



Influence de l'âge au diagnostic sur le pronostic de cancer du sein : bilan de la littérature et considérations méthodologiques

Effect of age at diagnosis on the prognosis of breast cancer: literature assessment and methodological considerations

Mots-clés: Cancer du sein – Analyse de survie – Âge – Femme jeune – Modélisation statistique.

Keywords: *Breast neoplasm – Survival analysis – Age – Young Woman – Statistical models.*

C. Cluze*, P. Roy*, L. Remontet*, N. Bossard*

Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes ont des caractéristiques différentes et apparaissent souvent plus agressifs que ceux des femmes d'âge mûr. Ces cancers présentent des grades histologiques plus élevés (1-7) et une plus grande fréquence d'envahissement ganglionnaire (1, 3, 5, 7, 8). Ils sont également plus fréquemment négatifs pour les récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) [3-8]. Certains auteurs parlent d'une plus grande fréquence de tumeurs triple-négatives (tumeur RE-, RP- et ne surexprimant pas HER2-neu) chez les femmes jeunes, ce phénotype étant associé à un moins bon pronostic (9, 10).

Une croissance plus rapide des cancers diagnostiqués chez les femmes jeunes est mise en évidence par l'intermédiaire de l'indice de prolifération Ki-67 (7, 11, 12), ou par la proportion de cellules tumorales en phase S (13). Certains auteurs ont retrouvé des tumeurs de plus grande taille chez les femmes jeunes (3, 4).

* Service de biostatistique santé UCBL, équipe de l'UMR CNRS 5558, Hospices Civils de Lyon.

Si l'on se rapporte aux études de survie publiées par les registres de cancers, la survie des femmes jeunes ayant un cancer du sein (tous stades confondus) s'avère inférieure à celle des femmes plus âgées (14, 15). Une question récurrente est de savoir si ce moins bon pronostic est le reflet des facteurs péjoratifs évoqués plus haut, ou si l'âge en lui-même joue un rôle indépendant.

Notre objectif est de fournir un bilan de la littérature sur cette question, puis de proposer une approche méthodologique susceptible d'apporter quelques éclairages nouveaux.

Survie nette, survie spécifique et survie relative

L'étude de la survie d'un groupe particulier de patients est motivée par le fait qu'on le suppose soumis à un taux de mortalité différent de celui qui s'exerce sur les autres personnes de la population générale dont il est issu. La survie globale est donc étudiée comme le résultat de deux composantes de la mortalité, correspondant respectivement à la pathologie étudiée et à l'ensemble de toutes les autres causes.

On est ainsi amené à définir la survie nette, qui est la survie que l'on observerait si les autres risques de décès étaient éliminés. Cet indicateur sera privilégié tout au long de ce document.

Deux méthodes sont classiquement proposées pour estimer la survie nette: il s'agit de la survie spécifique et de la survie relative.

La survie spécifique est bien connue dans le domaine de la recherche clinique, et consiste à ne compter comme événements que les décès attribués à la pathologie considérée et eux seuls (les autres sont considérés comme des censures). Cette méthode nécessite de disposer de causes de décès suffisamment fiables. Elle ne peut que difficilement tenir compte des décès non qualifiés comme étant directement liés à la pathologie, mais qui peuvent l'être indirectement. Enfin, la censure pour les décès par autre cause peut avoir un processus non indépendant de celui conduisant aux décès par la pathologie étudiée, élément dont on sait qu'il est source de biais dans toute estimation de survie.

La survie relative n'exige pas de connaître la cause du décès. Elle est définie comme le rapport entre la survie observée (S_o) et la survie attendue (S_a) en un temps donné (dans la population générale pour des groupes de même âge, même sexe et même lieu de résidence). Elle peut être estimée selon différentes approches, qui ne sont pas détaillées ici. L'approche la plus ancienne est celle qui consiste à utiliser directement pour un groupe de patients le rapport S_o/S_a . S_a pouvant être elle-même être calculée selon différentes méthodes, sujettes à divers biais méthodologiques.

Une approche plus récente consiste à se placer dans le cadre d'une modélisation statistique du taux de mortalité en excès, à partir des observations individuelles. Ce type d'approche offre la possibilité d'effectuer des analyses multivariées et de bénéficier de toutes les avancées qui ont été faites dans le domaine des modèles de survie.

Littérature

Plusieurs études ont tenté de répondre à la question du rôle de l'âge sur le pronostic de cancer du sein, en prenant en compte des facteurs de mauvais pronostic tels que le stade, le grade histologique ou les récepteurs hormonaux. Le **tableau I** résume le résultat des principales études.

Certains auteurs ne retrouvent pas d'effet significatif de l'âge sur la survie après prise en compte des facteurs pronostiques (3, 6, 16-20), alors que d'autres suggèrent le contraire (1, 4, 8, 21-26). Certaines études utilisent la survie globale, d'autres la survie spécifique ou relative.

TABLEAU I. Rôle de l'âge sur le pronostic du cancer du sein : résultats des principales études.

Études	Population	Effectif	Type de survie étudiée	Effet propre de l'âge jeune	Principales covariables prises en compte
Bonnier 1995 (21)	Série hospitalière	1 266	Survie brute	Oui	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, récepteurs hormonaux, traitement chirurgical, chimiothérapie
Kollias 1997 (16)	Série hospitalière	2 879	Survie sans récurrence	Non	Taille, envahissement ganglionnaire, grade
Holli 1997 (8)	Registre de population	17 856	Survie relative	Oui (envahissement ganglionnaire)	Envahissement ganglionnaire, métastase
McCready 2000 (17)	Série hospitalière	156	Survie sans récurrence	Non	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, histologie, récepteurs hormonaux, hormonothérapie, chimiothérapie
Kroman 2000 (1)	Registre de population	10 356	Survie relative	Oui (pas de chimiothérapie)	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, traitement chirurgical
Grosclaude 2001 (22)	Registre de population	1 564	Survie relative	Oui	Taille, envahissement ganglionnaire, métastase, traitements
Maggard 2003 (4)	Registre de population	24 935	Survie spécifique	Oui	Stade, grade, récepteurs hormonaux, traitement chirurgical, radiothérapie
Allemani 2004 (18)	Registre de population	4 473	Survie relative	Non	Stade, histologie, récepteurs hormonaux

Chia 2004 (19)	Registre de population	6 397	Survie relative	Non	Stade
Ugnat 2004 (23)	Registre de population	2 192	Survie relative	Oui	Stade, grade, histologie, traitements
Jayasinghe 2005 (24)	Registre de population	393	Survie brute	Oui	Taille, envahissement ganglionnaire, grade
Rapiti 2005 (6)	Registre de population	2 997	Survie spécifique	Non	Taille, grade, extension tumorale
Rosenberg 2005 (25)	Registre de population	72 367	Survie spécifique	Oui	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, récepteurs hormonaux, traitements
Tai 2005 (26)	Registre de population	83 804	Survie spécifique (stades I et II)	Oui	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, histologie, récepteurs hormonaux, traitement chirurgical, radiothérapie
Figueiredo 2007 (3)	Registre de population	967	Survie sans récidive	Non	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, récepteurs hormonaux, antécédent familial, traitement chirurgical, radiothérapie
Dabakuyo 2008 (20)	Registre de population	3 831	Survie relative	Non	Taille, envahissement ganglionnaire, métastase, grade, récepteurs hormonaux
Fredholm 2009 (28)	Registre de population	22 017	Survie relative	Oui (stades I et II)	Stade, grade, récepteurs hormonaux, traitements
Gnerlich 2009 (27)	Registre de population	243 012	Survie spécifique	Oui (stades I et II)	Taille, envahissement ganglionnaire, grade, récepteurs hormonaux, traitement chirurgical, radiothérapie

Les toutes dernières études sont cependant en faveur d'un effet indépendant de l'âge dans les cancers de stade précoce. L'étude de Gnerlich et al. (27), réalisée à partir des données des registres américains du programme SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), porte sur une très large population (243 000 patientes). La survie spécifique y est analysée selon un modèle de Cox prenant en compte de nombreux facteurs pronostiques ainsi que le traitement (type de chirurgie, radiothérapie). L'âge, introduit dans le

modèle comme une variable dichotomique (plus ou moins de 40 ans), reste significatif après ajustement sur les autres facteurs pour les cancers de stades I et II : les femmes de moins de 40 ans ont davantage de risques de décéder de leur cancer du sein que les femmes plus âgées.

De même, l'étude de Fredholm et al. (28), réalisée à partir des données d'un registre suédois, retrouve un effet pronostique péjoratif de l'âge jeune dans les cancers de stades I et II. Cette étude analyse l'effet de l'âge sur la survie relative selon 4 classes d'âge (< 35 ans, 35-39 ans, 40-49 ans, 50-69 ans) en prenant en compte de nombreux facteurs (stade, grade, récepteurs hormonaux, traitements).

Les cancers du sein des femmes jeunes apparaissent donc de moins bon pronostic aux stades précoces. Ces cancers pourraient constituer une classe à part, biologiquement différente. On sait notamment que ces cancers du sein sont plus souvent liés à des mutations génétiques, en particulier à des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (29, 30).

Cependant, la méthodologie adoptée dans ces études ne nous semble pas optimale, des méthodes permettant des analyses plus fines ayant été développées.

Considérations méthodologiques

Les méthodes utilisées dans les études citées ci-dessus ne nous semblent pas les mieux adaptées. En effet, la survie spécifique présente un certain nombre d'inconvénients (*lire l'encadré plus haut*). Certaines études de survie relative (8) utilisent l'approche méthodologique la plus ancienne (*lire l'encadré*), ce qui ne permet pas de prendre en compte des covariables, alors que les modèles développés plus récemment permettent d'effectuer des analyses multivariées prenant en compte plusieurs facteurs pronostiques.

Par ailleurs, dans la plupart des études, l'âge est découpé en classes plutôt qu'introduit comme une variable continue. L'analyse de l'âge sous forme de catégories semble induire une perte d'informations considérable. De nombreux outils statistiques ont été développés dans le but d'utiliser l'ensemble des valeurs d'une variable quantitative continue – comme l'âge – pour rendre compte de ses effets sur un taux de mortalité, cet effet pouvant être linéaire, mais aussi non linéaire. Il est dommage que ces outils restent encore souvent sous-utilisés.

La plupart des modèles utilisés en survie relative comme en survie spécifique (modèle de Cox) supposent un effet constant des covariables dans le temps (modèle à taux proportionnel). Il est pourtant connu que certaines variables ont un impact différent selon que l'on se situe tout de suite après le diagnostic ou à distance. Là encore, il existe des alternatives méthodologiques pour s'affranchir de cette hypothèse.

Pour la variable "âge au diagnostic", qui est ici la variable d'intérêt, les quelques études ayant introduit l'âge comme une variable continue retrouvent un effet non-linéaire et/ou non-proportionnel (effet de l'âge dépendant du temps) [25, 26, 31].

L'ensemble de ces éléments nous conduit à proposer une méthode permettant de prendre en compte ces considérations. La suite de ce document rapporte une étude que nous avons menée selon cette méthode.

Le but de l'étude, publiée dans *Breast Cancer Research et Treatment* (32), est d'explorer l'effet propre d'un âge jeune au diagnostic sur la survie relative des cancers du sein, après prise en compte de variables pronostiques majeures – le stade tumoral et le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) – et utilisation d'une méthode statistique adaptée, permettant de prendre en compte la non-linéarité et la non-proportionnalité de l'âge.

Matériel et méthodes

Matériel

Les données ont été fournies par le registre des cancers de l'Isère. Ce registre recueille depuis 1979 tous les cas de cancers du département, dont la population est de l'ordre de 1 million d'habitants. Un dépistage systématique du cancer du sein a été mis en place dans ce département depuis 1990, ce qui a induit une évolution des stades, avec davantage de tumeurs diagnostiquées à un stade précoce.

Après exclusion des sarcomes, des lymphomes et des maladies de Paget, 4791 femmes de plus de 15 ans, diagnostiquées entre le 01/01/1990 et le 31/12/1997, ont été incluses dans l'étude de l'effet de l'âge sur la survie relative. Une recherche active du statut vital a été faite au 1^{er} janvier 2002 par une procédure administrative standardisée dans le cadre d'une précédente étude de survie (31).

Méthodes

Survie relative et taux de mortalité en excès

La survie relative est la méthode habituellement utilisée pour estimer la survie nette avec des données de registres de cancers. On considère que la mortalité observée chez les femmes atteintes de cancer du sein est la somme de la mortalité due au cancer et de la mortalité que l'on observerait dans la population générale.

Le taux instantané de mortalité en excès "due au cancer" (λ_c) est alors calculé à partir de la relation $\lambda_{\text{obs}} = \lambda_{\text{att}} + \lambda_c$ (avec λ_{obs} = taux instantané de mortalité observé dans la cohorte, et λ_{att} = taux instantané de mortalité attendu dans la population générale de même âge, même sexe, même département et même année de décès – fourni par l'Insee). La survie relative $[S(t)]$ est ensuite estimée à partir du taux de mortalité en excès (λ_c), par la relation classique : $S(t) = \exp[-\Lambda(t)]$, où $\Lambda(t)$ est le taux cumulé de mortalité en excès.

Modélisation du taux de mortalité en excès par classe d'âge

Les taux de mortalité en excès λ_c ont d'abord été modélisés en fonction du temps par classe d'âge, pour l'ensemble des femmes et pour chaque grade et chaque stade tumoral. Le détail de la méthode utilisée est décrit par Remontet et al. (33).

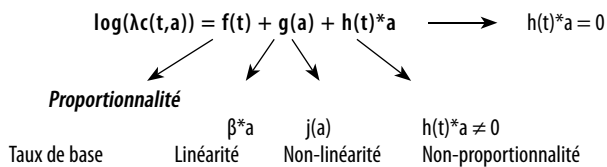
Modélisation du taux de mortalité en excès en fonction de l'âge

Les taux de mortalité en excès λ_c , due au cancer du sein, ont été modélisés selon l'âge au diagnostic et selon le temps écoulé depuis le diagnostic. L'âge au diagnostic a été introduit dans le modèle comme une variable continue, pour pouvoir utiliser toute l'information disponible et ne pas masquer un éventuel effet de l'âge par un découpage peu pertinent.

Pour effectuer cette modélisation, une méthode originale d'estimation de la survie relative mise au point en 2007 par le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon a été utilisée (33). Elle permet entre autres de modéliser simultanément les effets non linéaires et non proportionnels de variables continues dans le cadre de la survie relative. La non-proportionnalité d'une variable reflète le fait que l'effet de cette variable varie avec le temps; elle est explorée par l'introduction dans le modèle d'un terme d'interaction entre la variable étudiée et le temps.

Nous avons choisi de réaliser un modèle pour chaque stade et chaque grade SBR afin d'éviter de formuler des hypothèses sur les relations existantes entre le grade, le stade tumoral et les taux de mortalité en excès (par exemple, hypothèse d'additivité dans un modèle linéaire). Le stade a été issu des données histologiques postopératoires pTNM d'après la classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Une modélisation des taux instantanés de mortalité en excès selon l'âge et le temps a donc été effectuée pour chaque grade et chaque stade tumoral. Pour chacun d'eux, un modèle a été sélectionné parmi plusieurs fonctions par un test statistique approprié: le critère d'Akaike. Le **schéma ci-dessous** illustre les différentes options offertes par ces fonctions, sachant que l'effet de l'âge était également testé.



t = temps écoulé depuis le diagnostic; a = âge au diagnostic; $f(t)$ = spline cubique à 1 nœud à 1 an de suivi; $j(a)$ = spline cubique à 1 nœud à l'âge moyen; $h(t)$ = spline cubique à 1 nœud à 1 an de suivi.

Une fois le modèle sélectionné, le taux relatif de mortalité (*hazard ratio*) correspondant à l'effet de l'âge a été représenté en fonction de l'âge (l'âge moyen au diagnostic étant la référence) et de différents délais écoulés depuis le diagnostic. Le taux relatif a été calculé grâce à la relation suivante :

$$TR = \log\left(\frac{\lambda_c(t, a_1)}{\lambda_c(t, a_0)}\right) = g(a_1) - g(a_0) + h(t)(a_1 - a_0)$$

avec : a_0 = âge au diagnostic de référence; a_1 = âge au diagnostic étudié.

Résultats

Pour l'ensemble des 4 791 femmes, la survie relative à 5 ans était de 87 % (**tableau II**). Les femmes de moins de 35 ans présentaient la moins bonne survie à 5 ans avec 78 % de survie relative, alors que ce sont les femmes de plus de 75 ans qui avaient la moins bonne survie un an après le diagnostic. Comme attendu, la survie diminuait avec l'augmentation du stade et du grade.

La modélisation des taux de mortalité en excès, tous stades et tous grades confondus, concluait à un effet de l'âge non linéaire et dépendant du temps: un an après le diagnostic, les taux de mortalité en excès étaient plus élevés chez les femmes d'âge mûr ou âgées que chez les femmes jeunes, alors que le phénomène inverse était retrouvé 5 ans après le diagnostic (**figure 1**).

Lorsque la modélisation de l'effet de l'âge était réalisée séparément pour chaque grade et chaque stade, l'effet de l'âge n'était pas significatif pour les tumeurs de grade I et celles de stade III, et ne semblait pas avoir un effet important pour celles de stade II (**figure 2**). Pour les tumeurs de grade II et celles de stade IV, le logarithme du taux relatif augmentait linéairement avec l'âge.

TABLEAU II. Survie relative par groupe d'âge, par grade et par stade (IC₉₅ entre parenthèses).

	Survie à 1 an	Survie à 3 ans	Survie à 5 ans
Toutes	97 (97-98)	92 (91-92)	87 (86-88)
Groupe d'âge			
< 35	95 (93-97)	86 (81-90)	78 (70-85)
35-49	98 (98-98)	94 (93-95)	90 (88-91)
50-64	98 (97-98)	93 (91-94)	88 (86-90)
65-74	96 (95-97)	90 (88-92)	85 (82-87)
≥ 75	93 (91-95)	85 (81-89)	82 (76-86)
Grade			
I	100 (99-100)	99 (97-99)	97 (95-98)
II	99 (98-99)	95 (94-96)	91 (89-93)
III	96 (95-97)	84 (82-86)	78 (75-80)
Inconnu	95 (93-96)	87 (85-89)	82 (79-84)
Stade			
I	100 (100-100)	100 (99-100)	99 (98-99)
II	98 (98-99)	93 (91-94)	86 (84-88)
III	96 (92-98)	68 (61-74)	58 (50-65)
IV	68 (62-73)	39 (33-45)	26 (20-32)
Inconnu	95 (93-96)	87 (84-89)	82 (79-85)

FIGURE 1. Taux relatif de mortalité en fonction de l'âge au diagnostic à différents temps depuis le diagnostic (3 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans) pour l'ensemble des femmes (la référence est l'âge moyen au diagnostic).

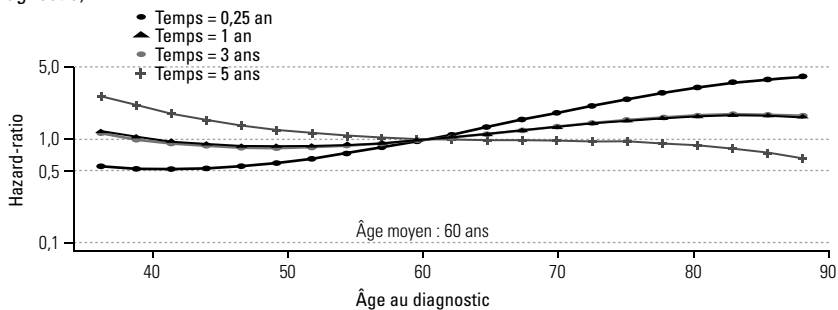
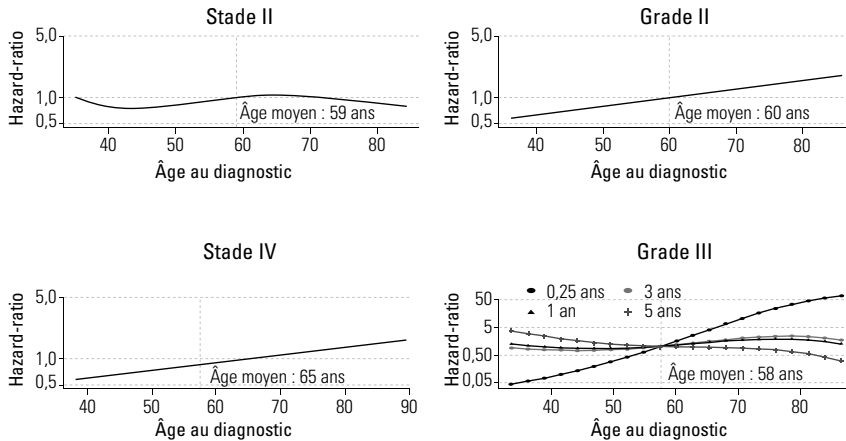


FIGURE 2. Taux relatif de mortalité en fonction de l'âge au diagnostic à différents temps depuis le diagnostic (3 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans) par stade (à gauche) et par grade (à droite) ; la référence est l'âge moyen au diagnostic. (Noter que les échelles en abscisse sont différentes.)

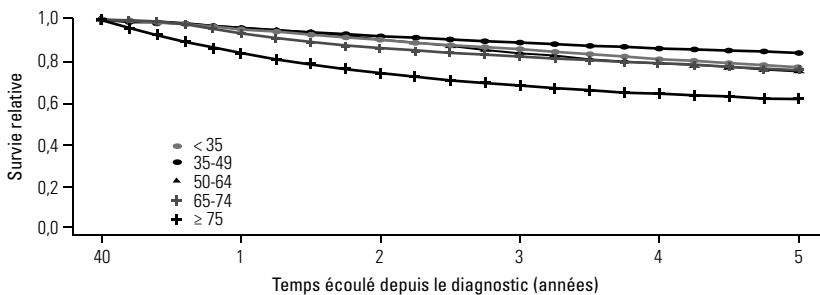


Pour les tumeurs de grade III, l'effet de l'âge était dépendant du temps : les femmes âgées avaient des taux de mortalité en excès plus élevés que les femmes jeunes au cours de la première année suivant le diagnostic, alors que le phénomène inverse était observé 5 ans après le diagnostic.

En raison des faibles taux de décès pour les tumeurs de stade I, l'effet de l'âge n'a pas été exploré pour ces tumeurs ; aucun modèle ne converge.

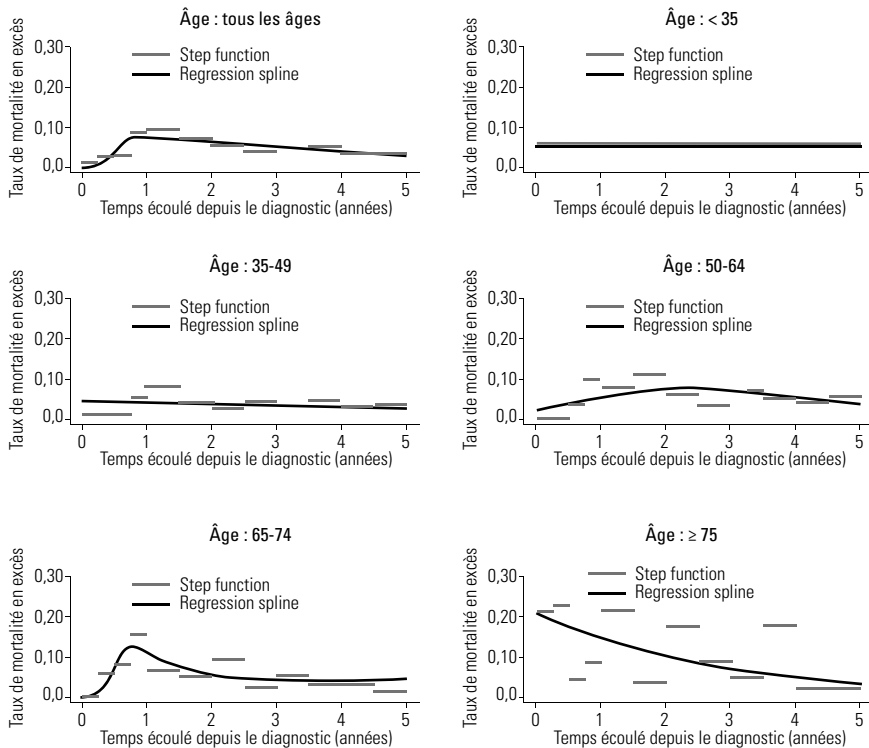
Malgré l'excès de mortalité observé à distance du diagnostic chez les femmes jeunes ayant des tumeurs de grade III, il n'a pas été observé chez ces femmes une moins bonne survie relative à 5 ans (figure 3). L'analyse des taux de mortalité en excès en fonction

FIGURE 3. Survie relative par classe d'âge chez les femmes ayant des tumeurs de grade III.



du temps par classe d'âge explique ce phénomène (*figure 4*). En effet, alors que les femmes de plus de 65 ans présentaient des taux de mortalité en excès élevés pendant les premières années puis décroissants, les femmes de moins de 35 ans présentaient des taux constants au cours du temps. Ainsi, 5 ans après le diagnostic, les taux des femmes jeunes rejoignaient, voire dépassaient ceux des autres classes d'âge.

FIGURE 4. Évolution du taux de mortalité en excès en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic, par classe d'âge chez les femmes ayant des tumeurs de grade III.



Les femmes les plus jeunes (moins de 35 ans) présentent donc une évolution dans le temps particulière de leur taux de mortalité en excès, mais le taux cumulé à 5 ans n'apparaît pas supérieur à celui des femmes plus âgées ; par conséquent, la survie à 5 ans n'est pas inférieure.

Un suivi à plus long terme serait nécessaire pour savoir si les taux de mortalité en excès restent élevés au-delà de 5 ans chez les femmes jeunes, ce qui impacterait la survie relative à plus long terme.

Conclusion de l'étude

Après prise en compte du stade et du grade tumoral, l'âge jeune au diagnostic n'apparaît plus comme un facteur de mauvais pronostic dans la majorité des situations examinées. Pour les femmes ayant une tumeur de grade III, cependant, nous avons trouvé un effet de l'âge non linéaire et dépendant du temps : en effet, si les taux de mortalité en excès apparaissent inférieurs à ceux des femmes âgées peu après le diagnostic, un phénomène inverse est observé à distance du diagnostic.

Cette inversion dans le temps du profil de mortalité des cancers de grade III conduit à des estimations de la survie relative à 5 ans chez les femmes les plus jeunes, finalement non inférieures à celle des femmes d'âge élevé. Cela pourrait devenir le cas si cet excès se prolongeait au-delà de 5 ans, mais le suivi dans le cadre de cette étude ne nous a pas permis d'explorer cette hypothèse.

Discussion

Alors que la littérature ne permettait pas de conclure sur l'existence d'un effet propre de l'âge sur le pronostic de cancer du sein il y a encore peu, les dernières études de grande ampleur sont en faveur d'un effet péjoratif de l'âge jeune dans les cancers de stade précoce. Néanmoins, ces analyses n'utilisent pas les méthodes statistiques les mieux appropriées.

Notre étude emploie une méthode permettant de s'affranchir des hypothèses de linéarité et de non-proportionnalité mais ne retrouve pas d'effet péjoratif de l'âge dans les différents sous-groupes, sauf pour les tumeurs de grade III, à distance du diagnostic. Plusieurs limites peuvent cependant être soulignées. Les effectifs restreints ainsi que le faible taux de décès dans certains sous-groupes ont sûrement limité la puissance statistique ; notamment, il n'a pas été possible de conclure pour les tumeurs de stade I. Peu de registres français recueillent de manière systématique le stade et le grade tumoral des cancers du sein, ce qui limite la taille de ce type d'études en France.

Le suivi a été limité à 5 ans ; il aurait été intéressant d'avoir un suivi plus long, notamment pour savoir si le profil particulier des taux de mortalité en excès observé dans les tumeurs de grade III se poursuit au-delà de 5 ans et s'il entraîne une moins bonne survie.

Nous avons choisi de travailler en sous-groupes (stades, grades) pour ne pas avoir à formuler d'hypothèses sur les relations existantes entre le grade, le stade et les taux de mortalité en excès. Néanmoins, la modélisation des taux de mortalité en excès en fonction de la taille tumorale et du statut ganglionnaire, en prenant ces variables comme des variables continues dans le modèle, pourrait apporter des informations complémentaires.

Malgré ces limites, cette étude montre l'intérêt de l'utilisation de modèles flexibles pour analyser l'effet de l'âge de façon approfondie. Il serait intéressant d'appliquer cette méthode aux prochaines études, qu'elles soient menées en population générale ou en recherche clinique.

Références bibliographiques

- [1] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000;320:474-8.
- [2] Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996;78:1838-43.
- [3] Figueiredo JC, Ennis M, Knight JA et al. Influence of young age at diagnosis and family history of breast or ovarian cancer on breast cancer outcomes in a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:69-80.
- [4] Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003;113:109-13.
- [5] Mallol N, Desandes E, Lesur-Schwander A, Guillemin F. Disease-specific and event-free survival in breast cancer patients: a hospital-based study between 1990 and 2001. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2006;54:313-25.
- [6] Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005;41:1446-52.
- [7] Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003;39:2632-42.
- [8] Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:425-8.
- [9] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8.
- [10] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-34.
- [11] Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 1996;74:1796-1800.
- [12] Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA et al. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or = 40) breast cancer patients: a case-control study. *Am Surg* 2006;72:1189-94; discussion 1194-5.
- [13] Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;35-42.
- [14] Réseau Francim. *Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres de cancers du réseau Francim.* Springer-Verlag France, Paris, 2007.
- [15] Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999: results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45:931-91.
- [16] Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer: histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318-23.
- [17] McCreedy DR, Chapman JA, Hanna WM et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol* 2000;7:416-26.
- [18] Allemani C, Sant M, Berrino F et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2004;91:1263-8.
- [19] Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R et al. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer* 2004;108:761-5.
- [20] Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P et al. Population-based study of breast cancer survival in Côte-d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol* 2008;19:276-83.
- [21] Bonnier P, Romain S, Charpin C et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995;62:138-44.
- [22] Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G et al. Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70:137-43.

- [23] Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer* 2004;90:1138-43.
- [24] Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer? *ANZ J Surg* 2005;75:762-7.
- [25] Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the US. SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:47-54.
- [26] Tai P, Cserni G, van de Steene J et al. Modeling the effect of age in T1-2 breast cancer using the SEER database. *BMC Cancer* 2005;5:130.
- [27] 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* 2009;208:341-7.
- [28] Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009;4:e7695.
- [29] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
- [30] Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
- [31] Bossard N, Velten M, Remontet L et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from the association of the french cancer registries (Francim). *Eur J Cancer* 2007;43:149-60.
- [32] Cluze C, Colonna M, Remontet L et al. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:121-9.
- [33] Remontet L, Bossard N, Belot A, Estève J. An overall strategy based on regression models to estimate relative survival and model the effects of prognostic factors in cancer survival studies. *Stat Med* 2007;26:2214-28.