ans. Après un suivi médian de 19 mois, il était noté une différence significative sur la mSG des patientes métastatiques de novo comparativement aux patientes avec une rechute métastatique: mSG 39.2 mois vs 27.2 mois $p < 0.0001$ (39). Une étude anglaise plus récente de Den Brok *et al.* regroupant 2 796 patientes dont 75% avec une rechute métastatique et 25% métastatiques de novo, rapportait là encore une amélioration de la SG de 12 mois en faveur de la cohorte de novo ($p < 0.0001$). Cette différence de SG en faveur de la cohorte métastatique de novo était retrouvée dans les trois principaux sous-groupes: avec un gain de 11 mois dans le groupe RH+/HER2-, un gain de 14 mois dans le groupe HER2+ et un gain plus modeste de 3 mois dans le groupe triple négatif (40). L'hypothèse principale expliquant ce phénomène est que la maladie métastatique en situation de rechute est probablement plus résistante aux traitements, du fait d'une exposition antérieure au cours de la prise en charge adjuvante. C'est ce que l'on appelle la théorie de l'évolution clonale.

Par ailleurs, les progrès thérapeutiques et l'amélioration des soins de support au cours des années ont permis une nette amélioration de la survie, notamment dans le groupe des CSM de novo, comme le montre l'étude française de Andre *et al.* avec une SG à 3 ans de 27% entre 1987 et 1993, contre 44% entre 1994 et 2000, $p < 0.001$ (41). L'étude de Guo *et al.* montre quant à elle une amélioration de la survie spécifique à 5 ans chez les femmes de moins de 40 ans atteintes d'un CSM, passant de 45.6% entre 2005 et 2009, à 56.5% entre 2010 et 2015, soit un *hazard ratio* (HR) de décès par cancer pour 2010-2015 vs 2005-2009 de 0.74, IC 95% : 0.60-0.92 (36).

Compte tenu du meilleur pronostic au stade métastatique des femmes jeunes comparativement aux femmes plus âgées et du meilleur pronostic à tout âge des cancers métastatiques de novo comparativement aux rechutes métastatiques, il paraît légitime d'imaginer une longue survie chez les patientes de moins de 40 ans présentant un CSM de novo. A notre connaissance, peu d'études testent cette hypothèse, et toutes sont réalisées à partir du registre SEER qui couvre environ 28% de la population américaine.

La principale est celle de Ogiya *et al.* publiée en 2019, qui a évalué la SG selon l'âge au diagnostic d'un CSM de novo (37). Avec une médiane de suivi de 23 mois, la survie était significativement plus importante chez les patientes de moins de 40 ans comparativement aux patientes de 40 à 59 ans : mSG 45 mois vs 33 mois (log-rang test, $p > 0.0001$). Cette différence persistait après ajustement sur différentes variables cliniques et démographiques, avec un *hazard ratio* ajusté (aHR) à 0.65, IC 95% : 0.57-0.75. Les facteurs qui étaient significativement associés à la survie étaient l'ethnie, le statut marital, le grade tumoral, le sous-type tumoral, et la présence de métastases uniquement osseuses. Enfin, l'analyse de la survie selon le sous-type tumoral et l'âge, soulignait une très longue survie dans le groupe HER2+/RH- chez les moins de 40 ans, avec une mSG de 60 mois (contre 42 mois chez les 40-59 ans), et la mSG n'était pas atteinte dans le groupe HER2+/RH+ chez les moins de 40 ans. Seul le sous-groupe triple négatif ne présentait pas de différence de survie entre les femmes de moins de 40 ans et celles de 40 à 59 ans, avec une mSG de 14 mois pour les deux cohortes.

La seconde étude de Freedman *et al.* montre des résultats similaires, avec un aHR pour la survie spécifique par cancer, inférieur à 1, dans les maladies de stade IV pour les femmes de moins de 35 ans et de 36 à 44 ans comparativement aux femmes de 55 à 64 ans. Et là encore, lors des comparaisons par sous-type tumoral, seul le sous-groupe triple négatif présentait un aHR non significatif (stade IV triple négatif, moins de 35 ans vs 51-60 ans, aHR 0.93, IC 95% : 0.69-1.25) (42). Eng *et al.* ont étudié la survie à 10 ans dans les CSM de novo. Dans les analyses ajustées, le risque à 10 ans de décès par cancer était significativement plus bas pour les femmes de 40 ans et moins (HR 0.78, IC 95% : 0.74-0.82, $p < 0.0001$) comparativement aux femmes de 51-70 ans (43). Enfin, Chen *et al.* retiennent l'âge au diagnostic comme un facteur pronostic indépendant dans les cancers du sein métastatiques (44).

Ainsi, nous pouvons conclure que les femmes de moins de 40 ans avec un CSM de novo ont un pronostic particulier, significativement meilleur que leurs homologues plus âgées. Le sous-type tumoral joue un rôle majeur, avec un net bénéfice chez les patientes HER2+ qui présentent les survies les plus longues, à la différence des patientes triple négatives qui conservent un pronostic réservé.

La plateforme ESME

Le but de ce travail de thèse est de réaliser une analyse exhaustive des caractéristiques, de la prise en charge et de la survie en vie réelle des femmes de moins de 40 ans présentant un cancer du sein métastatique de novo, à partir de la plateforme de données ESME (Epidémio-Statégie Médico-Economique).

Le programme de recherche ESME est un projet mené par Unicancer, le réseau hospitalier français des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), visant à établir une base de données complète à partir de renseignements de vie réelle de patients traités pour un cancer en France. Il a pour but d'améliorer les connaissances sur la pratique médicale en milieu réel, sur la santé publique et sur l'utilisation des soins de santé. Le programme ESME-CSM constitue un recueil rétrospectif, multicentrique, regroupant les données de 18 CLCC français (soit 20 sites) engagés dans la prise en charge de plus d'un tiers des cancers du sein à l'échelle nationale (45).

Les patients éligibles pour entrer dans la cohorte étaient des hommes et des femmes, âgés de plus de 18 ans et présentant un CSM pris en charge de manière partielle ou complète, que ce soit par radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée ou hormonothérapie, dans l'un des CLCC du 1^{er} Janvier 2008 au 31 Décembre 2016. Un dépistage automatique des cas était réalisé dans chaque centre à partir de trois sources principales : la base de données PMSI (données constitutives du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), la base de données pharmaceutique, et les sources autres (base de données des réunions de concertation pluridisciplinaire, bases de données spécifiques au cancer du sein, ...). Pour préserver l'anonymat chaque patient était associé à un numéro ESME. Les données des patients sélectionnés devaient être recueillies par des assistants de recherche formés et mises à jour annuellement. Les principales données enregistrées sont résumées dans le **Tableau 2** issu de l'article de Perol *et al.* (45). Au vu du caractère rétrospectif du recueil, les données non disponibles n'ont pas été récupérées auprès des soignants ou des patients.

Toutes les données intégrées ont été soumises à des procédures de contrôle de qualité (tirage au sort de dossier, réalisation d'audit interne) et une vérification centrale a été réalisée par le Département d'Assurance Qualité de Unicancer. Trois conseils d'administration veillent sur le programme de recherche ESME : le comité scientifique, le comité déontologique et le conseil consultatif international. Il faut ainsi obtenir leur accord et la validation d'un plan d'analyse statistique pour réaliser une étude à partir de la base de données ESME.

Tableau 2 : données des patientes enregistrées dans la base ESME (tableau issu de Perol *et al.*)

Patient-related	Hospitalisation-related	Pharmacy record-related
Patient data	Age	Height
Demographics	Gender	Body mass index
Other cancer and family history	Main diagnosis code (ICD code)	Drug (International Non-proprietary Name)
Menopausal status	Linked diagnosis code (ICD code)	Protocol
Initial tumour:	Related significant diagnoses (ICD code)	Cycle ID
Diagnosis	Diagnosis-related group code (reimbursement coding)	Pharmaceutical form and dosage
Relapses	Hospital stay-related group ID (reimbursement coding)	Administration date
Histological results	Entry date	Line treatment number
Medical care	Discharge date	Administered dose
Metastatic disease:	Destination code at discharge	Cumulated dose
Diagnosis	Medical procedures performed	Inclusion in a clinical trial (yes/no)
Progression	Radiation therapy	
Histological results		
Therapies		
Invasive procedures related to metastasis		
Last contact:		
Vital status		
Date of last contact/death		

ICD, International Classification of Diseases.

Conclusion

Le cancer du sein métastatique de novo chez les patientes de moins de 40 ans, est une catégorie dans le cancer du sein métastatique qui reste encore peu étudiée. Ces patientes semblent avoir un meilleur pronostic comparativement aux patientes plus âgées et présentent des besoins psychosociaux spécifiques (46,47). Les données de la littérature sur le cancer du sein chez la femme jeune portent majoritairement sur les stades localisés à partir d'études rétrospectives. Aucun essai clinique n'a évalué de manière spécifique les traitements dans cette population. Nous avons donc peu de données concernant la survie réelle de ces patientes, notamment selon leur sous-type immuno-histochimique et selon le traitement reçu.

L'étude qui est présentée à suivre, est réalisée grâce à la base de données ESME-CSM et constitue à notre connaissance, la plus grande cohorte française de femmes jeunes de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein métastatique de novo, permettant une description de cette population en vie réelle.

Si le pronostic des femmes métastatiques de novo de moins de 40 ans semble meilleur que celui des femmes plus âgées, un approfondissement des connaissances dans cette population spécifique est nécessaire pour optimiser au maximum leur prise en charge thérapeutique. En effet, devant des survies prolongées, améliorer la qualité de vie des patientes et faire face aux enjeux qui leurs sont propres, tels que la fertilité et le désir de grossesse, doit être une de nos priorités.

Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* avr 2017;26(4):444-57.
3. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* juin 2017;26(6):809-15.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* août 2018;29(8):1634-57.
5. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. Épidémiologie et spécificités socioculturelles de la femme jeune atteinte de cancer du sein. *Bull Cancer (Paris).* déc 2019;106(12):S4-9.
6. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
7. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. :80.
8. Bouvier A-M, Delafosse P, Jehannin-Ligier K, Molinié F. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum. :40.
9. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *The Breast.* oct 2017;35:203-17.
10. Winchester DP. BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN. :9.
11. Eugênio DSG, Souza JA, Chojniak R, Bitencourt AGV, Graziano L, Souza EF. Breast cancer features in women under the age of 40 years. *Rev Assoc Médica Bras.* nov 2016;62(8):755-61.
12. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol.* juin 2009;36(3):237-49.
13. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 3 juill 2013;105(13):978-88.

14. Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau S-W, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women age ≤ 35 years with primary breast carcinoma: Disease features at presentation. *Cancer*. 15 juin 2005;103(12):2466-72.
15. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2012;131(3):1061-6.
16. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. Aziz SA, éditeur. *PLoS ONE*. 11 nov 2009;4(11):e7695.
17. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. mai 1994;12(5):888-94.
18. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin P-M, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer*. 17 juill 1995;62(2):138-44.
19. Chung M, Chang HR. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. :7.
20. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to Stage III Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg*. 2000;190(5):7.
21. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino A-P, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer*. juill 2005;41(10):1446-52.
22. Dubsky PC, Gnant MFX, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young Age as an Independent Adverse Prognostic Factor in Premenopausal Patients with Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. avr 2002;3(1):65-72.
23. 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*. févr 2002;13(2):273-9.
24. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol*. 10 juill 2008;26(20):3324-30.
25. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤ 40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol*. 1 sept 2009;100(3):248-51.
26. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Eur J Surg Oncol EJSO*. déc 2011;37(12):1030-7.

27. Kheirleide EA, Boggs JM, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study. *BMC Cancer*. déc 2011;11(1):383.
28. Fleurier C, Pilloy J, Chas M, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. févr 2018;46(2):105-11.
29. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res*. juill 2003;113(1):109-13.
30. 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.
31. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer*. déc 2003;39(18):2632-42.
32. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA*. 27 févr 2013;309(8):800-5.
33. Conlon N, Howard J, Catalano J, Gallagher M, Tan LK, Corben AD. Breast Carcinoma in Young Women: No Evidence of Increasing Rates of Metastatic Breast Carcinoma in a Single Tertiary Center Review. *Breast J*. mai 2016;22(3):287-92.
34. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schaefer P, Delaloye J-F, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer*. juin 2007;96(11):1743-6.
35. Leclère B, Molinié F, Trétarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: A GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol*. oct 2013;37(5):544-9.
36. Guo F, Kuo Y, Shih YCT, Giordano SH, Berenson AB. Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among young women in the United States: Breast Cancer Incidence and Mortality. *Cancer*. 1 sept 2018;124(17):3500-9.
37. Ogiya R, Sagara Y, Niikura N, Freedman RA. Impact of Subtype on Survival of Young Patients With Stage IV Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. juin 2019;19(3):200-207.e1.
38. POSH Steering Group, McKenzie HS, Maishman T, Simmonds P, Durcan L, Eccles D, et al. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients. *Br J Cancer* [Internet]. 31 mars 2020 [cité 22 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41416-020-0784-z>
39. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol*. nov 2010;21(11):2169-74.

40. den Brok WD, Speers CH, Gondara L, Baxter E, Tyldesley SK, Lohrisch CA. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2017;161(3):549-56.
41. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period. *J Clin Oncol.* 15 août 2004;22(16):3302-8.
42. Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients: Breast Cancer-Specific Survival by Age. *Cancer.* 15 mai 2018;124(10):2184-91.
43. Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2016;160(1):145-52.
44. Chen M-T, Sun H-F, Zhao Y, Fu W-Y, Yang L-P, Gao S-P, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):9254.
45. Pérol D, Robain M, Arveux P, Mathoulin-Pélissier S, Chamorey E, Asselain B, et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open.* févr 2019;9(2):e023568.
46. Naik H, Leung B, Laskin J, McDonald M, Srikanthan A, Wu J, et al. Emotional distress and psychosocial needs in patients with breast cancer in British Columbia: younger versus older adults. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2020;179(2):471-7.
47. Park EM, Gelber S, Rosenberg SM, Seah DSE, Schapira L, Come SE, et al. Anxiety and Depression in Young Women With Metastatic Breast Cancer: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatics.* mai 2018;59(3):251-8.

PARTIE II:

Real-life management and prognosis of young women (≤ 40 yrs.) with de novo metastatic breast cancer in the national multicenter observational research program ESME.

A. François¹, A. Lusque², C. Levy³, B. Pistilli⁴, E. Brain⁵, D. Pasquier⁶, M. Debled⁷, J.C. Thery⁸, A. Gonçalves⁹, I. Desmoulins¹⁰, T. De La Motte Rouge¹¹, C. Faure¹², J-M. Ferrero¹³, J-C. Eymard¹⁴, M-A. Mouret-Reynier¹⁵, T. Petit¹⁶, O. Payen¹⁷, L. Uwer¹⁸, S. Guiu¹⁹, J-S. Frenel¹

ABSTRACT

Background

Young women with breast cancer (BC) deserve a specific approach given the associated health issues, including fertility, genetics, and psychosocial concerns. De novo metastatic BC (MBC) in young women is a serious condition for which limited data are available.

Methods

We evaluated the management and prognosis of women aged ≤ 40 diagnosed with de novo MBC in a real-life national multicenter cohort of 22,463 consecutive patients treated between 2008 and 2016 (NCT0327531). Our primary objective was to compare overall survival (OS) in young women versus women aged >40 , adjusted for other prognostic factors. The secondary objectives were to compare first-line progression-free survival (PFS1) and to describe treatment patterns.

Results

Of the 5,997 women with de novo MBC in the database, 598 (10%) were ≤ 40 yrs. Median age at MBC diagnosis was 36 yrs. [20–40]. Hormone receptor (HR) and HER2 status were distributed as follows: HR+/HER2- (n=289; 48.3%); HER2+ (n=207; 34.6%); and HR-/HER2- (TNBC) (n=102; 17.1%). Compared with women >40 yrs., young women more frequently had grade III tumors (49% vs. 33.8%), HER2+ disease (34.6% vs. 24.3%), and TNBC (17.1% vs. 12.1%). Liver metastases were more frequent at initial presentation (38.1% vs. 28.7%) and surgery of the primary tumor was performed more often (41.7% vs. 29.2%) ($p < 0.0001$). In women ≤ 40 yrs., BRCA testing at any time of the disease was known for 260 patients, with a BRCA1/2 mutation identified in 44 (17% of testees). In HR+/HER2- patients, chemotherapy was given as frontline treatment in the vast majority of young women compared to older ones

(89.6% versus 55.9% respectively, $p<0.0001$). After median follow-up of 48.2 months (range 46.5–49.7), the median OS of young women was 58.5 months, 20.7 months, and not reached in the HR+/HER2-, TNBC, and HER2+ subgroups respectively. After adjustment, young women had significantly better OS compared with older ones, except for the TNBC subgroup in which outcome was similar.

Conclusions

In this real-life setting, 10% of patients with de novo MBC are ≤ 40 yrs. A subgroup of these patients has long overall survival and may derive a benefit from tailored management.

KEYWORDS

Young women, metastatic breast cancer, de novo, prognosis

INTRODUCTION

Although breast cancer (BC) affects mostly postmenopausal women, a significant proportion of women with BC are <40 years old (yrs.) (7% of all BC) (1). This age cutoff is acknowledged by the third consensus guidelines for breast cancer in young women, recognizing that they have specific health issues (fertility, genetics, psychosocial concerns) that often merit a different approach (2).

Because of its low prevalence, characterizing the disease in young women has been tremendously challenging, and current management is largely following treatment algorithms for later-life BC. The Advanced Breast Cancer (ABC) guidelines give no specific treatment algorithms for this population, only stating that the patient's age should not be the sole reason to overtreat young patients and that age alone should not determine the intensity of treatment (3). However, some particularities are reported in young BC patients. The disease often has a more aggressive biology, with higher grades and a greater prevalence of triple-negative and HER2+ cancers (4,5). Younger patients usually present with a more advanced clinical stage than their older counterparts, which further explains the worse outcomes (6,7).

Most studies involving this specific population focus on early-stage BC. Limited data are available on metastatic breast cancer (MBC) in young women, and data on de novo metastatic disease in this population are even scarce (8). They are mainly based on small retrospective series with incomplete data on histology and prognostic factors. The Prospective Study of Outcomes in Sporadic and Hereditary Breast Cancer (POSH) is the biggest reported multicenter prospective observational cohort study on invasive BC in ages ≤ 40 yrs. (9). Of the 2,956 patients selected between 2000 and 2008, only 74 (2.5%) had de novo metastatic disease. No details on the type of treatment in the metastatic setting are reported.

Given the increasing incidence of advanced BC in young women according to the U.S. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (10), and the specific issues affecting these women, we aimed to provide a comprehensive analysis of de novo MBC management in young women in a real-life setting. A better understanding of epidemiology, response to treatment, and outcomes in that specific population is vital to improve its management and prognosis.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This noninterventional, retrospective, comparative study was conducted to describe the outcome of predefined MBC patients selected from the ESME-MBC database. This database is an ongoing unique national cohort gathering real-life individual retrospective data from all consecutive patients, male or female, ≥ 18 years, who started cancer treatment for MBC in one of the eighteen cancer centers participating in the ESME research program from 1 January 2008 to 31 December 2016. Patient-related data, hospitalization-related data, and pharmacy-related data are collected, including patient demographic characteristics, pathology, and outcomes. Treatment strategies are also recorded, including chemotherapy (CT), targeted agents, endocrine therapy (ET), radiotherapy, and other local treatments, as well as supportive therapies such as bone-targeted agents.

In this study, patient selection focused on female de novo MBC patients with full immunohistochemistry (IHC) data available on HR and HER2 status and on first-line treatment. Data were compiled until the cutoff date (15 October 2018), death (if this occurred before the cutoff date) or date of last contact (if lost to follow-up). An independent ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud Est II 2015-79) approved our analysis. No formal informed consent was required, but all patients had approved the reuse of their electronically recorded data. In compliance with French regulations, the ESME-MBC database was authorized by the French data protection authority (Registration ID 1704113 and Authorization N° DE-2013.-117) and managed by R&D UNICANCER in accordance with current best practice guidelines (11).

Objectives and endpoints

The study's primary objective was to compare the overall survival (OS) of de novo MBC in young women versus patients >40 yrs., adjusted for other prognostic factors, globally and among the three major MBC subtypes. The secondary objectives were to compare the first-line progression-free survival (PFS1) in young women with de novo MBC versus patients >40 yrs., to describe treatment patterns, and to estimate the prognostic factors associated with OS.

OS was the primary endpoint and was defined as the time from the initiation of first-line treatment to death from any cause or last contact (censored data). PFS1 was defined as the time from the initiation of first-line treatment to first disease progression or death from any cause. Patients who were progression free and still alive at the time of the analysis were censored at the last contact. A treatment line was defined as a given therapeutic strategy

followed until progression, and therefore could involve several treatments including chemotherapy, targeted agents or endocrine therapy. De novo metastatic disease was defined as the presence of metastasis at the time or within three months (ninety days) of primary tumor diagnosis.

Tumor subtype assessment and treatments

Standard guidelines were applied to any analysis performed within the ESME database. HER2 and Hormone Receptor (HR) statuses were derived from existing results on metastatic tissue sampling if available or, if unavailable, from last sampling on early disease. Breast cancer was HR+ if estrogen receptor (ER) or progesterone receptor (PR) expression was $\geq 10\%$ (immunohistochemistry). HER2 immunohistochemical (IHC) score 3+ or IHC score 2+ with positive fluorescence in situ hybridization (FISH) or chromogenic in situ hybridization (CISH) classified the tumors as HER2+. BRCA testing was recorded and used for subgroup analysis. Systemic therapies were classified into the following four groups: endocrine therapy, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy (including anti-HER2 therapy, CDK4/6 inhibitors, and mTOR inhibitors).

Statistical analysis

Continuous variables were described using median and range (minimum–maximum), and qualitative variables were presented as frequencies and percentages. Patient and clinicopathological characteristics were compared between age group for the overall population and by IHC subgroups, using Chi-squared or Fisher's exact test for qualitative variables and the Mann–Whitney test for continuous variables. All statistical tests were two-sided and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Survival rates were estimated using the Kaplan–Meier method, and groups were compared using a two-sided log-rank test. We conducted univariable and multivariable analysis to identify the prognostic factors associated with OS and PFS1, using the log-rank test and Cox proportional hazards model respectively. All statistical analysis were carried out using Stata version 16.

RESULTS

Patient characteristics

We identified 6,348 patients with de novo MBC in the ESME database. 5,997 of these patients met the inclusion criteria, with 598 (10%) women ≤ 40 yrs. The flowchart is shown in Figure 1. The median age for young women was 36 years (range 20–40), and as expected the vast majority were premenopausal (97%). Table 1 summarizes the patient characteristics by age group. HR and HER2 status were distributed as follows: HR+/HER2- (48.3%; n=289 patients), HER2+ (34.6%; n=207), and HR-/HER2- (17.1%; n=102). Lobular carcinoma was rare in young women (n=15; 2.5%). BRCA testing was performed in 260 young women, with a BRCA1/2 mutation identified in 44 (17% of testees). Other mutation screening was performed in 67 young women, with 12 positive results (=18%), including 7 TP53 mutations. Compared to patients >40 yrs., young women more frequently had grade III tumors (49% vs. 33.8%; $p<0.0001$), ER- status (30.1% vs. 23.3%; $p<0.0002$), HER2+ tumors (34.6 vs. 24.3%; $p<0.0001$), and TNBC tumors (17.1% vs. 12.1%; $p<0.0001$). Surgery of the primary tumor was performed more frequently in young women (41.7% vs. 29.2%; $p<0.0001$). Visceral metastases were found in around 54% of patients with no difference between the two groups. However, liver metastases were more frequent in young women (38.1% vs. 28.7%, $p<0.0001$). Focusing on tumor subtype, young women with TNBC had fewer visceral metastases compared to women >40 yrs., and no significant differences were observed regarding tumor grade or the number of metastatic sites in HER2+ patients. 10% of young women were included in clinical trials versus 7.2% of older women ($p=0.0141$).

Patient management

HR+/HER2- disease

The vast majority of young patients (89.6%) received frontline CT +/- maintenance ET, and strikingly only 10.4% received ET-based treatment alone as initial treatment. This pattern of treatment was significantly different in women >40 yrs. (CT +/- maintenance ET; 55.9% and ET alone; 44.1%). Given the period of inclusion in the database, only 1.4% received CDK4-6 inhibitors during the course of the disease in the two age groups. Frontline CT in young women included taxane (for 24.6%), anthracycline (for 30.4%), poly-CT with taxane + anthracycline (for 33.2%) or other chemotherapy regimen (for 1.4%).

HR-/HER2- disease

First-line treatment included CT alone in 64.7% or combined with bevacizumab in 29.4% of young patients. Young women more frequently received poly-CT (taxane + anthracycline) compared to women >40 yrs.: 48.5% vs. 29% respectively ($p<0.0001$).

HER2+ disease

Of the 207 patients with HER2+ disease, 73 (35.3%) received a frontline combination of taxane and trastuzumab plus pertuzumab, whilst 110 (53.1%) received a combination of taxane and trastuzumab alone. This was similar to older women. Of note, 48 young women (23.2%) received poly-CT (taxane + anthracycline) with anti-HER2 target therapy, versus 13.2% for older women.

Overall survival analysis

After median follow-up of 48.2 months (range 46.5–49.7), 2,929 deaths were reported (249 in the ≤ 40 years group versus 2,680 in the >40 years group). Median OS was 47 months (95% CI 45.4–48.8 months), 59.9 months (95% CI 52.7–66.1), and 45.9 months (95% CI 43.9–47.5) in the whole population, young women, and women >40 yrs. respectively. Table 2 summarizes patients' outcome by tumor subtype and age group. Young women had a numerically better five-year OS rate compared to women >40 yrs., reaching 50%, 63%, and 24% in the HR+/HER2-, HER2+, and TNBC subtypes respectively.

In the univariate analysis, young age, HR+/HER2- and HER2+ subtypes, low grade (I/II vs. III), number of metastatic sites <3 , absence of visceral metastasis, and bone-only metastases were associated with better OS in the whole de novo MBC population (Table 3). In the multivariable analysis, age ≤ 40 yrs. remained an independent favorable factor for OS in the whole (HR 1.41; 95% CI 1.23–1.62), HR+/HER2- (HR 1.43; 95% CI 1.18–1.74), and HER2+ populations (HR 1.36; 95% CI 1.10–1.68) (Table 4 and Figure 2). Conversely, young age was not associated with better OS in the TNBC subgroup. Figure 3 shows the Kaplan–Meier curves of OS.

First-line progression-free survival and systemic treatment

Globally, women ≤ 40 yrs. had better PFS1 (median PFS1: 14.8 months [95% CI 13.3–17.0]) compared to older women >40 yrs. after adjustment for clinical variables ($p=0.042$). In the HER2+ and HR+/HER2- subgroups, however, PFS1 was not statistically different between the two age groups. Figure 4 shows the Kaplan–Meier curves of PFS1. Of note in the HR+/HER2- patients, PFS1 in young patients with frontline CT +/- ET was 14.4 months compared to 7.6 months for young women treated with frontline ET. For TNBC, PFS1 with CT + bevacizumab was 4.9 months versus 6.5 months in young women and in women >40 yrs. respectively.

Management of BRCA patients and outcome

In the whole population, 101 patients harbored a BRCA1/2 mutation, of whom 44 were ≤ 40 yrs. Young BRCA patients frequently had grade III tumors (63.4%, compared to 49% in the

overall population of young women). The majority had HR+/HER2- and TNBC tumors (52.3% and 43.2% respectively), and only two patients (4.5%) had HER2+ tumors. In comparison with older BRCA patients, young BRCA women had fewer HR+/HER2- tumors (52.3% vs. 70.2%) and twice more TNBC tumors (43.2% vs. 17.5%). They had few metastatic sites (<3 for 95.5%), with 50% of visceral metastases and non-visceral metastases. Older BRCA women had more bone metastases than younger ones (70.2% vs. 43.2%; $p=0.0063$). The vast majority of young and older BRCA women received chemotherapy as first-line treatment (97.7% vs. 86%; $p=0.07$).

DISCUSSION

In this real-life setting of 5,597 women with de novo MBC, 10% are aged ≤ 40 . These young women presented with significantly longer survival compared to older women in the overall population and in the HR+/HER2- and HER2+ subgroups, unlike the TNBC subgroup.

The percentage of young women in our cohort appears to be higher than in most other studies. In the large cohorts of Gnerlich et al and Fredholm et al, including women with all disease stages, the proportion of young women was 6.4% and 6% among 243,012 and 22,017 patients respectively (12,13). More recent studies show slightly higher rates, like Conlon et al, who found 9.6% of young women among patients treated for BC between 2000 and 2011, or Liu et al, who focused on women with MBC diagnosed between 2010 and 2015 with 8.6% of young women (14,15). Logically, the studies that excluded elderly patients present higher rates, such as Ogiya et al with 15% of young women among de novo metastatic patients aged < 60 yrs. (16). The increasing incidence of advanced BC in young women could be explained by increased risk factors related to lifestyle changes (late pregnancy, less breastfeeding, smoking) in a population with no screening recommendation. Of note, the patients most affected by the increase appear to be non-Hispanic white and African-American individuals and women with the ER+ subtype (10).

In our study, young women present with better survival than older women, except for the TNBC subgroup, which is consistent with previously published studies based on the SEER Database (16–19). Ogiya et al have compared women aged < 40 and 40–59 with de novo MBC. They observed a significant difference in OS, with median OS of 45 months in women < 40 yrs. and 33 months in women 40–59 yrs. ($p < 0.0001$). The difference persisted after adjustment into the HR+/HER2-, HR+/HER2+, and HR-/HER2+ subtypes (adjusted HR for women < 40 yrs. versus 40–59 yrs.: 0.75 [95% CI 0.64–0.88], 0.5 [95% CI 0.37–0.67], and 0.65 [95% CI 0.46–0.93] respectively with significant p-value), but not in the TNBC subtype (adjusted HR 0.99 [95% CI 0.8–1.22] $p = 0.91$) (16). The study of Freedman et al showed similar results with adjusted HR for breast cancer-specific death of 0.78 [95% CI 0.72–0.85] and 0.80 [95% CI 0.75–0.84] in the metastatic setting for women ≤ 35 yrs. and 35–44 yrs. compared to women 55–64 yrs. In the subgroup comparisons, only the TNBC subgroup had a nonsignificant adjusted HR (19). The reasons for better outcomes in young women with de novo MBC despite evidence of biologically unfavorable tumors remain unclear but are probably multifactorial. Firstly, young women have fewer comorbidities and are able to receive more aggressive treatment than older women, with fewer toxicities. Secondly, the greater number of treatment lines in young women (more than three metastatic lines in 33.4% of young women vs. 24.5% for women > 40 yrs. in our study) must also be taken into account. Another hypothesis could be related to staging

modalities. Conventional imaging procedures for distant metastasis staging include contrast-enhanced computed tomography, and bone scans in women with clinical positive axillary nodes, large tumors or clinical signs/symptoms (20). It can be assumed that young women have benefited from the increasing use of imaging for staging (even in early-stage BC), and improvements in diagnostic imaging technology (with more positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) performed), leading to stage migration (21,22).

Furthermore, our findings on first-line treatment illustrate the variability in treatment protocols delivered according to age, with more aggressive treatment in young women. Treatment guidelines are not applied in young women, especially in HR+/HER2- disease, where very few young women received ET (+/- CDK4-6 inhibitors) in first line as recommended, and where CT should be delivered only in response to visceral crisis. In the TNBC subgroup, young women received more poly-CT than older women, although combination regimens have not shown prolonged OS compared with monotherapies in the literature (23). 23% of young women also received poly-CT in combination with anti-HER2 target therapy in the HER2+ subgroup, while the reference studies involved mono-CT (24,25).

BC in young women should warrant consideration of familial BC syndromes and genetic testing for BRCA 1/2 mutations. In our study, BRCA testing was known for few patients, even young patients, with only 43% notified as tested. In the United Kingdom, approximately 12% of adolescent and young adult BC are attributable to BRCA1/2 mutations (26). Seven young women had a TP53 mutation predisposing to a rare familial cancer syndrome, Li-Fraumeni Syndrome (LFS), which is characterized by the early onset of multiple cancers including BC in young adults.

As young women have unique psychosocial needs, information about prognosis is essential to enable them to consider treatment options, survivorship plans, and lifestyle possibilities (27,28). With a five-year OS rate of nearly 50% in the overall population of young women and reaching 62.5% in the HER2+ subgroup, a large number of young women could be considered long-term survivors. This raises the question of the best attitude to pregnancy for young women with de novo MBC, who frequently wish to have children, especially nulliparous patients. Metastatic disease is often seen as incompatible with pregnancy, particularly due to the risk of teratogenesis during active BC treatment, meaning that effective contraception is recommended. Furthermore, ET or CT can affect fertility, and ovarian function suppression (by ovariectomy or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs) is often performed for HR+ patients, requiring appropriate early referrals for fertility-preservation strategies (29,30). Of note, a retrospective multicenter study has evaluated the prognostic impact of subsequent pregnancy in women with a history of endocrine-sensitive BC and shown that it is not

detrimental (31). Therefore, we need prospective studies aiming to assess the safety and feasibility of interrupting treatment for pregnancy in women with good prognosis de novo MBC.

The ESME-MBC program represents a very large-scale ongoing multicenter cohort, with one of the largest numbers of MBC patients ever included in a retrospective analysis for outcome estimates. The centralized real-life data are high quality and exhaustive, providing consistency with the real world. However, the limitations of this study must be considered when interpreting its results, the main one being its retrospective and observational nature. Information on subtype classification and treatment were collected retrospectively, which leads to missing data. Moreover, this is a multicenter study with eighteen Comprehensive Cancer Centers in a single country, making this cohort representative of de novo MBC patients across France, but not necessarily across other countries.

CONCLUSION

Our comprehensive retrospective study is the largest report on young women diagnosed with de novo MBC. This population has specific features with a distinct presentation and better prognosis than in older women, especially in the HR+/HER2- and HER2+ subgroups. A significant proportion of young women achieve long-term survival and deserve tailored strategies reflecting their unique psychosocial needs.

Acknowledgments

We thank the eighteen French Comprehensive Cancer Centers for providing the data and each ESME local coordinator for managing the project at local level. Moreover, we thank the ESME Scientific Committee members for their ongoing support.

Eighteen participating French Comprehensive Cancer Centers (FCCC): I. Curie, Paris/Saint-Cloud; G. Roussy, Villejuif; I. Cancérologie de l'Ouest, Angers/Nantes; C. F. Baclesse, Caen; ICM Montpellier; C. L. Bérard, Lyon; C. G-F Leclerc, Dijon; C. H. Becquerel, Rouen; I. C. Regaud, Toulouse; C. A. Lacassagne, Nice; Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy; C. E. Marquis, Rennes; I. Paoli-Calmettes, Marseille; C. J. Perrin, Clermont Ferrand; I. Bergonié, Bordeaux; C. P. Strauss, Strasbourg; I. J. Godinot, Reims; C. O. Lambret, Lille. We thank the eighteen French Comprehensive Cancer Centers for providing the data and each ESME contact for coordinating the project at local level.

ESME central coordinating staff:

Head of Research and Development: Claire Labreveux.

Program director: Mathieu Robain.

Data Management team: Coralie Courtinard, Emilie Nguyen, Olivier Payen, Irwin Piot, Dominique Schwob, and Olivier Villacroux.

Operational team: Michaël Chevrot, Daniel Couch, Patricia D'Agostino, Pascale Danglot, Cécilie Dufour, Tahar Guesmia, Christine Hamonou, Gaëtane Simon, and Julie Tort.

Supporting clinical research associates: Elodie Kupfer and Toihiri Said.

Project Associate: Nathalie Bouyer.

Management assistant: Esméralda Pereira.

Software designers: Matou Diop, Blaise Fulpin, José Paredes, and Alexandre Vanni.

ESME local coordinators:

Patrick Arveux, Thomas Bachelot, Stéphanie Delaine, Delphine Berchery, Etienne Brain, Mathias Breton, Loïc Campion, Emmanuel Chamorey, Marie-Paule Lebitasy, Valérie Dejean, Anne-Valérie Guizard, Anne Jaffré, Lilian Laborde, Carine Laurent, Agnès Loeb, Muriel Mons, Damien Parent, Geneviève Perrocheau, Marie-Ange Mouret-Reynier, and Michel Velten.

Funding

This work was supported by R&D UNICANCER. The ESME-MBC database is supported by an industrial consortium (Roche, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Eisai, and Daiichi Sankyo). Data collection, analysis, and publication are fully managed by R&D UNICANCER independently of the industrial consortium.

Disclosure of conflicts of interest

None

FIGURES AND TABLES

Figure 1: Flowchart

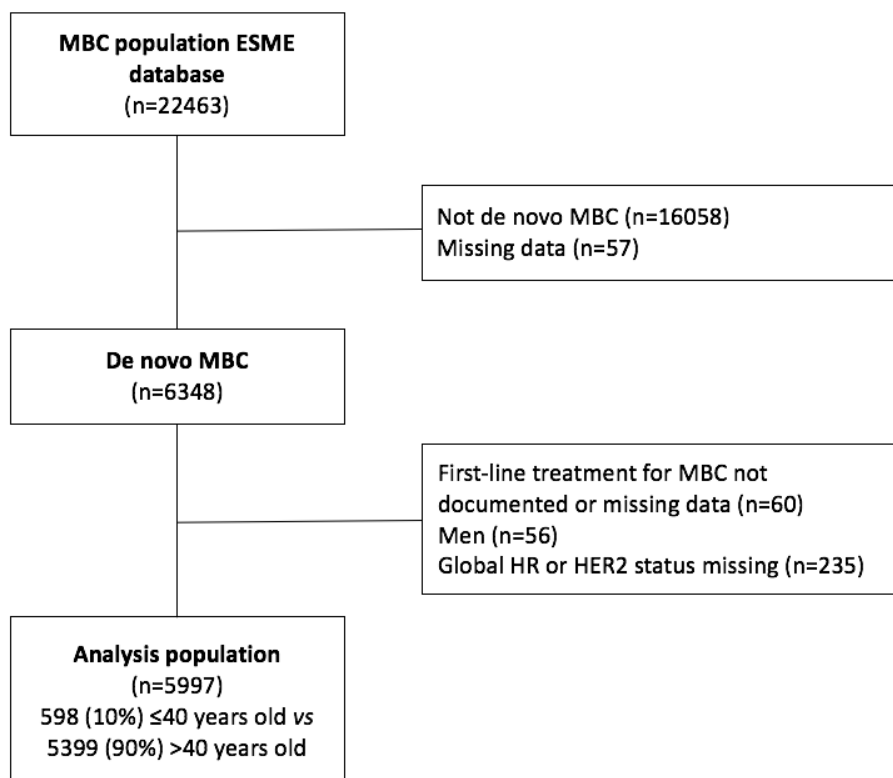


Figure 2: Forest plot for multivariable analysis of OS

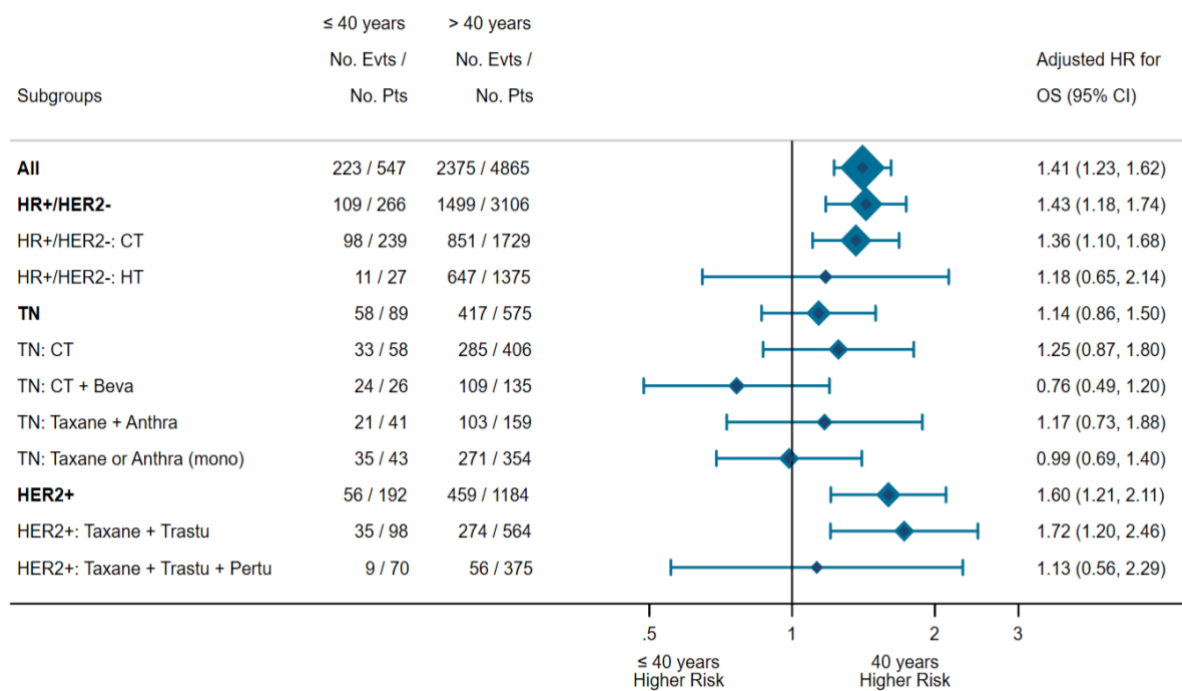


Figure 3: Kaplan–Meier curves of overall survival (OS) by age in the entire patient cohort and in each tumor subtype group

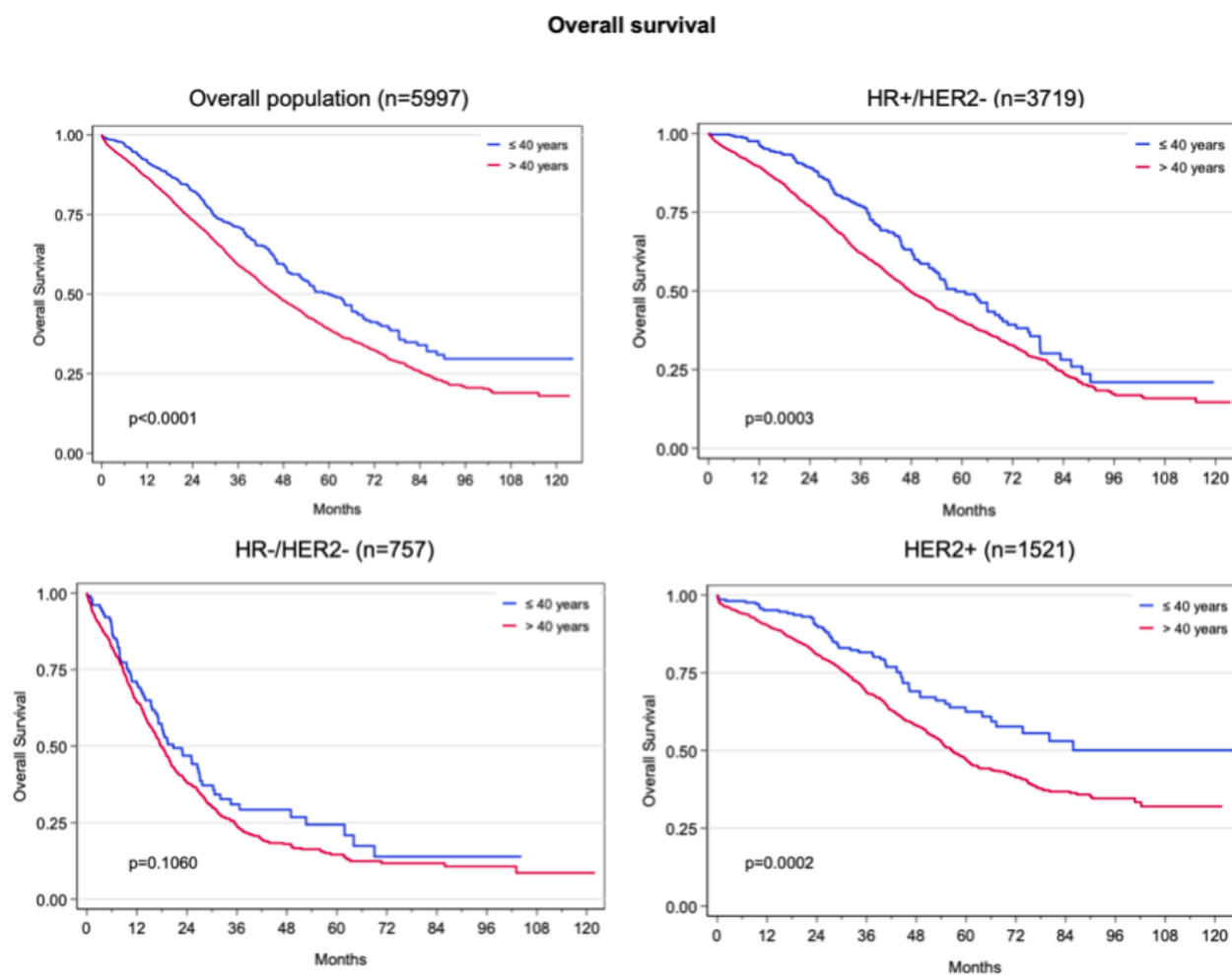


Figure 4: Kaplan–Meier curves of progression-free survival (PFS) by age in the entire patient cohort and in each tumor subtype group

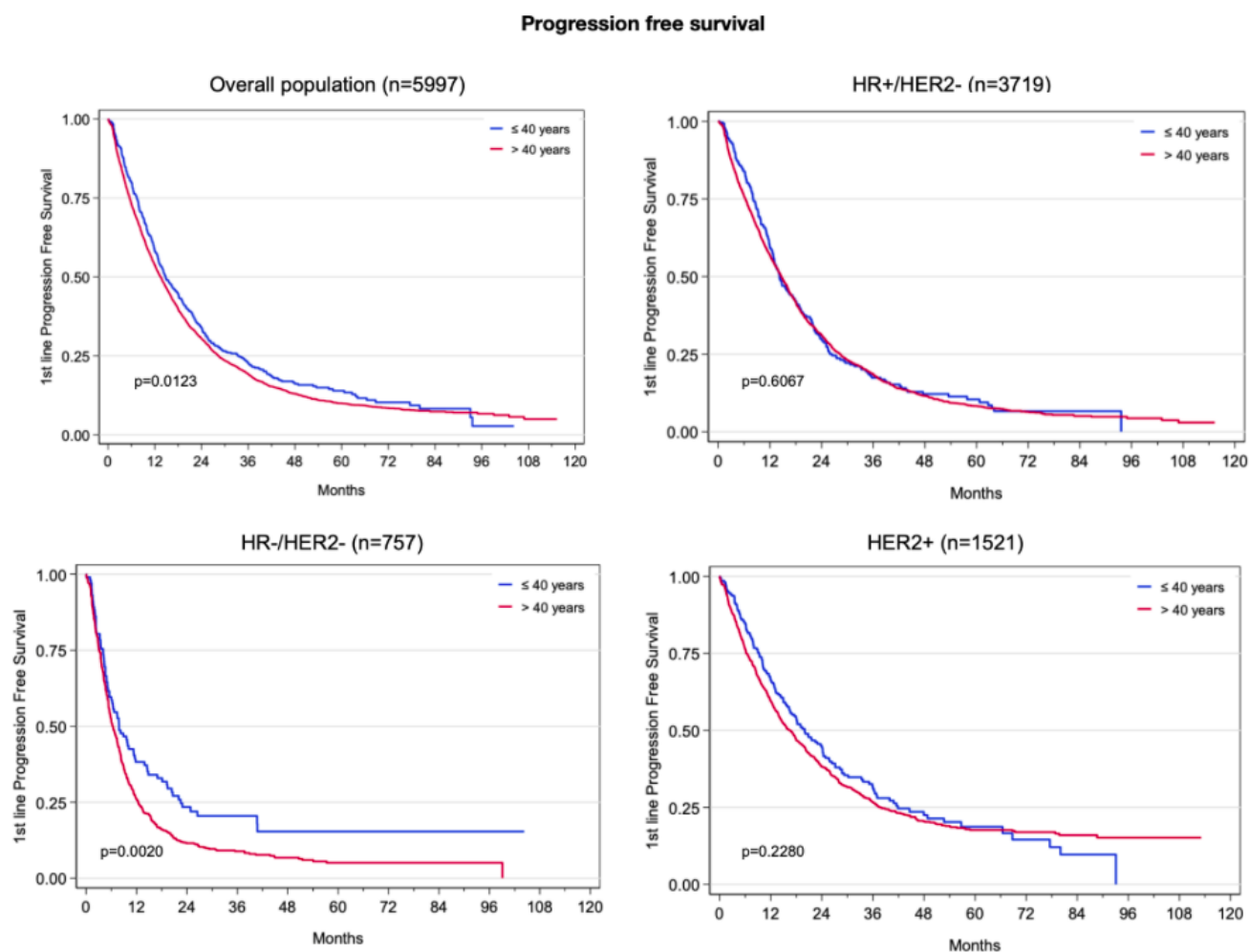


Table 1: Patient characteristics

Characteristics	Overall population		p- value
	≤40 yrs. N=598	>40 yrs. N=5399	
Median (range) age, years	36 (20–40))	61 (41–103)	NA
Subtype, n (%)			
HR+/HER2-	289 (48.3%)	3430 (63.5%)	<0.0001
HER2+	207 (34.6%)	1314 (24.3%)	
HR-/HER2-	102 (17.1%)	655 (12.1%)	
HR and HER2 expression, n (%)			
ER-positive	418 (69.9%)	4138 (76.7%)	0.0002
PR-positive	314 (53.9%)	2954 (55.6%)	0.4251
HR-positive	427 (71.4%)	4202 (77.8%)	0.0004
HER2 positive	207 (34.6%)	1314 (24.3%)	<0.0001
Histological type, n (%)			
Ductal carcinoma	548 (92.3%)	4159 (78.6%)	<0.0001
Lobular carcinoma	15 (2.5%)	743 (14.1%)	
Ductal + Lobular carcinoma	3 (0.5%)	24 (0.5%)	
Other	28 (4.7%)	362 (6.8%)	
Missing	4	111	
Histological grade, n (%)			
Grade I/II	279 (51%)	3222 (66.2%)	<0.0001
Grade III	268 (49%)	1643 (33.8%)	
Missing	51	534	
Type of metastases, n (%)			
Non-visceral	276 (46.2%)	2455 (45.5%)	0.7505
Visceral	322 (53.8%)	2944 (54.5%)	
Number of metastatic sites, n (%)			
<3	500 (83.6%)	4234 (78.4%)	0.0031
≥3	98 (16.4%)	1165 (21.6%)	
Period of care (years), n (%)			
2008–2011	229 (38.3%)	2,125 (39.4%)	0.6129
2012–2016	369 (61.7%)	3,274 (60.6%)	
Primary tumor surgery, n (%)			
Yes	230 (41.7%)	1,489 (29.2%)	<0.0001
No	321 (58.3%)	3,614 (70.8%)	
Missing	47	296	
BRCA mutation screening, n (%)			
Yes	260 (43.5%)	340 (6.3%)	NA
Mutation identified	44 (16.9%)	57 (16.8%)	
No mutation identified	185 (71.2%)	240 (70.6%)	
Missing	31 (11.9%)	43 (12.6%)	

ER, estrogen receptor; HR, hormone receptor; PR, progesterone receptor; yrs., years

Table 1 b: Patient characteristics by tumor subtype

Characteristics	HR+/HER2-		p-value	HER2+		p-value	HR-/HER2-		p-value
	≤40 yrs. N=289	>40 yrs. N=3430		≤40 yrs. N=207	>40 yrs. N=1314		≤40 yrs. N=102	>40 yrs. N=655	
Median (range) age, years	36 (22–40)	62 (41–103)	NA	36 (20–40)	59 (41–90)	NA	35.5 (23–40)	60 (41–93)	NA
Histological grade, n (%)									
Grade I/II	165 (62%)	2365 (76.1%)	<0.0001	93 (48.4%)	645 (54.5%)	0.1196	21 (23.6%)	212 (36.9%)	0.0146
Grade III	101 (38%)	741 (23.9%)		99 (51.6%)	539 (45.5%)		68 (76.4%)	363 (63.1%)	
Missing	23	324		15	130		13	80	
Type of metastases, n (%)									
Non-Visceral	150 (51.9%)	1770 (51.6%)	0.9220	77 (37.2%)	445 (33.9%)	0.3480	49 (48%)	240 (36.6%)	0.0275
Visceral	139 (48.1%)	1660 (48.4)		130 (62.8%)	869 (66.1%)		53 (52%)	415 (63.4%)	
Number of metastatic sites, n (%)									
<3	241 (83.4%)	2699 (78.7%)	0.0592	169 (81.9%)	1017 (77.4%)	0.1707	90 (88.2%)	518 (79.1%)	0.0306
≥3	48 (16.6%)	731 (21.3%)		38 (18.4%)	297 (22.6%)		12 (11.8%)	137 (20.9%)	
Period of care (years), n (%)									
2008–2011	111 (38.4%)	1396 (40.7%)	0.4461	75 (36.2%)	478 (36.4%)	0.9677	43 (42.2%)	251 (38.3%)	0.4596
2012–2016	178 (61.6%)	2034 (59.3%)		132 (63.8%)	836 (63.6%)		59 (57.8%)	404 (61.7%)	
Primary tumor surgery, n (%)									
Yes	124 (47%)	991 (30.6%)	<0.0001	79 (40.9%)	330 (26.3%)	<0.0001	27 (28.7%)	168 (27.7%)	0.8332
No	140 (53%)	2252 (69.4%)		114 (59.1%)	923 (73.7%)		67 (71.3%)	439 (72.3%)	
Missing	25	187		14	61		8	48	

HR, hormone receptor; yrs., years

Table 2: Patient outcome by age group and tumor subtype

Population	≤40 yrs.				>40 yrs			
	N (%)	median OS in months (95% CI)	median PFS1 in months (95% CI)	5-year OS rate % (95% CI)	N (%)	median OS in months (95% CI)	median PFS1 in months (95% CI)	5-year OS rate % (95% CI)
Overall population	598 (100%)	59.9 (52.7–66.1)	14.8 (13.3–17.0)	49.8 (44.6–54.9)	5399 (100%)	45.9 (43.9–47.5)	13.5 (12.9–14.0)	39 (37.3–40.7)
HR+/HER2-	289 (48.3%)	58.5 (52.2–68.9)	14.2 (12.8–16.7)	49.8 (42.0–57.0)	3430 (63.5%)	47.6 (46.1–50.2)	14.6 (14.0–15.3)	40.4 (38.3–42.6)
HER2+	207 (34.6%)	not reached	20 (16.3–24.2)	62.5 (53.3–70.3)	1314 (24.3%)	56.5 (53.6–60.6)	16.6 (14.7–17.9)	47.1 (43.4–50.6)
HR-/HER2-	102 (17.1%)	20.7 (16.9–27.1)	7.8 (5.5–11.3)	24.4 (14.7–35.3)	655 (12.1%)	17.7 (16.5–19.6)	6.4 (5.7–7.2)	14.6 (11.3–18.4)

HR, hormone receptor; OS, overall survival; PFS1, first-line progression-free survival; yrs., years

Table 3: Univariate analysis of the factors associated with overall survival in the population

Variable	Overall population	
	HR (95% CI)	p-value
Age at diagnosis		
≤40yrs.	referent	—
>40yrs.	1.39 (1.22–1.58)	<0.0001
Tumor subtype		
HR+/HER2-	referent	—
HER2+	0.74 (0.68–0.81)	<0.0001
HR-/HER2-	2.77 (2.52–3.05)	<0.0001
Grade III		
No	referent	—
Yes	1.26 (1.16–1.36)	<0.0001
Number of metastatic sites		
<3	referent	—
≥3	1.88 (1.73–2.04)	<0.0001
Type of metastases		
Visceral	referent	—
Non-visceral	0.64 (0.59–0.69)	<0.0001
Bone metastases only		
Negative	referent	—
Positive	0.67 (0.62–0.73)	<0.0001

HR, hormonal receptor; HR, hazard ratio; yrs., years

Table 4: Multivariable Cox model analysis of overall survival

Variable	Overall population		HR+/HER2-		HER2+		HR-/HER2-	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age at diagnosis								
≤40yrs.	referent	—	referent	—	referent	—	referent	—
>40yrs.	1.41 (1.23–1.62)	<0.0001	1.43 (1.18–1.74)	0.0003	1.60 (1.21–2.11)	0.0010	1.14 (0.86–1.50)	0.3617
Grade III								
No	referent	—	referent	—	referent	—	referent	—
Yes	1.14 (1.05–1.24)	0.0018	1.20 (1.07–1.34)	0.0012	1.08 (0.91–1.29)	0.3719	1.03 (0.85–1.24)	0.7639
Number of metastatic sites								
<3	referent	—	referent	—	referent	—	referent	—
≥3	1.80 (1.63–1.99)	<0.0001	1.53 (1.34–1.74)	<0.0001	1.89 (1.54–2.33)	<0.0001	2.66 (2.11–3.36)	<0.0001
Type of metastases								
Visceral	referent	—	referent	—	referent	—	referent	—
Non-visceral	0.77 (0.70–0.84)	<0.0001	0.70 (0.62–0.78)	<0.0001	0.77 (0.62–0.95)	0.0151	0.87 (0.71–1.07)	0.1871
Global subtype IHC								
HR+/HER2-	Referent	—	—	—	—	—	—	—
HR-/HER2-	2.79 (2.50–3.12)	<0.0001	—	—	—	—	—	—
HER2+	0.67 (0.61–0.75)	<0.0001	—	—	—	—	—	—
Global HR status								
Negative	—	—	—	—	referent	—	—	—
Positive	—	—	—	—	0.78 (0.65–0.93)	0.0053	—	—

HR, hormonal receptor; HR, hazard ratio; yrs., years

References:

1. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. June 2009;36(3):237–49.
2. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *The Breast*. Oct 2017;35:203–17.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. August 2018;29(8):1634–57.
4. Kheirelseid EA, Boggs JM, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study. *BMC Cancer*. Dec 2011;11(1):383.
5. Carvalho FM, Bacchi LM, Santos PPC, Bacchi CE. Triple-negative breast carcinomas are a heterogeneous entity that differs between young and old patients. *Clinics*. 2010;65(10):1033–6.
6. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. June 2013;5(Suppl 1):S2–8.
7. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to Stage III Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg*. 2000;190(5):7.
8. Eng LG, Dawood S, Dent R. Palliative systemic therapy for young women with metastatic breast cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. Sept 2015;9(3):301–7.
9. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 3 July 2013;105(13):978–88.
10. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of Breast Cancer With Distant Involvement Among Women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA*. 27 Feb 2013;309(8):800.
11. Ispe. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Feb 2008;17(2):200–8.
12. 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*. March 2009;208(3):341–7.
13. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. Aziz SA, éditeur. *PLoS ONE*. 11 Nov 2009;4(11):e7695.
14. Conlon N, Howard J, Catalano J, Gallagher M, Tan LK, Corben AD. Breast Carcinoma in Young Women: No Evidence of Increasing Rates of Metastatic Breast Carcinoma in a Single Tertiary Center Review. *Breast J*. May 2016;22(3):287–92.

15. Liu W, Xiong X, Mo Y, Chen W, Li M, Liang R, et al. Young age at diagnosis is associated with better prognosis in stage IV breast cancer. *Aging*. 15 Dec 2019;11(23):11382–90.
16. Ogiya R, Sagara Y, Niikura N, Freedman RA. Impact of Subtype on Survival of Young Patients With Stage IV Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. June 2019;19(3):200–207.e1.
17. Chen M-T, Sun H-F, Zhao Y, Fu W-Y, Yang L-P, Gao S-P, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep*. Dec 2017;7(1):9254.
18. Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Nov 2016;160(1):145–52.
19. Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients: Breast Cancer-Specific Survival by Age. *Cancer*. 15 May 2018;124(10):2184–91.
20. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Oct 2013;24:vi7–23.
21. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. Feb 2019;21(1):1–10.
22. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon: Stage Migration and New Diagnostic Techniques as a Source of Misleading Statistics for Survival in Cancer. *N Engl J Med*. 20 June 1985;312(25):1604–8.
23. Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review. *Breast Cancer Res*. Dec 2019;21(1):143.
24. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol*. 1 July 2005;23(19):4265–74.
25. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12 Jan 2012;366(2):109–19.
26. 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*. Feb 2018;19(2):169–80.
27. Naik H, Leung B, Laskin J, McDonald M, Srikanthan A, Wu J, et al. Emotional distress and psychosocial needs in patients with breast cancer in British Columbia: younger versus older adults. *Breast Cancer Res Treat*. Jan 2020;179(2):471–7.

28. Park EM, Gelber S, Rosenberg SM, Seah DSE, Schapira L, Come SE, et al. Anxiety and Depression in Young Women With Metastatic Breast Cancer: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatics*. May 2018;59(3):251–8.
29. Trivers KF, Fink AK, Partridge AH, Oktay K, Ginsburg ES, Li C, et al. Estimates of Young Breast Cancer Survivors at Risk for Infertility in the U.S. *The Oncologist*. August 2014;19(8):814–22.
30. Meirow D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 1 Nov 2001;7(6):535–43.
31. Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol*. 1 Jan 2013;31(1):73–9.

ANNEXES :

Liste des abréviations de la PARTIE I

- **aHR** Hazard ratio ajusté
- **CLCC** Centre de Lutte Contre le Cancer
- **CSM** Cancer du sein métastatique
- **ESME** Epidémiologie-Statistique Médico-Economique
- **ESMO** European Society for Medical Oncology
- **ESO** European School of Oncology
- **HER2** Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- **HR** Hazard Ratio
- **IC 95%** Intervalle de confiance à 95%
- **mSG** Survie globale médiane
- **MSKCC** Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- **PMSI** Programme français pour la Médicalisation des Systèmes d'Information
- **RE** Récepteur à l'estrogène
- **RH** Récepteurs hormonaux
- **RP** Récepteur à la progestérone
- **SEER** Surveillance, Epidemiology, and End Results
- **SG** Survie globale
- **SSP** Survie sans progression

Liste des abréviations de la PARTIE II

- **95% CI** 95% confidence interval
- **BC** Breast cancer
- **CDK** Cyclin-dependent kinase
- **CISH** Chromogenic in situ hybridization
- **CT** Chemotherapy
- **ER** Estrogen receptor
- **ESME** Epidemiological Strategy and Medical Economics
- **ET** Endocrine therapy
- **FISH** Fluorescence in situ hybridization
- **GnRH** Gonadotropin-releasing hormone
- **HER2** Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- **HR** Hormone receptor
- **HR** Hazard ratio
- **IHC** Immunohistochemistry
- **MBC** Metastatic breast cancer
- **LFS** Li–Fraumeni syndrome
- **OS** Overall survival
- **PET/CT** Positron emission tomography/computed tomography
- **PFS** Progression free survival
- **PR** Progesterone receptor
- **RT** Radiotherapy
- **TNBC** Triple negative breast cancer
- **SD** Standard deviation
- **Yrs** Years

Real-life management and prognosis of young women (≤40 yo) with de novo metastatic breast cancer in the multicenter national observational ESME program

A. François¹, A. Lussque², C. Levy³, B. Pissir⁴, E. Brain⁵, D. Pasquier⁶, M. Debled⁷, J.C. They⁸, A. Gonçalves⁹, I. Desmoulin¹⁰, T. De La Motte Rouge¹¹, C. Faure¹², J.M. Ferrero¹³, J.-C. Eymard¹⁴, M.-A. Mouré-Reynier¹⁵, T. Petit¹⁶, O. Payen¹⁷, L. Uwer¹⁸, S. Guillou¹⁹, J.-S. Frenel²⁰

¹Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ²Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ³Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ⁴Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ⁵Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ⁶Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ⁷Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ⁸Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ⁹Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁰Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹¹Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹²Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹³Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁴Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁵Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁶Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁷Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁸Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ¹⁹Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France; ²⁰Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 rue d'Alsace, 75005 Paris, France



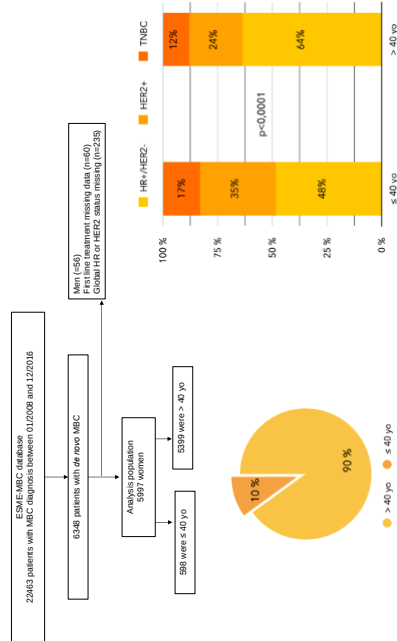
Introduction

Young women with breast cancer (BC), deserve a specific approach given peculiar issues including fertility, genetics and psychosocial concerns. *De novo* metastatic BC (MBC) in young women is a dramatic situation for which limited data are available.

Patients and methods

ESME is a unique French national multicenter cohort, collecting retrospectively data using clinical trial-like methodology. Using the ESME Data Platform, we evaluated the management and outcomes of women ≤ 40 yo diagnosed with *de novo* MBC. We compared the overall survival (OS) between young women and women > 40yo, adjusted on main prognostic factors, globally and among the three major MBC subtypes.

Population disposition and distribution



Acknowledgements / Funding

We thank all patients, participating centers and ESME Research Program funding sources (Roche, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Eisai and Daiichi Sankyo).

Results

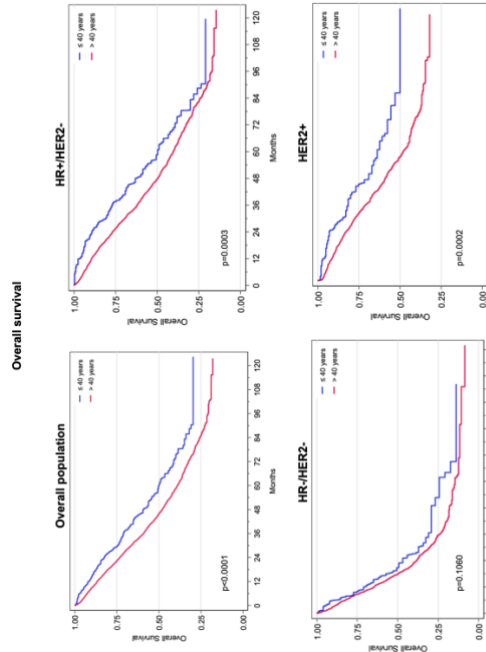


Figure 1 : Kaplan-Meier curves of overall survival (OS) in the whole cohort of patients and in each tumor subtype group by age at diagnosis

After a median follow up of 48.2 months, young women with *de novo* MBC had a better OS compared to older women. In multivariable analyses, age ≤ 40y remained an independent favorable factor for OS in the whole population, in HR+/HER2- and in HER2+ population. To note, in HR+/HER2- patients, chemotherapy was selected as frontline treatment in the vast majority of young patients compared to older ones (89.6% versus 55.9% respectively, p<0.0001).

Conclusion

In this real-life setting, 10% patients with *de novo* MBC are ≤ 40 yo. Young women had a significantly better OS compared to older ones, except for the TNBC subgroup in which results were similar. Age driving first-line strategy with various effects on outcome according to phenotype, specific questions regarding treatment choice are still relevant and should be addressed prospectively.

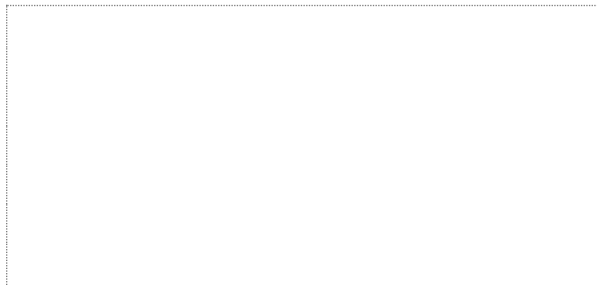
Variable	Overall population	HR+/HER2-	HER2+	HR+/HER2-	HER2+
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Age at diagnosis					
≤40 y	ref	ref		ref	
>40 y	1.41 (1.23-1.62)	1.43 (1.15-1.74)	0.0003	1.60 (1.21-2.11)	0.0010
Grade III					
No	ref	ref		ref	
Yes	1.14 (1.05-1.24)	1.20 (1.07-1.34)	0.0012	1.08 (0.91-1.29)	0.3719
Number of metastatic sites					
<3	ref	ref		ref	
≥3	1.80 (1.63-1.99)	1.53 (1.34-1.74)	<0.0001	1.89 (1.54-2.33)	<0.0001
Type of metastases					
Visceral	ref	ref		ref	
Non visceral	0.77 (0.70-0.84)	0.70 (0.62-0.79)	<0.0001	0.77 (0.62-0.95)	0.0151
Global subtype IHC					
HR+/HER2-	ref	ref		ref	
HR-/HER2-	2.79 (2.26-3.42)	-	-	-	-
HER2+	0.87 (0.61-0.75)	<0.0001	-	-	-
Global HR status					
Negative	ref	ref		ref	
Positive	0.78 (0.65-0.93)	-	-	0.87 (0.71-1.07)	0.1871

Table 1: Multivariable cox model analysis of overall survival among subtype group

Population	N (%)	Median OS	5-year OS rate	5-year OS rate
		months (95% CI)	months (95% CI)	months (95% CI)
Overall population	598 (100%)	59.9 (52.7-66.1)	49.3 (44.6-54.9)	49.3 (44.6-54.9)
HR+/HER2-	289 (48.3%)	58.5 (52.2-68.9)	44.3 (38.3-50.3)	44.3 (38.3-50.3)
HER2+	207 (34.6%)	20 (18.3-24.2)	62.3 (53.3-70.3)	62.3 (53.3-70.3)
HR-/HER2-	102 (17.1%)	20.7 (16.9-27.1)	7.8 (5.5-11.3)	24.4 (14.7-38.3)

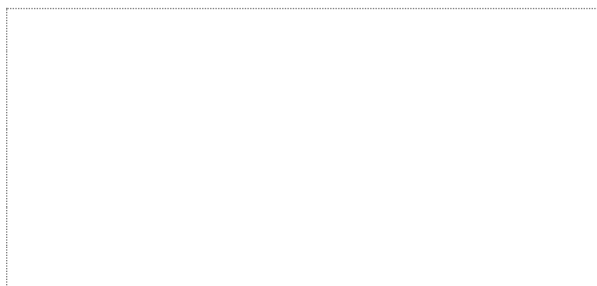
Table 2: Median OS, median PFS1 and 5-year OS rates in the overall population and within tumor subtypes

Vu, le Président du Jury,



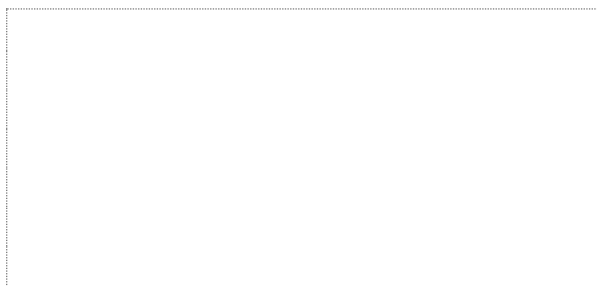
Pr Mario CAMPONE

Vu, le Directeur de Thèse,



Dr Jean Sébastien FRENEL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE DE NOVO CHEZ LA FEMME DE MOINS DE 40 ANS : ANALYSE EN VIE RÉELLE À PARTIR DE LA BASE ESME.

RÉSUMÉ

- **Contexte.** Le cancer du sein chez la femme jeune nécessite une prise en charge spécifique, au vu de ses enjeux sur la fertilité, la génétique et les problèmes psycho-sociaux. Le cancer du sein métastatique (CSM) de novo est peu fréquent avec peu de données disponibles.

- **Méthode.** Nous avons évalué la prise en charge et le pronostic des femmes de ≤ 40 ans suivies pour un CSM de novo dans la cohorte nationale multicentrique du programme ESME, regroupant 22 463 patientes traitées pour un cancer du sein entre 2008 et 2016. Toutes les patientes ayant un statut RH (récepteurs hormonaux) et HER2 connu ont été incluses. L'objectif principal était de comparer la survie globale (SG) des femmes de ≤ 40 ans à celles des patientes plus âgées, globalement et dans chaque sous-type tumoral.

- **Résultats.** Sur les 5 997 femmes identifiées avec un CSM de novo dans la base de données, 598 (10%) avaient ≤ 40 ans. L'âge médian au diagnostic était de 36 ans. La majorité avait une tumeur RH+/HER2- (n=289; 48.3%); tandis que 207 patientes (34.6%) avaient une tumeur HER2+ et 102 (17.1%) une tumeur HR-/HER2- (triple négative, TN). En comparaison avec les femmes de > 40 ans, les femmes de ≤ 40 ans avaient plus fréquemment des tumeurs de grade III (49% vs 33.8%), HER2+ (34.6% vs 24.3%) et TN (17.1% vs 12.1%), $p < 0.0001$. La recherche de mutation BRCA était connue pour 260 des femmes de ≤ 40 ans, dont 44 avaient une mutation BRCA 1 ou 2 identifiée (soit 17% des femmes testées). Chez les patientes RH+/HER2-, la grande majorité des femmes ≤ 40 ans a reçu une chimiothérapie en première ligne, contrairement aux femmes plus âgées (89.6% versus 55.9% respectivement, $p < 0.0001$). Après une médiane de suivi de 48.2 mois, la SG médiane des femmes ≤ 40 ans était de 58.5 mois, 20.7 mois, et non atteinte pour les sous-groupes RH+/HER2-, TN et HER2+ respectivement. Après ajustement sur les principaux facteurs pronostiques, les femmes ≤ 40 ans avaient une SG significativement meilleure que les femmes plus âgées, excepté dans le sous-groupe TN où elles présentaient des survies similaires.

- **Conclusion.** Dans cette cohorte de vie réelle, 10% des patientes atteintes d'un CSM de novo sont âgées de moins de 40 ans au diagnostic. Parmi ces patientes certaines présentent des survies prolongées nécessitant une prise en charge spécifique qui devrait être évaluée de manière prospective.

MOTS-CLÉS

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE - MÉTASTATIQUE DE NOVO - FEMME JEUNE
- PRONOSTIC - VIE RÉELLE