UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Bibliothèque Universitaire de Limoges
Section Médecine Pharmacie

Année 1992

Thèse n° 143/1

CANCERS DU SEIN SANS ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AXILLAIRE FACTEURS DE PRONOSTIC

Analyse mono et multi-factorielle portant sur 78 cas

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 135508 6

THESE

pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 8 septembre 1992

PAR

Pierre NOUYRIGAT

né le 10 octobre 1961 à Talence (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO — Président
Monsieur le Professeur OLIVIER — Co-Président
Monsieur le Professeur TABASTE — Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX — Juge
Monsieur le Docteur ROULLET — Membre invité

Bibliothèque Universitaire de Limoges
Section Médecine Pharmacie

Ex 3
8.b 2
410131

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1992

CANCERS DU SEIN SANS ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AXILLAIRE FACTEURS DE PRONOSTIC

Analyse mono et multi-factorielle portant sur 78 cas

THESE

pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 8 septembre 1992

PAR

Pierre NOUYRIGAT

né le 10 octobre 1961 à Talence (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO	— Président
Monsieur le Professeur OLIVIER	— Co-Président
Monsieur le Professeur TABASTE	— Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX	— Juge
Monsieur le Docteur ROULLET	— Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

****

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT
* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul ..... Ophtalmologie
ALAIN Luc ..... Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise ..... Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique ..... Histologie, Embryologie
BAUDET Jean ..... Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien ..... Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François ..... Pneumo-phtysiologie
BONNETBLANC Jean-Marie ..... Dermatologie
BORDESSOULE Dominique ..... Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean ..... Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José ..... Clinique de pédiatrie
BRETON Jean-Christian ..... Biochimie
CAIX Michel ..... Anatomie
CATANZANO Gilbert ..... Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert ..... Physiologie
CHRISTIDES Constantin ..... Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre ..... Urologie
CUBERTAFOND Pierre ..... Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionnel ..... Pédiatrie
DENIS François ..... Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard ..... Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert ..... Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre ..... Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel ..... Neurologie
DUMONT Daniel ..... Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul ..... Radiologie
FEISS Pierre ..... Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain ..... Chirurgie digestive

GAROUX Roger ..... Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé ..... Réanimation médicale
GAY Roger ..... Réanimation médicale
GERMOUTY Jean ..... Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal ..... Cardiologie et maladies vasculaires
HUGON Jacques ..... Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel ..... Biochimie
LABROUSSE Claude ..... Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LAUBIE Bernard ..... Endocrinologie et maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie ..... Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude ..... Nephrologie
LIOZON Frédéric ..... Clinique médicale A
LOUBET René ..... Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert ..... Hématologie
MENIER Robert ..... Physiologie
MERLE Louis ..... Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques ..... Neurochirurgie
MOULIES Dominique ..... Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre ..... Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard ..... Anatomie
PECOUT Claude ..... Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine ..... Parasitologie
PILLEGAND Bernard ..... Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude ..... Médecine légale
RAVON Robert ..... Neurologie
RIGAUD Michel ..... Biochimie
ROUSSEAU Jacques ..... Radiologie
SAUTEREAU Denis ..... Hépato-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre ..... Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis ..... Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard ..... Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel ..... Neurologie
VANDROUX Jean-Claude ..... Biophysique
WEINBRECK Pierre ..... Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mon épouse Pascale et à nos filles Amélie et Laure, tout mon amour.

A ma mère et à mon père,

A ma soeur Catherine.

A mes beaux-parents,

A Olivier, Dominique, Camille et Marion.

A Christophe,

A mes grand-mères,

A toute ma famille et belle famille,

Ma profonde affection.

A mes amis,

A mon aîné dans la discipline Jean-François Berdah,

Aux malades

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

Qui nous a confié le sujet de ce travail et fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée, pour la grande richesse de son enseignement,

Pour sa bienveillance à notre égard, qu'il trouve ici le témoignage de toute notre gratitude et notre très profond respect.

A NOTRE CO-PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur OLIVIER

Professeur des universités de Cancérologie-Radiothérapie

Electroradiologiste des hôpitaux

Chef de service

Coordinateur régional du D.E.S. d'oncologie médicale

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la co-présidence de cette thèse, pour la qualité de la formation en cancérologie que vous nous avez assurée dans le service et lors des modules d'enseignements inter-régionaux.

Pour nous avoir permis de recevoir un enseignement très diversifié, veuillez trouver ici toute l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le professeur TABASTE
Professeur des universités de Gynécologie-Obstétrique
Gynécologue-accoucheur des hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger cette thèse, soyez assuré de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le professeur VANDROUX
Professeur des universités de Biophysique
Biologiste des hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MEMBRE INVITE

Monsieur le Docteur Roullet
Praticien hospitalier

En vous remerciant pour votre aide, l'enseignement clinique et les principes de chimiothérapie que vous nous avez apportés.

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

Caroline LAVIGNAC
Praticien hospitalier
Service d'Anatomo-pathologie

Pour son aide et ses conseils lors de la lecture des coupes histologiques, pour la réalisation des microphotographies

Marie-Noëlle CHEBROUX
Service de médecine nucléaire

Pour la réalistion et son aide précieuse dans l'exploitation des dosages radio-immunométriques.

Toute l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie,

Toute l'équipe du laboratoire de médecine nucléaire,

Tout le personnel du département de gestion des dossiers médicaux,

Tout le personnel de la bibliothèque universitaire, Monsieur CHARRAS.

Aux Médecins qui m'ont encadré durant l'internat aux centres hospitaliers de Montpellier, Brive, Marseille et Limoges.

Aux organisateurs des cours intensifs du D.E.S. d'oncologie et du D.E.S.C. de cancérologie,

LES PROFESSEURS

HOERNI (Fondation Bergonié, Bordeaux)

KANTOR (Fondation Bergonié, Bordeaux)

CAUDRY (Hôpital St André, Bordeaux)

CABARROT (Centre Claudius Regaud, Toulouse)

BUGAT (Centre Claudius Regaud, Toulouse)

DALY (Centre Claudius Regaud, Toulouse)

Je les remercie particulièrement.

A mes maîtres de la faculté de Médecine de Montpellier,

A Monsieur le Professeur Claude Humeau

A Monsieur le Professeur Henri Rochefort.

A Monsieur le Professeur Henri PUJOL

Directeur du Centre Paul Lamarque

Président de la Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer

Pour m'avoir accueilli en stage d'internat et d'externat et avoir fortement contribué à mon orientation vers la cancérologie, avec mon profond respect.

A Monsieur le Docteur ROSSI

Onco-hématologue au centre Val D'Aurelle.

pour son aide constante, pour m'avoir inculqué les concepts actuels de l'oncologie, toute ma reconnaissance.

Au Professeur MARANINCHI

Directeur du centre Paoli-Calmettes

Onco-hématologue

Pour l'accueil qu'il ma réservé dans le cadre de son équipe dynamique, pour les perspectives d'avenir qu'il nous ouvre en thérapeutique oncologique, qu'il trouve ici le témoignage de mon admiration et de toute ma gratitude.

PLAN

I INTRODUCTION

II PATIENTS ET METHODES

A - patients

1 - critères d'inclusion
2 - critères d'exclusion
3 - caractéristiques des 78 patientes étudiées
3 - 1 - caractères de répartition quantitatifs
3 - 2 - caractères de répartition qualitatifs

B - méthodes

1 - recueil des données cliniques et anatomopathologiques
2 - traitements
2 - 1 - chirurgie
2 - 2 - radiothérapie
2 - 3 - hormonothérapie
3 - analyses immunohistochimiques
4 - dosages radio-immunométriques
5 - analyse statistique

III RESULTATS

A - Résultats de l'analyse monofactorielle

1 - âge
2 - taille tumorale
3 - type histologique
4 - grade histo-pronostique
5 - immuno-histochimie
5 - 1 - taux de positifs et répartition selon les histologies
5 - 2 - caractères topographiques et cytologiques de l'immunomarquage
5 - 2 - 1 topographie
5 - 2 - 2 histologie
5 - 3 incidence pronostique
6 - dosages radio-immunométriques
6 - 1 récepteurs estrogéniques
6 - 2 récepteurs progestéroniques
6 - 3 cathepsine D
6 - 3 protéine pS2
7 - le type de chirurgie
8 - la radiothérapie post-opératoire
9 - l'hormonothérapie adjuvante

B - Corrélation des covariables
1 - l'âge
2 - taille tumorale
3 - le grade
4 - type histologique
5 - récepteurs estrogéniques
6 - écepteurs progestéroniques
C - Résultats de l'analyse multi-factorielle

IV DISCUSSION
A - Discussion de la méthodologie
B - Discussion des résultats observés
C - Les autres facteurs pronostic
D - les implications thérapeutiques
1 - rationnel des traitements adjuvants
2 - les risques à long terme
3 - le bénéfice attendu
4 - les essais adjuvants chez les patientes N- à haut risque
5 - le futur

V CONCLUSION

VI REFERENCES

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

Les résultats préliminaires de cette étude ont été présentés au congrès

"HORMONE AND BREAST CANCER

FROM BIOLOGY TO THE CLINIC"

les 29 et 30 août 1992

(comité scientifique : M. Lippman, W.-L. McGuire, USA †

M. Namer, H. Rochefort, France).

L'abstract sera publié dans le périodique "Breast Cancer Research and Treatment"

To the young clinical oncologist, breast cancer today appear as a vast and complex discipline involving almost all the techniques and knowledge of biology, epidemiology, and therapeutics.

Gianni Bonadonna (12).

Au jeune oncologue, le cancer du sein apparaît comme une discipline vaste et complexe, impliquant la plupart des techniques et la connaissance de la biologie, l'épidémiologie et la thérapeutique.

I - INTRODUCTION

Le cancer du sein représente un problème de santé publique majeur.

L'incidence standardisée à la population mondiale est en France de 37, 7/105 (93) et, dans la région Limousin 32, 4/105 (37). Cette affection constitue la première cause de décès chez la femme avec une mortalité totale de 9600 sur le territoire national (93) avec un rapport mortalité/morbidité en Limousin de 0, 44 (37) et donc un taux de curabilité qui n'est pas satisfaisant.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein non inflammatoire, non métastatique, reçoivent classiquement comme première phase thérapeutique un traitement chirurgical. Que cette chirurgie soit conservatrice du sein ou non, le curage axillaire associé reste d'une importance primordiale. Le statut ganglionnaire est généralement accepté comme étant le facteur prédictif de la récidive le plus puissant (57), il permet après étude histologique de classer en deux groupes les patientes, avec des implications thérapeutiques différentes.

Le premier groupe est constitué par les patientes chez qui l'on découvre un ou plusieurs ganglions axillaires envahis (N+) par la tumeur mammaire, ont un pronostic défavorable (24). Ces patientes N+ reçoivent généralement un traitement complémentaire à visée adjuvante par chimiothérapie ou hormonothérapie cela afin de diminuer le risque de récidive, par l'élimination d'éventuelles micrométastases d'une maladie déjà considérée comme étant disséminée (11).

Le deuxième groupe qui fait l'objet de cette étude, est constitué par les patientes dont les ganglions axillaires sont indemnes (N-).

Les cancers N- classiquement de bon pronostic, ne recevaient jusqu'à présent, aucune thérapeutique adjuvante, cependant 20 à 30% des patientes vont développer des métastases et décèder de leur cancer (57, 80, 138).

Ces chiffres posent la question extrêmement débattue de savoir si il faut administrer un traitement adjuvant aux patientes N-; cette attitude suggérée par le rapport très provocateur du National Cancer Institute en 1988 aux oncologues des Etats-Unis (137), a été vivement contestée. L'on s'accorde maintenant à ne pas imposer un traitement inutile à 70% des patientes N- qui étaient guéries après le traitement locorégional. D'où l'effort de toutes les équipes de recherche afin d'individualiser le ou les facteurs pronostic capables de prévoir parmi les patientes N-, la sous-population à haute probabilité de récidive qui pourrait alors bénéficier d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie.

L'enjeu de ces recherches est considérable car dans le futur plus de la moitié des cancers diagnostiqués seront N-, grâce à l'impact des campagnes de dépistage et à la diffusion de l'information médicale.

Les facteurs de pronostic "classiques" tels que la taille tumorale (24), les caractéristiques histologiques de différenciation tumorale (10), le statut des récepteurs hormonaux (55) gardent une valeur solidement démontrée, indiscutable.

Les principaux axes de recherche sont nombreux pour mettre en évidence de nouveaux facteurs pronostic de seconde génération.

Kent Osborne les classe selon les mécanismes dont ils sont le reflet (146) :

La différenciation tumorale :	sous type histologique
	grade nucléaire
	récepteurs hormonaux
	l'aploidie
Le potentiel métastatique :	statut ganglionnaire
	invasion vasculaire et lymphatique péritumorale
	angiogénèse tumorale
	cathepsine D
	récepteur à la laminine
	NM23
	micrométastases ganglionnaires et médullaires osseuses
	activateur du plasminogène
L'agressivité tumorale :	taille tumorale
	EGFR, IGFR, récepteur à la somatostatine
	HER-2/neu
	gène suppresseur de la p53
Les marqueurs de la prolifération cellulaire :	mitoses
	index d'incorporation de la thymidine
	phaseS
	immunomarquage Ki67
Autres :	protéines de stress
	pS2

Malheureusement la signification de ces éléments est loin d'être univoque.

Cette liste n'est pas exhaustive, on assiste à une croissance "exponentielle" de nouveaux facteurs potentiellement pronostiques, faisant appel à des techniques plus ou moins sophistiquées, imposant d'avoir à disposition une certaine quantité de matériel tumoral (parfois à l'état frais) ce qui n'est pas toujours possible pour des tumeurs N-, le plus souvent de petite taille. Tout cela limite l'étude simultanée de plusieurs facteurs.

Actuellement selon la majorité des éditorialistes en oncologie aucun de ces facteurs n'est entièrement satisfaisant (92).

De même la combinaison de facteurs permettant d'identifier les sous groupes de patientes qui sont vraiment candidates à la chimiothérapie, à l'hormonothérapie ou aux deux modalités, n'est pas encore bien définie (11, 146).

Devant ce problème, la communauté scientifique conseille vivement d'entrer les patientes dans des études (211) et, de pratiquer sur des groupes homogènes des analyses multivariées afin d'éliminer la redondance inter-facteur (206, 145), permettant alors une approche moins empirique de la stratégie thérapeutique des patientes N- (126).

Les paramètres choisis devraient répondre à certains critères de fiabilité.

M. Héry propose donc une définition du facteur pronostic :

> 1- ayant une valeur prédictive significative et indépendante, validée par des travaux cliniques.
>
> 2- de détermination facile, reproductible, largement accessible à un contrôle de qualité
>
> 3- doit être facilement interprétable par le clinicien et avoir une implication thérapeutique (85).

Le test idéal pour identifier la fraction des patientes qui risque de récidiver parmi une population N- serait celui comportant 30% de vrais positifs et 70% de vrais négatifs (88).

Ce préambule constitue le rationnel de notre étude, unicentrique et rétrospective, qui prend en compte la recherche de micrométastases axillaires, le dosage de la cathepsine D et de la protéine pS2, en regard des facteurs de première génération et des récepteurs hormonaux, dans une analyse mono et multi-factorielle chez 78 patientes N- consécutives, avec des critères d'exclusion sévères permettant d'augmenter l'homogénéité de la population.

II - PATIENTS ET METHODES

A - PATIENTS

La structure de l'étude est schématisée dans le tableau n° 1

1 - CRITERES D'INCLUSION

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique.

Les patientes ont été identifiées à partir du fichier informatisé du laboratoire central d'anatomopathologie du C.H.U. Dupuytren de la région Limousin. Dans la période de sélection d'avril 1988 à septembre 1990, 252 malades présentant une tumeur maligne du sein (selon les critères de l'O.M.S.) ont été enregistrées de façon consécutive, les 105 patientes pour qui l'examen histologique standard du curage des ganglions axillaires s'est avéré négatif ont été retenues pour cette étude.

2 - CRITERES D'EXCLUSION

9 patientes ont été exclues : une patiente présentait des métastases synchrones, une patiente était atteinte d'un deuxième cancer, 6 patientes avaient des tumeurs in situ, une patiente avait une tumeur phyllode.

18 patientes ont été perdues de vue.

78 patientes ont été étudiées.

3 - CARACTERISTIQUES DES 78 PATIENTES ETUDIEES

Les données recueillies pour chaque patiente figurent dans l'annexe 1.

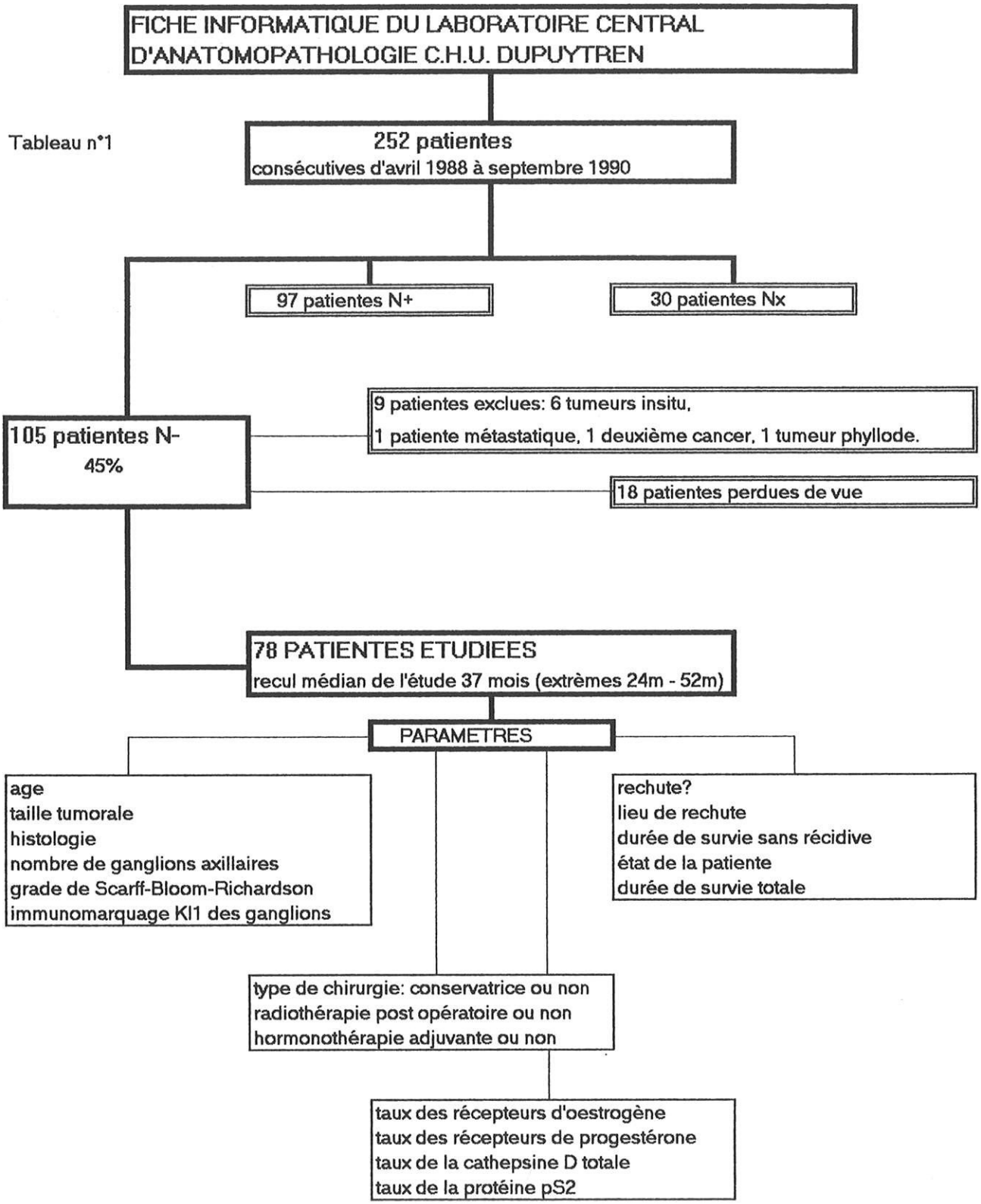

FICHE INFORMATIQUE DU LABORATOIRE CENTRAL D'ANATOMOPATHOLOGIE C.H.U. DUPUYTREN
252 patientes
consécutives d'avril 1988 à septembre 1990
97 patientes N+
30 patientes Nx
105 patientes N-
45%
9 patientes exclues: 6 tumeurs insitu,
1 patiente métastatique, 1 deuxième cancer, 1 tumeur phyllode.
18 patientes perdues de vue
78 PATIENTES ETUDIEES
recul médian de l'étude 37 mois (extrèmes 24m - 52m)
PARAMETRES
age
taille tumorale
histologie
nombre de ganglions axillaires
grade de Scarff-Bloom-Richardson
immunomarquage KI1 des ganglions
rechute?
lieu de rechute
durée de survie sans récidive
état de la patiente
durée de survie totale
type de chirurgie: conservatrice ou non
radiothérapie post opératoire ou non
hormonothérapie adjuvante ou non
taux des récepteurs d'oestrogène
taux des récepteurs de progestérone
taux de la cathepsine D totale
taux de la protéine pS2

Tableau n°1

3 - 1 Paramètres de répartition quantitatifs

âge médian: ans (extrêmes)	58,5	(36-82)
taille tumorale moyenne: cm	2,29	(0,5-12)
nombre moyen de ganglions axillaires prélevés:	10	(2-21)
taux moyen des récepteurs estrogéniques: fMol/mg	163	(0-895)
taux moyen des récepteurs progestéroniques: fMol/mg	141	(0-1000)
taux moyen de cathepsine D: pMol/mg	65	(5-422)
taux moyen de protéine pS2: ng/mg	34	(0-727)
suivi médian: mois	37	(24-52)
durée de survie sans récidive: mois	33	(8-50)
durée de survie globale: mois	35	(14-52)

3 -2 Paramètres de répartition qualitatifs

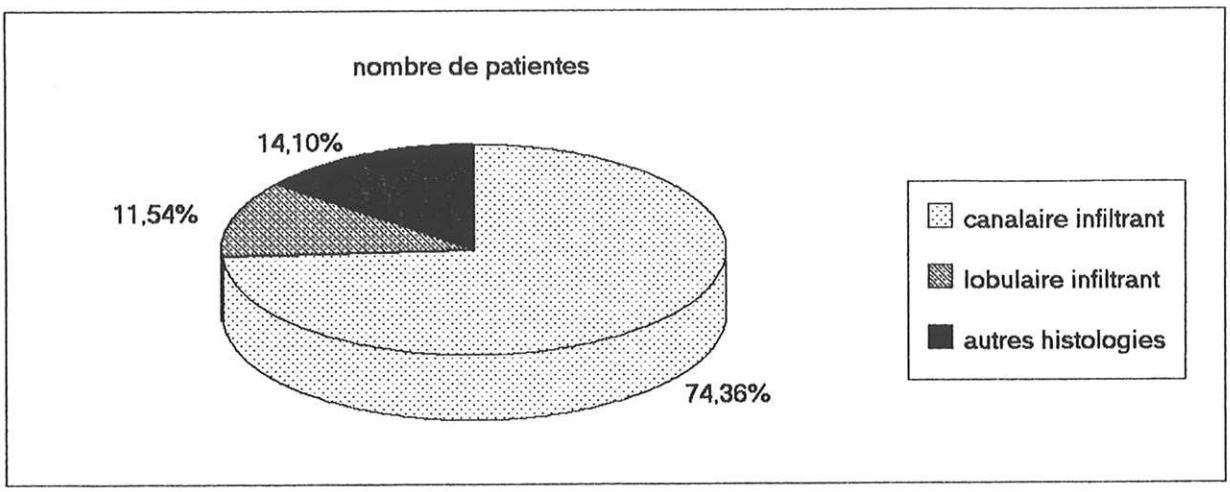
Histologie: (le détail des différents types est présenté dans le tableau 2)

			nb	%
Canalaire infiltrant:			58	(74, 3)
Lobulaire infiltrant:			9	(11, 5)
Autre histologie:			11	(14)
Grade (gd) histopronostique			13	(22, 8)
de Scarff-Bloom- Richardson:	gd1			
(voir tableau 3)	gd2		40	(70, 2)
	gd3		4	(7)
Immunomarquage anticytokératine KI1:		positifs	19	(27)
		négatifs	52	(73)
Traitements (voir tableau 4) :				
chirurgie	mastectomie et curage axillaire		50	(64)
	traitement conservateur et curage axillaire		28	(36)
Radiothérapie post-opératoire		oui	39	(50)
		non	39	(50)
Hormonothérapie adjuvante		oui	28	(36)
		non	50	(64)
Rechute:			13	(16, 7)
Lieu de rechute:		loco-régionale	6	
		métastases	7	
Décès en rechute:			7	

REPARTITION HISTOLOGIQUE

histologie	nombre de patientes
canalaire infiltrant	58
lobulaire infiltrant	9
autres histologies	11

Tableau n°2



Autres histologies:	comedocarcinome=4
	colloide=3
	medullaire=2
	adenocarcinome tubuleux=1
	anaplasique=1

GRADE HISTOPRONOSTIQUE

Grade	nombre de patientes
grade 1	13
grade 2	40
grade 3	4

Tableau n°3

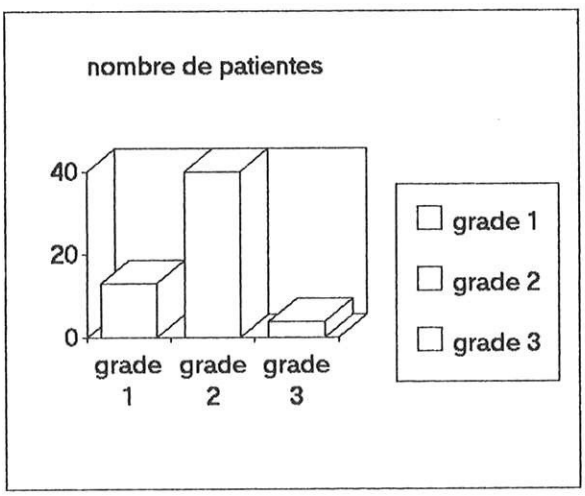
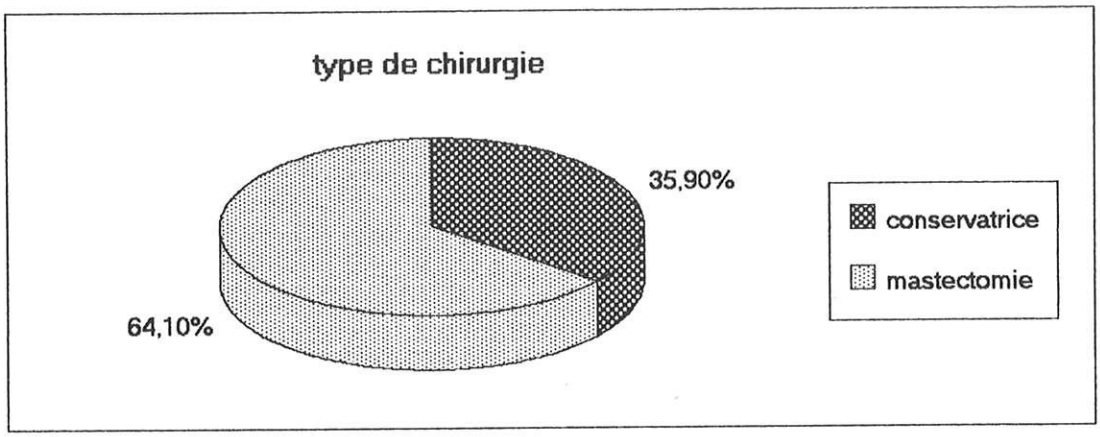


Tableau n°4

TRAITEMENT CHIRURGICAL

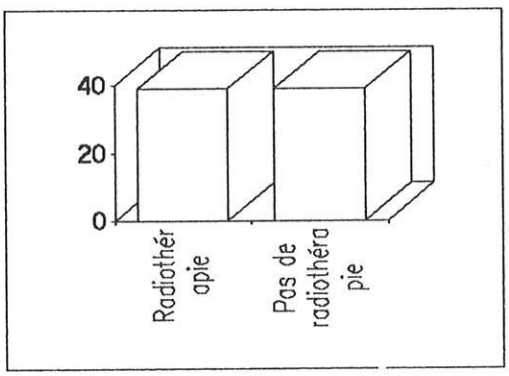
chirurgie	nombre
conservatrice	28
mastectomie	50

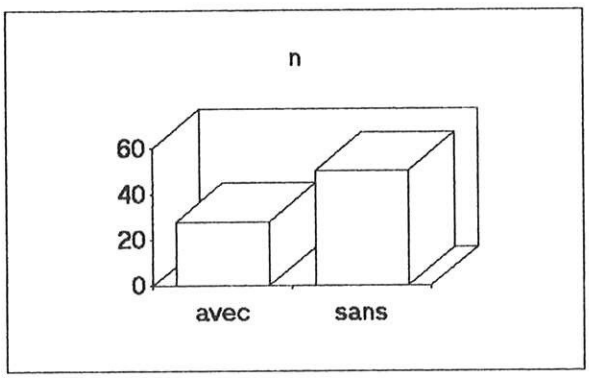


TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

Radiothérapie	39
Pas de radiothérapie	39

Hormonothérapie		n
avec		28
sans		50





B - METHODES

1 - RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les données cliniques proviennent des observations cliniques, pratiquées dans les services de Carcinologie-Radiothérapie et de Gynécologie du C.H.U.

Les patientes sont considérées en rechute lorsque l'on possède une documentation permettant de l'affirmer (biopsies pour les récidives locales, examens d'imageries avec évolutivité pour les récidives générales). Sont considérées rechutes loco-régionales dans cette étude: les rechutes survenant sur la paroi thoracique, sur ou à proximité (0 à 4 cm) de la cicatrice de mastectomie, dans le tissu mammaire restant après chirurgie conservatrice et, dans la région axillaire ipsilatérale.

Sont considérées rechutes générales l'apparition de métastases: M1 selon les critères de la classification TNM de l'U.I.C.C. (Springer- Verlag 1989).

La survie sans récidive est déterminée à partir de la date du diagnostic histologique jusqu'à la rechute locale ou régionale ou jusqu'à la date de la dernière évaluation si la patiente est indemne.

La survie globale est mesurée en mois à partir de la date du diagnostic histologique jusqu'à la date du décès ou jusqu'à la date de la dernière évaluation.

Le détail sur le statut ganglionnaire, le nombre des ganglions axillaires prélevés, la taille tumorale mesurée au diamètre maximal sur la pièce opératoire non fixée, le type et le grade histologique sont enregistrés à partir du compte rendu anatomo-pathologique initial, le grade histopronostic est évalué selon la méthode de Scarff Bloom et Richardson (10, 180).

La surveillance des patientes après la fin du traitement est trimestrielle durant 1 an, puis semestrielle.

2 - TRAITEMENTS

Aucune patiente n'a reçu de la chimiothérapie.

2-1 Chirurgie

2-1-1 Chirurgie non conservatrice

Pratiquée selon l'intervention de Patey ou mastectomie radicale modifiée (116) avec conservation du muscle grand pectoral.

2-1-2 Chirurgie conservatrice

A été pratiquée quand le rapport volume du sein / volume de la tumeur permettait une exérèse satisfaisante sur le plan carcinologique et, esthétique (les tumeurs avaient toutes un diamètre inférieur ou égal à 3 cm).

Cette chirurgie partielle par tumorectomie ou quandrantectomie selon les techniques usuelles (20, 45, 201) a été complétée par une radiothérapie locale (cf infra).

2-1-3 Curage axillaire

A toujours été pratiqué quelque soit la chirurgie, l'évidement est réalisé jusqu'au dessous de la veine axillaire.

2-2 Radiothérapie

Pratiquée au moyen des photons du Cobalt 60 en étalement et fractionnement classique, 45 Gy dans le volume mammaire par deux champs opposés, avec 15 Gy en complément de dose sur le lit tumoral.

Les aires ganglionnaires n'étaient pas irradiées, à l'exception de l'aisselle pour quelques patientes lorsque, le curage axillaire était jugé insuffisant.

2-3 Hormonothérapie adjuvante

A été délivrée pendant 24 à 36 mois, selon les patientes, avec du tamoxifène par voie orale à la dose quotidienne de 20 à 30 mg.

3 - ANALYSES IMMUNOHISTOCHIMIQUES

Les immunomarquages de 687 ganglions axillaires ont été réalisés au moyen de l'anticorps monoclonal anticytokératine clone KL1 (IMMUNOTECH - MARSEILLE) qui réagit avec les polypeptides kératiniques acides de poids moléculaire 56000 Dalton, sur les sections tissulaires: avec les couches supra basales, le cytoplasme des kératinocytes, les cellules épithéliales (202), les cellules épithéliales malignes (72).

Tampon utilisé: albumine bovine sérique à 1mg/ml dans du P. S. B (phosphate buffered saline).

Le deuxième anticorps de lapin, anti-immunoglobuline de souris est fourni par DAKO (DAKOPATTS - VERSAILLES). Les peroxidases ont été révélées en technique P. A. P. (peroxidase-antiperoxidase) (122), ou en A. P. A. A. P. (Alkaline phosphatase monoclonal anti-alkaline phosphatase) (38).

4 - DOSAGES RADIO-IMMUNOMETRIQUES

4-1 Récepteurs hormonaux

Les dosages radio-immunométriques ont été effectués sur des dilutions de cytosols préparés à partir des broyats de tumeurs conservées dans l'azote liquide. Les taux des récepteurs estrogéniques et progestéroniques ont été déterminés avec la méthode charbon-dextran, selon les recommandations de l'EORTC (49, 128).

4-2 Cathepsine D

Le dosage de la cathepsine D, effectué au moyen du kit ELSA-cath-D (CIS Bio international, Gif sur Yvette, France) selon la technique "sandwich" sur phase solide, elle utilise deux anticorps monoclonaux dirigés contre des sites antigéniques éloignés l'un de l'autre sur la molécule de cathepsine D totale (34000kd, 52000kd, 48000kd) (70, 124, 172).

Un anticorps est fixé sur la phase solide ELSA, le second est marqué à l'iode radioactif 125. L'excès de traceur est éliminé par lavage et, la mesure de la radioactivité qui reste liée à la phase solide est proportionnelle à la quantité de cathepsine présente (69).

4-3 Protéine pS2

Le dosage est pratiqué avec le kit ELSA-PS2 (CIS Bio international, Gif sur Yvette, France) également par méthode radio-immunométrique à deux sites sur phase solide (152, 154).

5 - ANALYSE STATISTIQUE

Tous les paramètres de l'étude ont été saisis dans une base de données informatique, gérée par le logiciel de statistiques médicales du centre anti-cancer Jean Perrin (Clermont-Ferrand) : JPSI version 3. 1.

Les moyennes ont été comparées par le test du Xhi 2.

Les courbes actuarielles de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier (100), leur comparaison a été effectué par le test de Mantel-Haenzel ou par le test du Log-Rank (117) quand leur nombre était supérieur à deux.

La recherche des valeurs seuils optimisant les différences de moyennes a été réalisée avec le test de Wilcoxon.

La corrélation des variables est exprimée par le coefficient de Spearman.

L'analyse multi-factorielle sur les variables a été effectuée selon le modèle de Cox (40).

III - RESULTATS

La durée médiane du suivi des patientes a été de 37 mois (extrêmes 24-52 mois).

A la dernière évaluation 13 patientes ont rechuté (16, 7%) : 6 en récidive locorégionale, 7 métastatiques.

70 patientes sont en vie (89, 7%). 7 patientes sont décédées de la maladie après avoir contracté une rechute.

Les taux actuariels de survie sans récidive et de survie globale de la population à 50 mois sont respectivement 79% et 87% (Fig n°1 et Fig n° 2)

A - RESULTATS DE L'ANALYSE MONOFACTORIELLE

1 - AGE:

L'âge est corrélé à la survie sans récidive. 83% des patientes âgées de plus de 40 ans sont indemnes de récidive, contre 50% des patientes d'âge inférieur à 40 ans (p=0, 03) (Fig n°4).

A la valeur seuil de 50 ans, une tendance identique est observée sans atteindre la significativité statistique.

2-TAILLE TUMORALE:

On observe pour les tumeurs de taille supérieure à 2cm, ou 3cm de diamètre un taux de survie sans récidive plus faible mais de façon non significative.

3-TYPE HISTOLOGIQUE:

Les courbes de survie sans récidive de patientes atteintes de carcinomes canalaires infiltrants, comparées (test du Log rank) à celles des lobulaires infiltrants ou, aux autres histologies ne diffèrent pas significativement.

4 - GRADE HISTOPRONOSTIQUE

DE SCARFF-BLOOM-RICHARDSON:

La survie sans récidive des patientes de grade 1 et grade 2 sont superposables.

La moitié des patientes de grade 3 a rechuté à 14 mois, l'effectif de ce sous groupe dans l'étude est cependant trop faible, pour permettre une conclusion sur le plan statistique.(Fig n°4).

Fig. 1 : COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE
(méthode Kaplan-Meier)

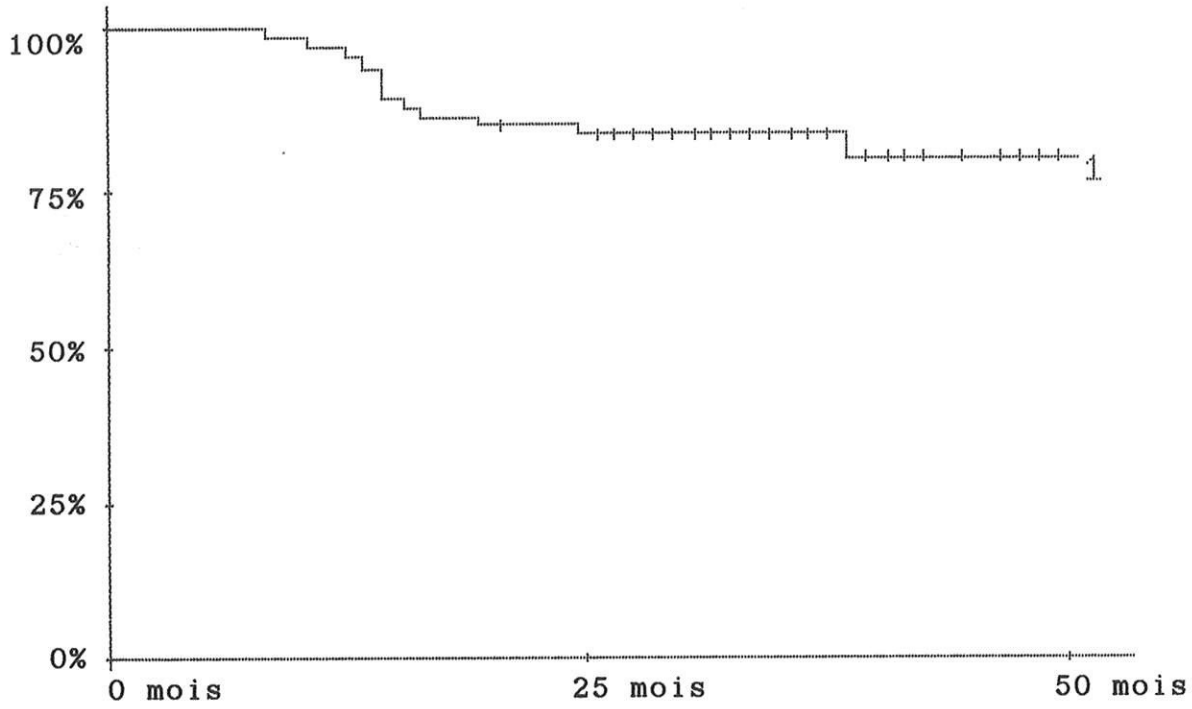


Fig. 2 : COURBE DE SURVIE GLOBALE
(méthode Kaplan-Meier)

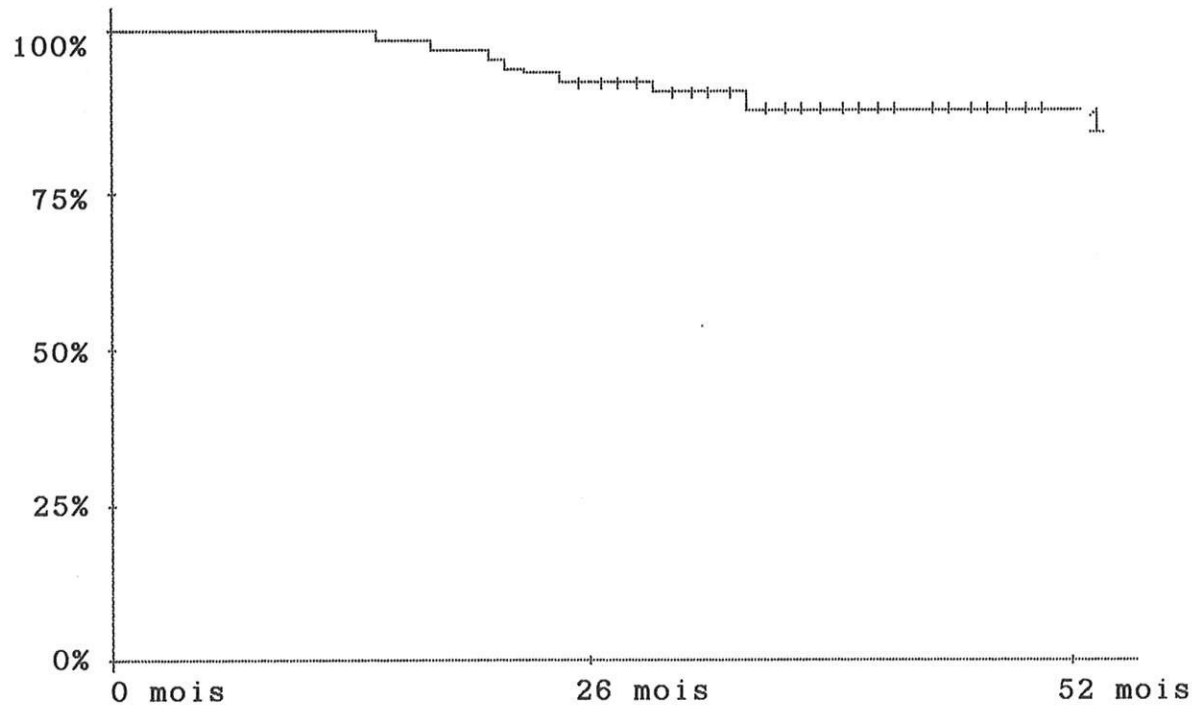
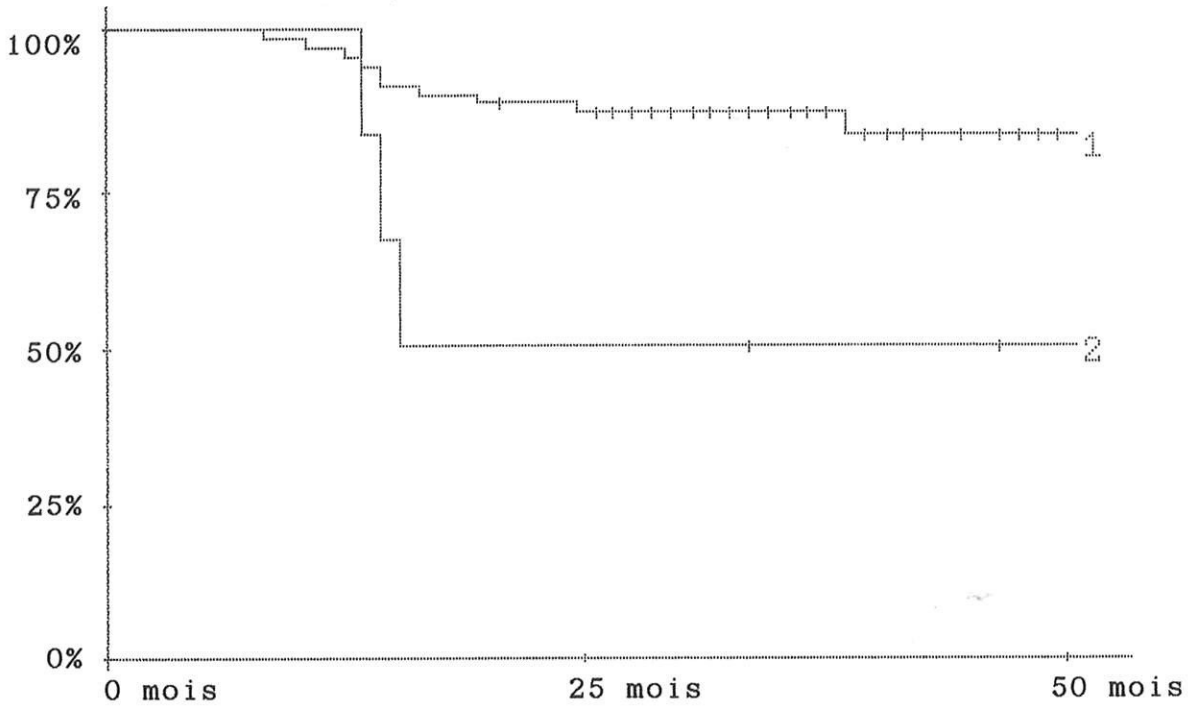
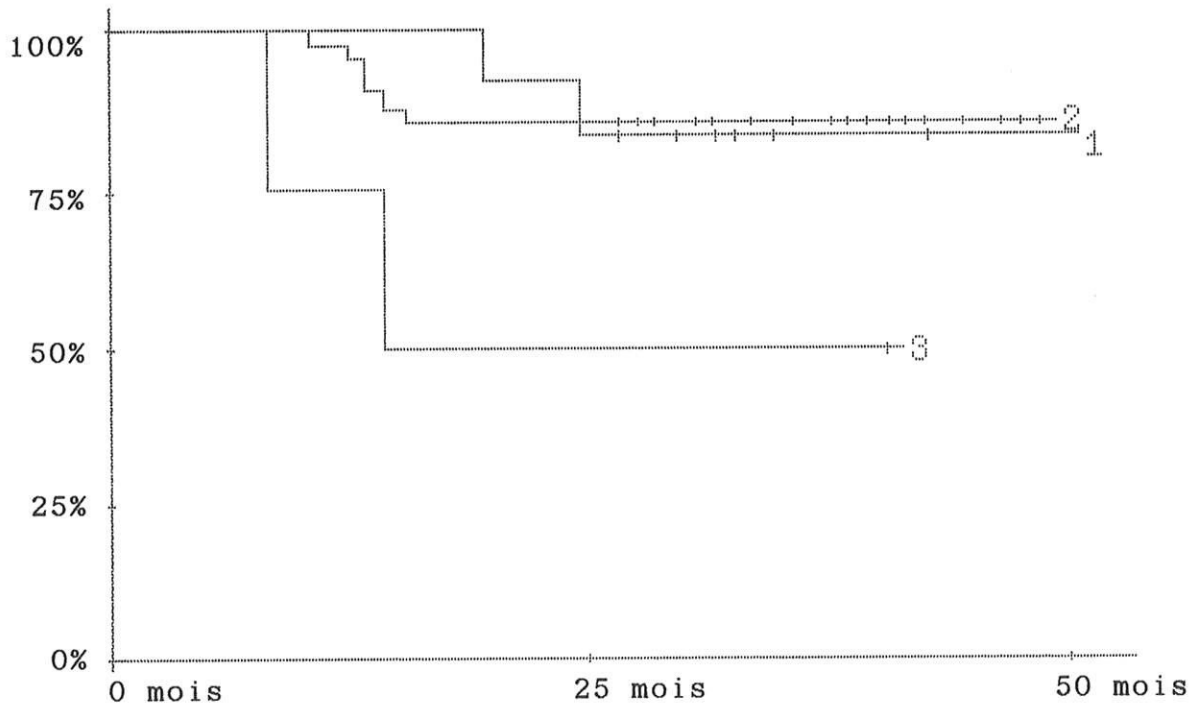


Fig. 3: COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE
(méthode Kaplan-Meier)



— Courbe n° 1: âge ⩾ 40 ans
— Courbe n° 2: âge < 40 ans
Les courbes diffèrent significativement ($p < 0,03$), test de MANTEL-HAENSZEL

Fig. 4: COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE
(méthode Kaplan-Meier)



Courbe n° 1: patientes ayant une tumeur de grade 1
Courbe n° 2: patientes ayant une tumeur de grade 2
Courbe n° 3: patientes ayant une tumeur de grade 3
Les courbes ne diffèrent pas significativement (test du LOG-RANK)

5 - RECHERCHE DES MICROMETASTASES AXILLAIRES

PAR IMMUNOHISTOCHIMIE :

687 ganglions axillaires ont fait l'objet d'un immunomarquage par l'anticytokératine KI1.

5-1 Taux de positifs et répartition selon les histologies

- 27% des patientes N- (19) ont un immunomarquage positif.
- 11 sont des carcinomes canalaires infiltrants (CCI) soit 19% des CCI.
- 3 sont des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) soit 30% des CLI.
- 3 correspondent à d'autres histologies (comédocarcinome, colloide, anaplasique).
- 15 patientes ont un immunomarquage positif sur un seul ganglion du curage axillaire. 4 patientes ont une positivité sur deux ganglions.

5-2 Caractères topographiques et cytologiques de l'immunomarquage:

5-2-1 Topographie

Les cellules marquées, en amas ou en "file indienne" sont situées en position périphérique du ganglion, sous capsulaire ou intralymphatique dans 12 cas (photo n°1 et 2). Les cellules positives sont parfois isolées dans la zone médullaire du ganglion dans 7 cas (photo n°3).

Il n'a pas été retrouvé de type histologique particulier lié à l'un ou l'autre de ces deux aspects.

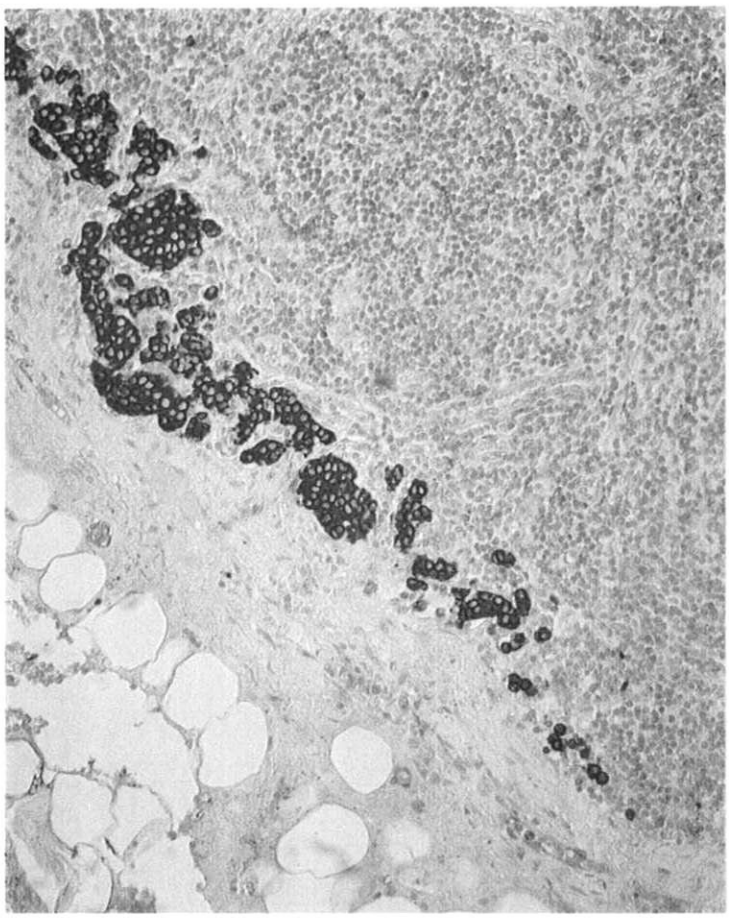


Photo n° 1

— Grossissement initial
× 16
micrométastase
sous capsulaire

— Immunomarquage KI1
technique A.P.A.A.P.

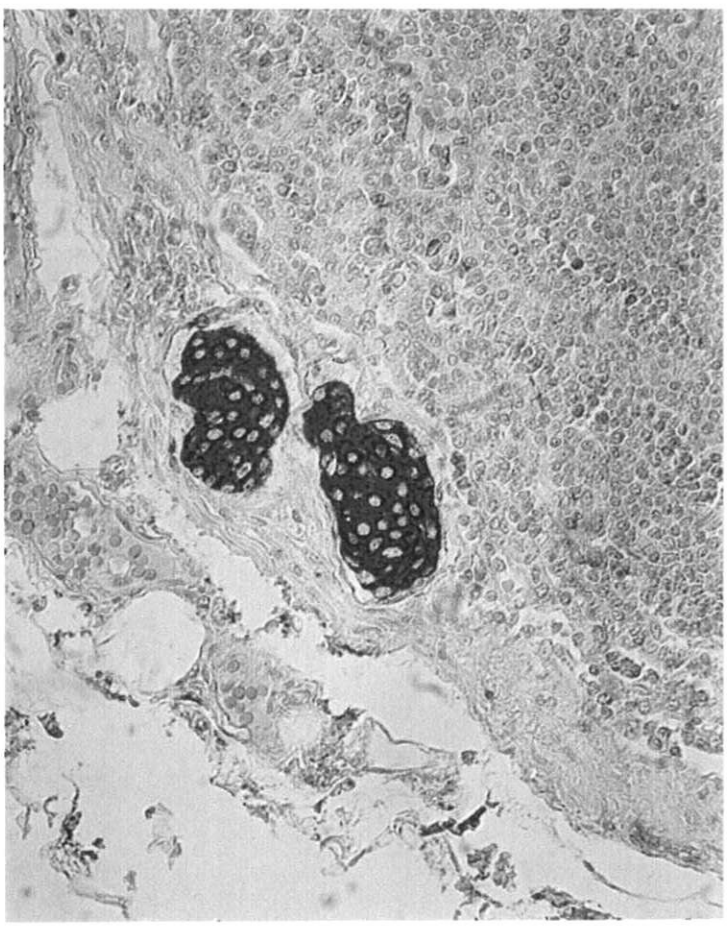


Photo n° 2

— Grossissement
initial
× 40

Photo n° 3

Micrométastase dans la zone médullaire d'un carcinome lobulaire. Grossissement initial × 40

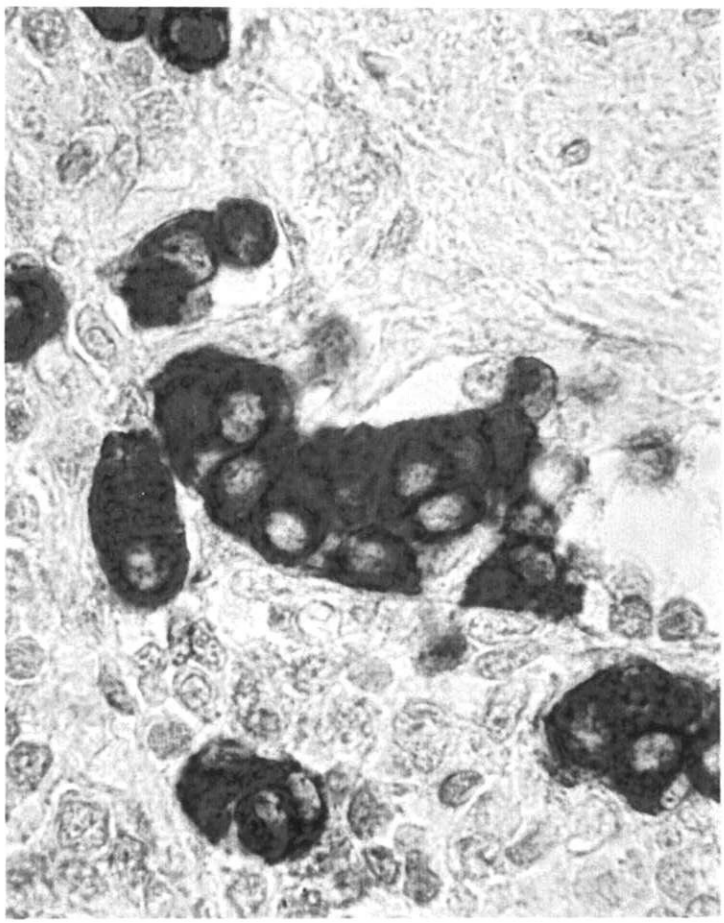


Photo n° 4

Immunomarquage KI1 cytoplasmique. Grossissement initial × 100 (immersion)

5-2-2 Cytologie

Le marquage est cytoplasmique très net, le noyau cellulaire reste clair, permettant d'identifier les caractéristiques nucléaires de malignité (photo n°4).

5-3 Incidence pronostique

Le sous groupe où ont été identifiés des micrométastases dans les ganglions axillaires par immunohistochimie, présente une survie sans récidive non statistiquement différente de celle du groupe sans micrométastase identifiable.

6 - DOSAGES RADIOIMMUNOMETRIQUES

Les répartitions des patientes suivants les résultats des dosages des récepteurs hormonaux et de la protéine pS2, en valeurs discontinues (positives ou négatives) sont représentées dans les tableaux n°4, 5, et 6.

6-1 Récepteurs estrogéniques (RE)

Le taux moyen des RE est de 163 fMol/mg de protéines cytosolique (extrêmes 0-895).

Le taux des RE n'influence pas la survie sans récidive de façon statistiquement significative en variable continue ou, discontinue à la valeur seuil de 10 fMol/mg.

On constate cependant une moyenne des taux de RE significativement plus basse chez les patientes ayant rechuté (test du Xhi2, $p<0,02$).

DOSAGE DES RECEPTEURS HORMONAUX ET PS2

Tableau n°5	n	%
RE(+) PR(+)	48	67
RE(-) PR(-)	13	17
RE(+) PR(-)	5	7
RE(-) PR(+)	6	8

LEGENDE
RE: récepteur progestéronique
RP: récepteur progestéronique
pour RE ou RP:(+) >10fMol/mg
(-) <10fMol/mg
pS2(+): >11ng/mg
pS2(-): <11ng/mg

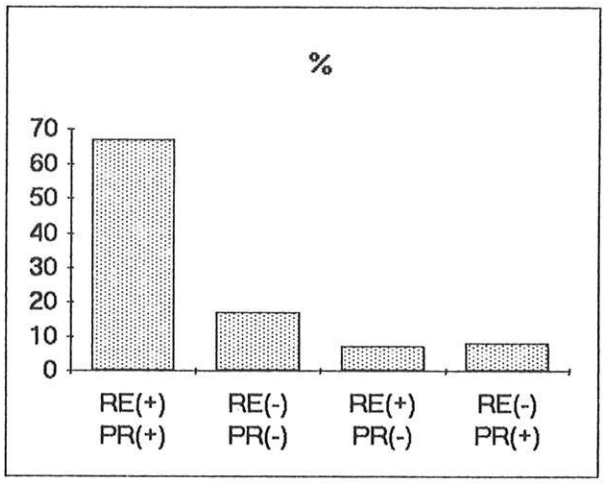


Tableau n°6	n	%
pS2(+)	25	41
pS2(-)	36	59

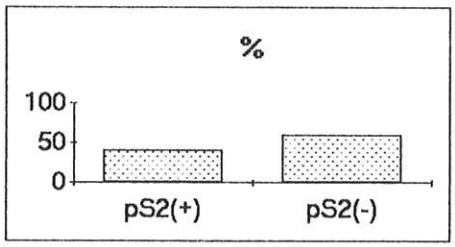
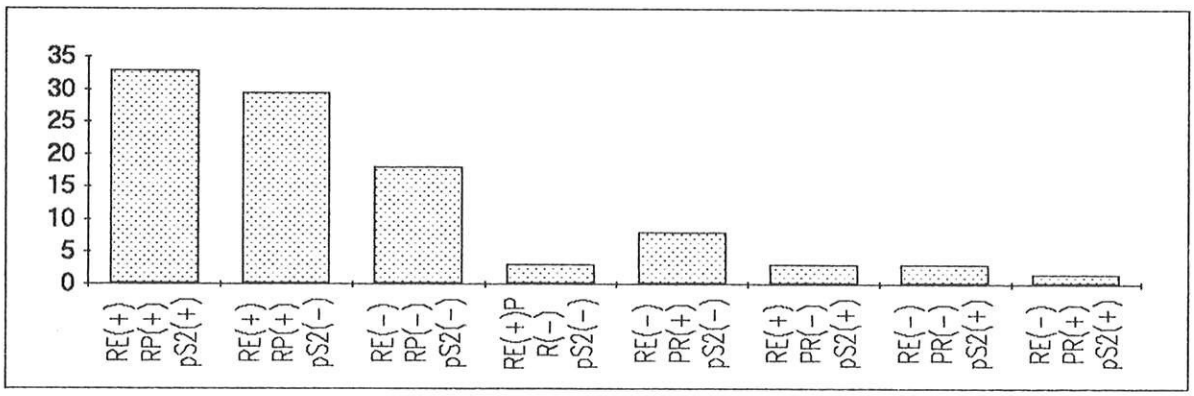


Tableau n°7	n	%
RE(+) RP(+) pS2(+)	20	33
RE(+) RP(+) pS2(-)	18	29,5
RE(-) RP(-) pS2(-)	11	18
RE(+)PR(-) pS2(-)	2	3
RE(-) PR(+) pS2(-)	5	8
RE(+) PR(-) pS2(+)	2	3
RE(-) PR(-) pS2(+)	2	3
RE(-) PR(+) pS2(+)	1	1,6



6-2 Récepteurs progestéroniques (RP)

Le taux moyen des RP est de 141 fMol/mg (extrêmes 0-1000).

La survie sans récidive n'est pas affectée par le taux des RP en variable continue ou à la valeur seuil de 10fMol/mg.

6-3 Cathepsine D (CD)

Le taux moyen de CD est de 61 pMol/mg (extrêmes 5-522).

Les valeurs de CD considérées en variables continues ou, aux deux valeurs 15pMl/mg et 42pMol/mg n'influencent pas la survie sans récidive.

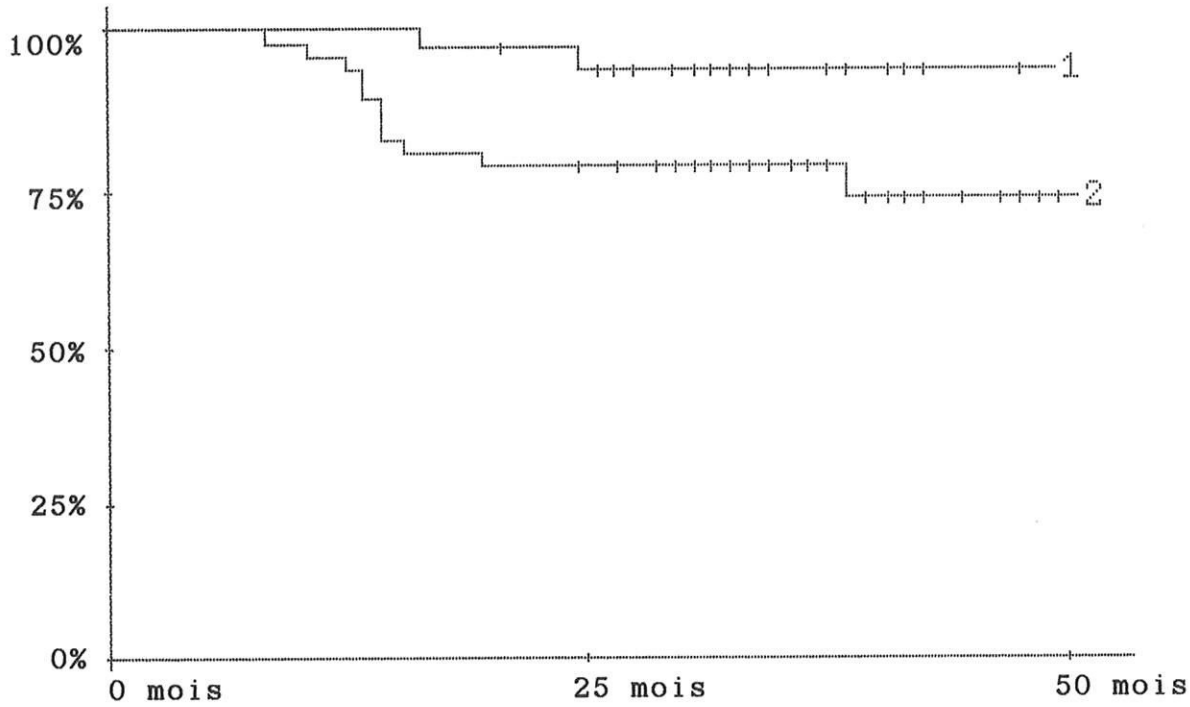
6-4 Protéine pS2

Le taux moyen de pS2 est de 34ng/mg (extrèmes 0-727).

Une différence statistiquement significative de survie sans récidive est observée pour une valeur seuil de 3 ng/mg, valeur déterminée par le test de Wilcoxon (recherche du seuil optimisant la différence des moyennes). 94% des patientes avec pS2>3 sont indemnes de toute récidive à 50 mois, contre 73% des patientes avec pS2<3 ($p<0,05$), (Fig n°5).

Aux valeurs seuil de 11ng/mg et 31ng/mg les différences ne sont pas significatives.

Fig. 5: COURBE DE SURVIE SANS RECIDIVE
(méthode Kaplan-Meier)



— Courbe n° 1 : pS2 ⩾ 3 ng/mg
— Courbe n° 2 : pS2 < 3 ng/mg
— Les courbes diffèrent significativement $p < 0,05$ (test de MANTEL-HAENSZEL)

7 - LE TYPE DE CHIRURGIE

64% des patientes ont eu une mastectomie associée à un curage axillaire, 36% une chirurgie conservatrice du sein avec curage axillaire.

Chez les patientes mastectomisées on constate 3 rechutes locorégionales et, 4 rechutes sur le mode métastatique.

Dans le groupe ayant bénéficié d'un traitement conservateur, 3 patientes récidivent localement et, 3 métastasent.

Les durées de vie sans récidives des deux populations ne diffèrent pas statistiquement.

8 - LA RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE

Une patiente sur deux a reçu une irradiation locorégionale post opératoire. Dans le groupe irradié 6 rechutes sont observées (1 locorégionale et 5 générales).

Dans le groupe non irradié : 8 rechutes (5 locorégionales, 3 générales).

Les courbes de survie des deux sous populations sont superposables.

9 - L'HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE

N'affecte ni la survie sans récidive de la population globale de l'étude, nii la survie sans récidive des patientes âgées de plus de 50 ans qu'elles aient reçu ou non de tamoxifène post-opératoire.

B - CORRELATION DES COVARIABLES

1 - L'AGE

L'âge est corrélé de façon positive au taux des récepteurs estrogéniques ($p<0,01$, coefficient de corrélation des rangs de Spearman $r=0,40$).

2 - TAILLE

- La taille de la tumeur est corrélée au taux des récepteurs estrogéniques ($p<0,01$, Spearman $r=0,46$).
- La taille de la tumeur est liée au grade de Scarff, Bloom et Richarson:

Les tumeurs de grade 1 ont une taille moyenne de 1,7cm.

Les tumeurs de grade 2 ont une taille moyenne de 2,2cm.

Les tumeurs de grade 3 ont une taille moyenne de 2,7cm.

La différence des moyennes est statistiquement significative, ($p<0,05$, test H de Kruskall-Wallis).

3 - LE GRADE DE SCARFF BLOOM ET RICHARSON

Le grade est inversement corrélé au taux des récepteurs progestéronique :

grade 1: taux moyen de RP: 242,5 fMol/mg

grade 2: taux moyen de RP: 134,3 fMol/mg

grade 3: taux moyen de RP: 5,5 fMol/mg

($p<0,05$, Kruskall-Wallis).

4 - TYPE HISTOLOGIQUE

Le type histologique est corrélé au taux des récepteurs estrogéniques :

- Lobulaires infiltrants : taux moyen des RE=368, 4 fMol/mg
- Canalaires infiltrants : taux moyen des RE=152, 1 fMol/mg
- Autres histologies : taux moyen des RE= 72, 2 fMol/mg

($p<0,01$, Kruskall-Wallis).

5 - RECEPTEURS ESTROGENIQUES

- Les RE sont liés aux récepteurs progestéroniques.

($p<0,01$, Spearman $r=0,62$, Fig n°6)

- Les RE sont liés à la cathepsine D.

($p<0,01$, Spearman $r=0,31$)

- Les RE sont liés à la protéine pS2.

($p<0,01$, Spearman $r=0,46$)

6 - RECEPTEURS PROGESTERONIQUES

Les RP sont liés à la protéine pS2. ($p<0,01$, Spearman $r=0,47$).

C - RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIFACTORIELLE

covariable	survie sans récidive		survie globale	
	p	RR	p	RR
âge	NS	-	NS	-
taille	0, 02	2, 5	0, 01	2, 9
SBR	NS	-	NS	-
RE	NS	-	0, 02	2, 5
RP	0, 02	2, 45	NS	-
pS2	NS	-	NS	-
CD	0, 001	3, 6	0, 01	2, 8

Légende:
SBR: grade histopronostique,
RE: récepteurs estrogéniques,
RP: récepteurs progestéroniques,
CD: cathepsine D,
RR: risque relatif des covariables entrées dans l'analyse finale,
NS: non significatif.

A l'issue de l'analyse multi-factorielle selon le modèle de Cox:

- sont prédictifs de survie sans récidive:
  Le taux de cathepsine D
  La taille tumorale
  Le taux des récepteurs progestéroniques

- sont prédictifs de la survie globale:
  Le taux de cathepsine D
  La taille tumorale
  Le taux des récepteurs estrogéniques

V - DISCUSSION

Les résultats de cette étude confirment les notions déjà rapportées, concernant la valeur pronostique de la cathepsine D et de la protéine pS2 (64, 193) chez les patientes atteintes de cancer du sein.

L'influence des facteurs de pronostic classiques, à également été retrouvée: (âge des patientes, taille tumorale, récepteurs hormonaux) ; cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre le pronostic et le grade histologique, contrairement à ce qui ressort généralement des analyses multi-factorielles (59, 109, 140, 194). Cela est probablement du au recul médian de l'étude qui est court pour cette affection et, au nombre limité des patientes pour lesquelles le grade est disponible (le grade de Scarff Bloom et Richarson n'est réalisable, par définition, que sur les carcinomes canalaires infiltrants (10)).

A - DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE

Sur le plan méthodologique : le suivi médian est très court et le nombre de patientes limité conduit probablement à une analyse par défaut de la puissance pronostique de certains facteurs. Le caractère rétrospectif de l'enquête introduit inévitablement un biais. La faiblesse principale de ce travail est de ne pas inclure de test évaluant l'ADN tumoral dans l'analyse multi-factorielle.

Les avantages de cette étude sont : l'homogeneité de la population avec l'exclusion des tumeurs in situ et, la prise en charge unicentrique et consécutive des patientes. La fiabilité des paramètres étudiés avec la facilité de leur détermination (la cathepsine D et, la protéine pS2 sont actuellement dosées en routine pour toute tumeur du

sein au C.H.U.), leur reproductibilité, avec contrôles de qualité. Le recrutement très centralisé de la population qui semble constituer un échantillon représentatif de la population du Limousin, lorsque l'on compare ses paramètres de répartition à celle du registre des cancers de la région Limousin (37).

B - DISCUSSION DES RESULTATS OBSERVES

1-Taux de survie

Les résultats concernant les taux de survie sans récidive et de survie globale de l'ensemble de la population analysée, sont superposables à ceux enregistrés dans les études portant sur les patientes N-.

Auteurs	réf	n	recul(m)	SSR (%)	SG (%)
Chevallier B	(27)	379	60	79	88
Neville AM	(140)	1203	60	68	85
étude C.H.U.		78	37	79	87

réf: références, recul: recul médian en mois, SSR: survie sans récidive, SG: survie globale.

2 - Age

L'influence péjorative de l'âge (<40 ans) que nous avons constaté en analyse mono-factorielle est souvent décrite (89, 108, 140) mais, n'est pas toujours retrouvée (83, 175, 194), et rarement à l'issue d'analyses multi-factorielles (27, 184), l'âge étant souvent lié à d'autres facteurs pronostic plus puissants, comme les récepteurs hormonaux (105, 127, 176).

3 - Taille tumorale

La taille tumorale est très fortement prédictive de la récidive dans les tumeurs du sein quelque soit le statut ganglionnaire axillaire (108, 191)

Mais aussi dans les cancers du sein N- (24, 84) où ce paramètre est souvent retenu comme facteur indépendant du pronostic après l'étude multi-factorielle (27, 63, 140, 184) le seuil discriminant étant situé à 2 centimètres pour la majorité des auteurs (24). Nous n'avons retrouvé qu'une tendance non significative dans les différences de courbes de survie, certainement en raison de la brièveté du suivi, en effet dans les séries pour lesquelles le suivi des patientes a été prolongé, la taille tumorale devient un facteur pronostic indépendant (60). Les taux de rechute pour une tumeur inférieure ou supérieure à 2cm sont respectivement à 5 ans de 10 et 20% (138), Rosen établit un risque de rechute à 20 ans de 33% pour les patientes N- dont la taille de la tumeur primitive était comprise entre 2, 1 et 3 cm (173).

4 - Types histologiques

Certains types histologiques sont connus pour avoir meilleur pronostic (carcinomes mucineux, médullaires, papillaires, tubuleux) (63). Les effectifs des sous groupes concernés par ces histologie dans l'étude, sont trop faibles pour permettre d'en tirer des conclusions.

5 - Grade

Le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) est basé sur la somme de 3 scores, déterminés à partir de 3 caractéristiques histologiques indépendantes: le degré de différentiation architecturale, l'étendue du pléomorphisme et de l'anisocaryose et, le taux de mitoses.

Les tumeurs sont classées selon le total des 3 scores en grade I (3-5) comme étant bien différenciées, grade II (6-7) : moyennement différentiées, grade III (8-9) : peu différenciées (10, 180).

Le grade nucléaire également utilisé, est assez proche du SBR, il prend en compte les atypies nucléaires et le taux des mitoses (9)

Malgré la critique très souvent avancée de la variabilité inter-observateur de cette méthode, il s'avère que le grade histologique est très souvent lié au pronostic des patientes N- dans les analyses multi-factorielles (63, 84, 108) et, il ressort comme facteur indépendant de façon très significative des analyses multivariées (27, 55, 109, 140, 188, 194) et parfois en première position (63, 194).

Le principal inconvénient de ce test serait plutôt le manque de sensibilité, en effet la plupart des tumeurs sont classées grade II, de pronostic intermédiaire ce qui donc ne permet pas de séparer deux groupe de patientes. Fischer regroupe les grades I et II et les compare aux grade III chez 879 patientes N- les survies sans récidives à 5 ans diffèrent significativement et sont, respectivement, de 80% et 64% (55). Nous avons observé la récidive à 14 mois de deux patientes sur quatre classées grade III, il n'est pas possible de conclure sur le plan statistique.

6 - Le curage ganglionnaire

Le prélèvement qui comporte 7 ganglions suffit à assurer le contrôle de la maladie axillaire (52).

Le nombre moyen de ganglions prélevés par patiente dans l'étude est 10 ganglions, cela correspond au nombre fixé dans les recommandations du comité d'experts de la société française de radiothérapie oncologique (Paris 23 novembre 1990). Ce nombre de 10 ganglions représente la valeur seuil déterminée par un modèle mathématique, pour prédire la négativité du curage à 90% (104).

L'utilité du curage à été parfois remise en cause chez les patientes atteintes de "petits" cancers du sein, en raison des effets secondaires du curage, d'un gain en survie et d'une diminution de récidive locale qui n'était pas démontré.

La réponse à cette question est apportée par les résultats de l'essai prospectif randomisé de l'institut Curie qui compare chez 658 patientes après chirurgie conservatrice, un curage axillaire versus l'abstention de curage, suivi dans les deux groupes de patientes par l'irradiation de la glande mammaire, de l'aire axillaire, des chaînes sus claviculaires et, mammaire interne (14). Les récidives ganglionnaires sus-claviculaires moins fréquentes et la survie globale supérieure chez les patientes ayant eu un curage démontrent de façon éclatante le caractère indispensable de ce geste qui, par ailleurs permet d'obtenir le renseignement pronostic le plus puissant chez des patientes atteintes d'une tumeur du sein non métastatique.

Enfin le curage axillaire qui, comme nous l'avons pratiqué n'intéresse que la partie moyenne et inférieure de l'aisselle expose très peu à l'apparition de lymphoedème du membre supérieur (205).

7-Chirurgie et radiothérapie

La prise en charge chirurgicale des patientes par mastectomie ou, traitement conservateur ne fait pas apparaître de différence de survie sans récidive, conformément à ce qui est maintenant établi, à condition que le geste conservateur soit associé à une radiothérapie locale (56, 112, 201).

8-Hormonothérapie

Comme ce qui était attendu, les quelques patientes ayant reçu du tamoxifène adjuvant ont une évolution semblable aux autres patientes dans l'étude. Le bénéfice d'un tel traitement n'a pu être démontré que dans les grands essais et les méta-analyses (46, 47, 143).

9 - La recherche de micrométastases

Certaines études, compte tenu de la puissance pronostic du statut ganglionnaire tentent de mettre en évidence des micrométastases axillaires et d'en évaluer l'incidence en terme de survie, soit par des coupes sériées tel que Saphir et Amromin l'avaient proposés en 1948 (179), soit au moyens des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps monoclonaux (198).

9-1 Technique des coupes sériées

Le rationnel de la recherche de micrométastases par la technique des coupes sériées dans les ganglions recueillis lors du curage de la région axillaire, est basé sur le fait que l'examen anatomopathologique

standard n'observe qu'une ou deux coupes réalisées sur la section médiane du ganglion prélevé. Un certain nombre de petites métastases, nommées micrométastases qui ne sont pas situées dans le plan de coupe du microtome, échappent donc à l'examinateur.

Le principe de détection des micrométastases par la technique des coupes sériées consiste à observer plusieurs coupes étagées au sein d'un ganglion, soit en fixant un nombre minimum de coupes à pratiquer dans un ganglion (94), soit en fixant un intervalle constant de quelques microns entre chaque coupe (61).

Les résultats de ces études permettent de conclure qu'il est possible de détecter selon les auteurs 9 à 30% de micrométastases axillaires (61, 94, 149, 179) et que, d'autre part tous les travaux réalisés de 1948 à 1990 n'avaient pas permis de mettre en évidence une différence de survie significative chez les patientes avec micrométastases (5, 61, 91, 94, 120, 149, 174, 179).

En 1990 l'International Ludwig cancer study group analyse avec un recul de 5 ans les données obtenues de façon multicentrique sur un groupe de 921 patientes, 9% ont des micrométastases avec une survie globale significativement inférieure (p=0, 002) à celle des patientes sans micrométastases. L'application d'un modèle régressif de Cox permet d'individualiser comme facteurs indépendants corrélés au pronostic: la taille tumorale, le grade histopronostique puis, la présence de micrométastases (p=0, 02) ; les autres paramètres en regard étaient: L'âge, le statut ménopausique, les récepteurs hormonaux, les thérapeutiques adjuvantes (94). Le résultat de cette dernière série est intéressant et mérite d'être confirmé.

La limite de la technique des coupes sériées est sa longueur d'exécution et, son inaptitude à détecter des petits groupes de cellules

adénocarcinomateuses isolées, la technique d'immunomarquage par anticorps monoclonaux que nous avons choisie semble palier à ces difficultés.

9-2 Technique par immunohistochimie

L'utilisation des anticorps monoclonaux permet la détection cellulaire avec une grande précision et spécificité. Une cellule d'adénocarcinome mammaire est reconnue par un certains nombre d'anticorps, les plus fréquemment utilisés pour mettre en évidence des micrométastases dans un ganglion ou dans la moelle osseuse sont: l'EMA (anti-Epithelial Membrane Antigen), les HMFG (human milk fat globule membrane) et surtout les anticytokératines actuellement les plus utilisées, elles marquent les cellules épithéliales (mais pas les cellules lymphoïdes) et reconnaissent donc de manière spécifiques les cellules carcinomateuses dans un ganglion (2).

Les taux de détections des micrométastases axillaires chez les patientes N- sont compris selon les séries entre 10 et 23 % pour les adénocarcinomes mammaires toutes histologies confondues (18, 142, 155, 182, 198, 207), le taux que nous avons enregistré est plus élevé.

En ce qui concerne la valeur pronostique de ces micrométastases peu de données sont disponibles et les conclusions divergent: certains auteurs comme dans la présente étude, ne mettent en évidence aucune différence significative de survie entre les groupes avec ou sans micrométastases cependant, ces résultats sont obtenus sur 30 à 45 cas, le groupe avec des micrométastases ne comptant au plus que 7 patientes (18, 155, 207) ; en 1987 Trojani sur une série de 150 cas de cancer du sein N-, étudiés rétrospectivement avec un recul supérieur à 10 ans, trouve

une survie significativement abaissée (p=0, 02) dans le sous groupe des adénocarcinomes canalaires infiltrants ayant des micrométastases comparés aux canalaires infiltrants n'en ayant pas.

L'analyse multivariée selon le modèle de Cox dans cette étude individualisait deux facteurs indépendants avec une influence sur la survie: la présence de micrométastases (p=0, 01) et le grade histologique (p=0, 02) devant la taille tumorale, l'âge et envahissement lymphatique (198).

Une seconde étude retrouve également la signification péjorative de la détection de cellules carcinomateuses par immunomarquage en terme de survie (182).

Les carcinomes lobulaires ont été parfois étudiés isolément, le taux de détection des micrométases semble plus élevé de 24 à 41% , nous avons retrouvé cette tendance (17, 199, 207), sans que l'on puisse démontrer que leur présence ait une incidence pronostique défavorable (17, 199).

Enfin, en utilisant les techniques immunohistochimiques qui sont de loin les plus sensibles dans cette application (132), il a été recherché chez des patientes indemnes de métastases, des micrométastases dans la moëlle osseuse avec des taux de détection de 10 à 28% (39, 43, 48, 156). Une étude chez les patientes N- trouve 17% de micrométastases osseuses (151).

10 - Récepteurs hormonaux

Les récepteurs estrogéniques et progestéroniques sont prédictifs respectivement de la survie globale et de la survie sans récidive, à l'issue de l'analyse multi-factorielle que nous avons pratiquée.

Les travaux de recherche fondamentale démontrent le rôle des estrogènes et de la progestérone dans la réplication des cellules tumorales de cancer du sein (41, 113).

L'observation initiale de Knight qui montre la valeur indépendante des récepteurs hormonaux pour prédire la récidive précoce (105) à fait l'objet d'une longue controverse (86).

Les séries larges avec des tests contrôlés établissent maintenant la valeur essentielle des récepteurs hormonaux chez les patientes N-, deux sont très représentatives :

Auteur	ref	n	SG5 RO (-)	SG5 RO (+)	p
Fischer	(55)	825	82	92	<10-3
McGuire	(128)	2028	75	84	<10-3

ref : références, n : nombre de patientes inclues,
SG5 : survie globale à 5 ans,
RO (-) : récepteurs estrogéniques négatifs, (+) : positifs,
p : significativité statistique.

La plupart des études récentes retrouvent en monofactoriel la valeur pronostique des récepteurs estrogéniques (RO) et progestéroniques (RP) (27, 62, 83, 184). En analyse multi-factorielle c'est le

récepteur progestéronique qui "écrase" le plus souvent le récepteur estrogénique (109, 190, 194). Ce qui confirme l'hypothèse de Clark pour qui, le récepteur progestéronique serait plus sensible pour prédire la survie sans récidive (SSR), devant la constatation d'un taux de SSR des patientes RO (+) RP (-) et RO (-) RP (-) inférieur à celui des patientes RO (+) RP (+), constatation expliquée par le fait que l'absence du récepteur progestéronique signifie l'absence du récepteur estrogénique ou, son caractère non fonctionnel (31). La combinaison rare RO (-) PR (+) pouvant s'expliquer par la perte du ligand sur le récepteur estrogénique, avec une protéine qui reste active (103).

D'autres auteurs mettent aussi en évidence la supériorité des récepteurs progestéroniques (27, 106, 184, 194).

Actuellement sont développées des méthodes de dosage autres que radio-immunométriques: immuno-enzymatiques avec une bonne valeur pronostique cependant, les valeurs seuils (cut- off) ne sont pas encore bien définies (62).

Enfin, il est maintenant possible de déterminer les récepteurs hormonaux sur les coupes histologiques en paraffine avec une valeur démontrée sur la survie globale et sans récidive (3). Cette dernière méthode est particulièrement utile lorsqu'en présence de petites tumeurs, la faible quantité de matériel rend impossible les dosages sur cytosol.

Les corrélations constatées dans cette étude entre RE et RP, l'âge, le grade et la taille tumorale ont déjà été décrites (34, 127, 176, 194).

11- Cathepsine D

La cathepsine D a été largement étudiée sous l'impulsion d'Henri Rochefort (Unité hormones et cancer, INSERM U148, MONTPELLIER) avec de nombreux travaux de la biologie cellulaire et moléculaire, jusqu'aux applications cliniques.

11-1 Physiologie-régulation

11-1-1 Modèle d'étude

L'isolation de plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein humain, avec la possibilité de leur culture continue in vitro (113), a constitué un modèle expérimental idéal.

La lignée cellulaire la plus étudiée, nommée MCF7, possède des récepteurs d'hormones stéroïdiennes. Ces cellules prolifèrent, directement stimulées in vitro par les estrogènes et les progestatifs, aux concentrations physiologiques (mécanisme endocrine) (91), cette prolifération est bloquée par les anti-estrogènes (113).

Ce processus de multiplication des cellules MCF7 en présence d'estrogènes, est rapidement apparu plus complexe qu'une simple stimulation endocrine et d'autres mécanismes ont été mis en évidence.

11-1-2 Mécanismes paracrines

La cellule libère des peptides agissant sur les cellules avoisinantes, comme la sécrétion de TGF (transforming growth factor) qui agit sur les fibroblastes péritumoraux (42).

11-1-3 Mécanismes autocrines

Les équipes de recherche ont constaté la modulation rapide de l'expression par les cellules tumorales soumises aux estrogènes, de peptides et de protéines qui stimulent à nouveau la croissance des cellules MCF7 qui les ont sécrétées, cela a fait suspecter une boucle autocrine tel que le décrit Sporn (187), permettant la multiplication de la cellule maligne indépendamment des facteurs de croissance et de régulation exogènes.

Plusieurs molécules impliquées dans ce mécanisme sont présentes dans le micro-environnement cellulaire, parmi elles: l'IGF1 (insulin growth factor), l'IGF2, le PDGF (platelet derived growth factor) (114), l'activateur du plasminogène tissulaire, une protéine de 24kDa (29), une protéine de 7kDa (protéine pS2) (97) et une glycoprotéine de poids moléculaire 52000 Dalton: la pro-cathepsine D identifiée par Westley et Rochefort (210) Cette glycoprotéine estrogéno-induite est un précurseur d'une protéase: la cathepsine D (167).

11-1-4 Régulation et action de la cathepsine D

La mise au point d'anticorps monoclonaux a permis l'étude et le dosage de la cathepsine D totale et, de la procathepsine D (66, 67, 68, 69). De façon combinées, les études de biologie moléculaire avec clonage de l'ADN du gène de la cathepsine et la détermination de sa séquence (6), ont facilité la compréhension d'une partie des mécanismes de régulation et d'action de cette glycoprotéine.

La cathepsine D est une enzyme ubiquitaire, présente normalement dans les lysosomes de toutes les cellules de l'organisme (165) où elle dégrade les protéines endogènes en pH acide (22).

Dans les mastopathies bénignes la cathepsine D est associée à la prolifération galactophorique (70).

Dans les cellules de cancer du sein, les estrogènes augmentent la sécrétion de la pro-cathepsineD (52kDa) qui stimule la prolifération cellulaire MCF7 (210), la protéine 52kDa est également mitogène sur la lignée cellulaire MCF7 même en l'absence d'estrogènes dans le milieu (203). La synthèse et la sécrétion de la pro-cathepsine D est aussi anormalement augmentée dans les lignées cellulaires dépourvues de récepteurs hormonaux (21).

Il s'agit donc d'une substance estrogéno-induite mais non estrogéno-dépendante. Cette sécrétion anormale sous l'influence des estrogènes est due à une sur-expression du gène (209)

Le gène de la cathepsine D a été isolé sur le bras court du chromosome 11 (6) et la séquence qui code pour la cathepsine, sur la région proximale 5'du gène, la transcription de cette séquence étant activée par les estrogènes et inhibée par les anti-estrogènes (25).

Les estrogènes induisent donc la transcription de l'ARN messager de la cathepsineD (mRNA-CD), la sur-expresion de ce mRNA-CD est aussi induite de façon rapide et importante par l'EGF (epidermal growth factor) (196), l'ILGF-I (insulin like growth factor) et le bFGF (basic fibroblast growth factor) (26). Le mRNA-CD est surexprimé dans les cellules avec ou sans récepteurs hormonaux (209).

La sur-expression estrogéno-induite du gène de la cathepsine D à été également observée dans des cellules de cancer endométrial (171), il est ici particulièrement intéressant de noter que cette sur-expression a pu être régulée in vitro par les hormones stéroïdiennes, après transfection génique des vecteurs de récepteurs progestéroniques dans des cellules de la lignée Ishikawa non hormonodépendantes (dépourvues de récepteurs hormonaux) (197).

La sur-expression du mRNA-CD dans les cellules MCF7 conduit:

- à une synthèse avec accumulation et sécrétion anormalement élevée de pro-cathepsine D avec des taux cytosoliques plus de 8 fois supérieurs à ceux observés dans les cellules épithéliales mammaires normales, alors la forme mature de l'enzyme est à taux faibles (23).
- à un processus de synthèse altéré aboutissant à l'accumulation d'une procathepsine anormale (diffère d'un acide aminé) (6).

La pro-cathepsine D libérée dans le milieu inter- cellulaire par exocytose (69) s'auto-active en pH acide (21) et dégrade alors les protéoglycanes (22) et les matrices extra cellulaires (16).

L'hypothèse formulée par H. Rochefort vis à vis de ce mécanisme comme étant, principalement en cause dans le développement des métastases (168) a été vérifiée:

- sur le modèle animal par les expériences de transfection de l'ADN de la cathepsine D dans des cellules de rat, augmentant fortement leur potentiel métastatiques lorsqu'elles étaient injectées à la souris nude (169, 170).
- par les résultats des études cliniques chez l'homme (cf infra).

La boucle autocrine: la pro-cathepsine D porte des signaux mannose-6-phosphate (Man-6-P) (135), ce qui lui permet de se fixer sur les cellules MCF7 qui possèdent le récepteur au Man-6-P (166), (semblable au récepteur de l'IGF-II) (134). Par ailleurs l'estradiol diminue la quantité des récepteurs Man-6-P/IGF-II (down regulation) et induit directement la synthèse des deux ligands du récepteur: la pro-cathepsine D et l'IGF-II; il en résulte une saturation rapide des récepteurs d'où sécrétion accrue de ces deux molécules (197).

Enfin, dans le milieu extra cellulaire la pro-cathepsine D agirait également de façon paracrine en facilitant après digestion des matrices extracellulaires, la libération de bFGF (basic fibroblast growth factor) et son internalisation par les cellules adjacentes impliquées dans l'angiogènese tumorale et/ou, son internalisation dans les cellules cancéreuses (15), relançant par cette dernière action une nouvelle boucle autocrine, le bFGF induisant (cf supra) la sur-expression de l'ARN messager de la cathepsine D (26).

11-2 Valeur pronostique de la cathepsine D

La valeur pronostique indépendante du dosage cytoslique de la cathepsine D à pu être retrouvée dans deux études en Europe et une étude aux Etats-Unis :

- Thorpe et al. (Copenhage Danemark) et Spyratos et al. (St-Cloud France) étudient la cathepsine D totale (52kd, 48kd, 34kd) chez des patientes N+ et N- par méthode radio-immunométrique en phase solide. Dans ces deux études, les taux de cathepsine D sont corrélés avec la survie sans récidive et, en multifactoriel la cathepsine D est prédictive de la survie sans récidive (190, 193).
- Tandon et al. (San Antonio Texas) étudie chez des patientes N-, la chaîne lourde de la forme mature de la cathepsine D (34kd) par un dosage semi-quantitatif en Western-Blot, puis mesure densitométrique par spectrophotométrie après révélation auto-radiographique. Les résultats des dosages sont exprimées en log10 d'unités "Tandon" calculées à partir de concentrations de cathepsine fixées, issues de cellules MCF7. Les valeurs élevées de

cathepsine s'associent à une diminution de la survie sans récidive et de la survie globale, en multi-factoriel la cathepsine D est prédictive de la survie sans récidive (192).

- Le reste des travaux actuellement publiés ne retrouvent pas la valeur pronostique de la cathepsine D en dosage radio-immunométrique ou immuno-histochimique (77, 130, 147).
- Enfin Henry et al. mettent en évidence une influence favorable sur la survie sans récidive du marquage positif des cellules tumorales par anticorps anti-cathepsine D en immunohistochimie (82).

Dans la présente étude nous ne retrouvons pas d'incidence pronostique de la cathepsine D en mono factoriel mais, en multi-factoriel sur la survie globale et sans récidive.

La corrélation entre la cathepsine D et les récepteurs estrogéniques que nous avons constaté est déjà rapportée (82, 124, 193)

Une liaison est parfois décrite avec les récepteurs progestéroniques (124, 192), le grade (94), l'aploidie (192) et, avec l'urokinase (65, 94).

La majorité des auteurs soulignent l'indépendance de la cathepsine D vis à vis des facteurs de pronostic classiques (157, 190, 192).

12- Protéine pS2

12-1 Régulation

La protéine pS2 de 7kd estrogéno-induite a été isolée, elle comporte 58 acides aminés (144), ce qui a permis de développer des anticorps anti-pS2 pour les dosages cytosoliques et immuno-histochimiques (152, 154).

L'ADN correspondant à l'ARN de la pS2 (mRNA-pS2) a pu être cloné en 1982 et, la région codante sur le gène est maintenant localisée (25, 121), le mRNA-pS2 séquencé en 1984 (97) est directement induit au niveau transcriptionnel par les estrogènes mais aussi, par l'EGF (epidermal growth factor), l'insuline, l'IGF-I (insuline like growth), le bFGF (basic fibroblast growth factor et la protéine kinase C (26).

La sur-expression du RNA-pS2 est inhibée par les anti-estrogènes (102), mais pas par les analogues de la GnRH (gonadotrophin releasing hormon) (65), cette sur-expression n'est pas liée à l'expression de l'oncogène c-erB-2 (162).

La sur-expression du RNA-pS2 a été mise en évidence dans des tumeurs ovariennes mais ici sans corrélation avec les récepteurs estrogéniques (212).

La protéine pS2 sécrétée n'est pas mitogène sur les cellules MCF7, ne suivant donc pas de mécanisme autocrine (159). Cette molécule a été par ailleurs retrouvée dans la muqueuse de l'estomac normal, son rôle physiologique y est encore inconnu (161, 163).

12-2 Corrélations pS2-récepteurs hormonaux

La répartition vis à vis des récepteurs hormonaux, des tumeurs du sein positives ou négatives par marquage immunohistochimique au moyen d'anticorps anti-pS2 a montré que les tumeurs pS2 (+) étaient dans 98% des cas RE (+) et, que les tumeurs RE (+) s'associent dans 32% des cas à pS2 (-), négativité pas toujours associée à l'absence de RP. Il apparaît donc que la pS2 est un reflet supplémentaire de la fonctionnalité du récepteur estrogénique, affinant ainsi la prédictivité de

l'hormonodépendance (160, 162), cette dernière hypothèse vient d'être vérifiée en clinique (152). Nous retrouvons les chiffres de répartition RE/pS2 rapportés ci dessus à 1% prés (cf tableau n°7).

La corrélation des taux de la pS2 avec ceux des récepteurs stéroïdiens que nous avons constaté à été décrite (63, 152181), avec la cathepsine D nous ne l'avons pas mis en évidence comme le rapporte Goussard (76).

12-3 Valeur pronostique

Deux études montrent à présent la valeur pronostique de la protéine pS2:

- Foeken et al. sur la survie globale et sans récidive meilleure dans les N- pour pS2 (+) à la valeur seuil de 11ng/mg par dosage radio-immunométrique (64).
- Predine et al. sur la survie globale et sans récidive mais, à la valeur seuil de 0, 3 ng/mg et par dosage immuno-enzymatique (152).

Nous retrouvons ces résultats par radio-immunométrie seulement sur la survie sans récidive pour pS2 (+), mais avec un suivi médian plus court et avec une valeur seuil de 3ng/mg.

C - LES AUTRES FACTEURS PRONOSTIC

- L'activité prolifératrice par l'index d'incorporation de la thymidine : chez les patientes N- des index bas sont corrélés à des taux plus élevés de survie sans récidive (185). La limite de cette technique en routine est la nécessité de disposer de tissu frais (ni en paraffine, ni congelé) (92).

- La phase S et le degré d'aneuploïdie de l'ADN en cytométrie flux: le pourcentage des cellules en phase S est lié au degré d'aneuploïdie (136), la valeur pronostique de la phase S a été montré dans les tumeurs du sein (81, 87) et chez les patientes N- (136).

Le degré d'aneuploïdie de l'ADN a une influence péjorative sur l'évolution des patientes atteintes de cancer du sein (50, 71, 131, 183) et chez les patientes N- (30, 98, 111, 136), ces résultats sont parfois contestés (101). Ces deux techniques sont lourdes et les valeurs seuils déterminées par intégration mathématique des histogrammes spectro-photométriques ne sont pas standardisées (214).

L'immuno-marquage avec l'anticorps monoclonal Ki67: à une valeur pronostique chez les patientes N-, il est souvent lié au grade par l'index mitotique (95, 177) (ce qui est attendu pour ce marqueur de la prolifération cellulaire).

L'hyper expression de l'oncogène erb-B-2 a une signification péjorative dans les tumeurs du sein (7, 13, 71, 79, 99, 186, 200) parfois contestée (32), rarement retrouvée chez les patientes N- (148, 164). La corrélation de ce facteur avec le grade est très fréquente (7, 99, 164, 200).

Le récepteur de l'EGF (epidermal growth factor) permet l'internalisation cellulaire de l'EGF qui peut alors exercer son action mitogène (78).

La majorité des auteurs trouvent une relation inverse entre l'EGF-R et les récepteurs hormonaux (71, 141, 158, 178, 190, 195). Sainsbury met

en évidence la valeur pronostique indépendante de l'EGF-R, en première position chez des patientes N- à l'issue d'une analyse multivariée (178), ces résultats sont confirmés par Nicholson (141).

L'importance de l'invasion péritumorale, lymphatique ou vasculaire s'attache souvent à un pronostic péjoratif (110).

D'autres facteurs ont été rapportés ayant une influence sur l'évolution: Hpr (haptoglobin related protein) (107), gène suppresseur de la p53 (1, 35), protéines de stress, récepteur de la laminine, NM23 (146).

D - LES IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

1 - Rationnel d'un traitement adjuvant

Il est destiné a éliminer les micrométastases (11).

1-1 Rationnel de l'hormonothérapie

Les taux de récepteurs dans la tumeur primitive sont bien corrélés aux taux mesurés dans une maladie récurrente, ce qui laisse penser que d'éventuelles micrométastases auront les mêmes taux de réponses si elles sont soumises à une hormonothérapie (153).

1-2 Rationnel de la chimiothérapie:

Les études de Goldie démontrent la corrélation inverse entre la curabilité par cytostatique et la masse tumorale qui, augmentant, favorise l'émergence de phénotyes résistants (74, 75). Cela amène à la conclusion que la chimiothérapie est d'autant plus bénéfique qu'elle s'adresse à une masse tumorale la plus faible possible (73).

2 - Les risques à long terme

Les risques à long terme des traitements adjuvants doivent être pris en considération chez les patientes N- à priori à bon pronostic:

- Pour le tamoxifène ils sont mineurs devant les gains de cette thérapeutique qui, de surcroît, semble diminuer de façon très hautement significative ($p<10^{-5}$) le risque de cancer controlatéral (47).
- Pour la chimiothérapie la principale crainte est la survenue de second cancer.

Bonadonna avec 14 ans de recul chez 845 patientes n'observe pas de différence d'incidence de second cancer entre le groupe ayant reçu du CMF (cyclophosphamide-methotrexate-5 Fluorouracile) et le groupe contrôle (11). Arriagada trouve même un taux de deuxième cancer plus bas dans le groupe ayant reçu du CMF (1% versus 6%) (4).

3 - Le bénéfice attendu des traitements adjuvants

Certains essais avaient montré chez les patientes N-, le gain de l'hormonothérapie (14, 143) et de la chimiothérapie (90, 96, 115), d'autres contestent ces résultats (175). Les résultats de la méta-analyse à 5 et 10 ans prenant en compte 133 essais (75000) patientes apportent certains éléments de réponse à cette polémique: les patientes ayant reçu une thérapeutique endocrinienne ou une chimiothérapie, ont une diminution de 30 à 40% du risque proportionnel de mortalité (diminution identique chez les N+ et N-) soit, en analyse finale 6 décès évités pour 100 patientes N- traitées (46, 47). Ces chiffres, mêmes s'ils sont issus d'une construction arithmétique avec des populations hétérogènes, montrent très

clairement que, si certaines patientes peuvent tirer bénéfice d'un traitement adjuvant, ce n'est pas toutes les patientes N- (36, 129).

4- les essais adjuvants chez les patientes N- à haut risque

Le pas est franchi:

Les résultats de traitements adjuvants non pas sur toute la population N- mais, chez des patientes N- à "haut risque de récidive" sont disponibles:

Fisher et al. dans le protocole NSABP (B-13), essai prospectif randomisé chez 679 patientes N-, récepteurs estrogéniques négatifs compare un groupe recevant de la chimiothérapie séquentielle (5 fluorouracile, methotrexate, acide folinique) avec un groupe contrôle.

La survie sans récidive à 4 ans dans le groupe traité est de 81% versus 71% pour le bras contrôle (54). Malgré la significativité des différences les auteurs la trouvent insuffisante comme l'avait prédit W McGuire (125). Ils recommandent d'autres essais avec des protocoles comportant des alkylants (58).

Deux essais prospectifs basés sur le CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracile) ont été réalisés:

- l'un chez 90 patientes N- (213), récepteurs estrogéniques négatifs avec, à 8 ans, des différences de survie globales et sans récidive très significatives, respectivement 58 vs 84% (p=0, 005) et 39 vs 80% (p=0, 0002).
- l'autre chez 536 patientes N- (118), récepteurs estrogéniques négatifs ou récepteurs positifs avec une taille tumorale supérieure à

3 cm, utilisant pour la première fois une combinaison de facteurs déjà considérée comme puissante pour déterminer le pronostic (31). A 36 mois les survies sans récidives sont de 69% vs 84% ($p=10^{-4}$), ces résultats actualisés à 53 mois montrent des écarts importants: 61% vs 82% ($p=10^{-4}$) (119). Cette différence faisant apparaître de façon éclatante l'utilité d'un traitement adjuvant chez des patientes N- sélectionnées à haut risque.

Nous attendons les résultats des essais en cours utilisant d'autres combinaisons de facteurs.

5 - Le futur

De nouveaux essais sont à construire:

- avec de nouvelles combinaisons de facteurs ou des facteurs pronostics plus puissants,
- avec des traitements différents, éventuellement plus courts administrant alors des densités de cytostatiques identiques avec l'aide des facteurs de croissance hématopoiétiques,
- avec des traitements comportant moins d'effets secondaires (cardiaques, alopécie, hématologiques),
- éventuellement en association avec d'autres thérapeutiques (immunothérapie).

V - CONCLUSION

Dans l'avenir plus de 50% des patientes avec un cancer du sein, n'auront pas d'envahissement ganglionnaire axillaire au moment du diagnostic.

Dans ce groupe considéré à bon pronostic il est maintenant primordial d'identifier la fraction des patientes (30%) à haut risque de récidive, afin de pouvoir chez ces patientes déterminer le bénéfice d'un traitement adjuvant.

Ce travail confirme l'utilité de la cathepsine D, de la pS2 utilisées en routine au C.H.U., en regard des facteurs de pronostic classiques chez des patientes N-; constituant ainsi une base pour construire et/ou inclure ces patientes dans de nouveaux essais thérapeutiques.

VI - REFERENCES

(1) Allred DC, Clark GM, Brown RW, et al.
Mutation of p53 is associated with increase proliferation and early recurrence in node-negative breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 55. .

(2) Altmannsberger M, Osborn M, Holscher A, Shauer A, Weber K.
The distribution of keratin type intermediate filaments in human breast cancer: an immunilogical study.
Virch arch 1981, 37: 277.

(3) Andersen J, Poulsen HS.
Immunohistochemical estrogen receptor determination in paraffin-embedded tissue.
Cancer 1989, 64: 1901-1908.

(4) Arriagada R, Ruqvist LE.
Adjuvant systemic therapy in early breast cancer and incidence of new primary malignancy.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 52.

(5) Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG, Fracchia A.
Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast.
Surg Gynecol Obstet 1977, 144: 839-842.

(6) Augereau P, Garcia M, Mattei MG, et al.
Cloning and sequencing of the 52K cathepsin D cDNA of MCF-7 breast cancer cell and mapping on chromosome 11.
Mol Endocrinol 1988, 2: 186-192.

(7) Berger MS, Locher GW, Saurer S, Gullick WJ, Waterfield MD, Groner B, Hynes NE.
Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading.
Cancer Res 1988, 48: 1238-1243.

(8) Berry MB, Nunez AM, Chambon P.
Estrogen-responsive element of the human pS2 gene is an imperfectly palindromic sequence.
Proc Natl Acad Sci USA 1989, 86: 1218-1222.

(9) Black MM, Opler SR, Speer FD.
Survival in breast cancer cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes.
Surg Gynecol Obstet 1955, 100: 543-551.

(10) Bloom HJ, Richardson WW.
Histological grading and prognosis in breast cancer.
Br J Cancer 1957, 11: 359-377.

(11) Bonadonna G.
Conceptual and practical advances in the management of breast cancer.
J Clin Oncol 1989, 7: 1380-1397.

(12) Bonadonna G, Valagussa P.
The contribution of medecine to the primary treatment of breast cancer.
Cancer Res 1988, 48: 2314-2324.

(13) Borg A, Baldetorp B, Feno M, Killander D, Olsson H, Sigurdsson H.
ERBB2 amplification in breast cancer with high rate of proliferation.
Oncogene 1991, 6: 137-143.

(14) The Breast Cancer
Trials Commitee. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish trial.
Lancet 1987, 2: 171-175.

(15) Briozzo P, Badet J, Capony F, Pieri I, Montcourrier P, Barritault D, Rochefort H.
MCF7 mammary cancer cell respond to bFGF and internalize it following its release from extracellular matrix: a permissive role of cathepsin D.
Exp Cell Res 1991, 194: 252-259.

(16) Briozzo P, Morisset M, Capony F, Rougeot C, Rochefort H.
In vitro degradation of extracellular matrix with Mr 52000 cathepsin D secreted by breast cancer cells.
Cancer Res 1988, 48: 3688-3692.

(17) Bussolati G, Guglielta P, Morra I, Pietribiasi F, Berardengo E.
The immunohistochemical detection of lymph node metastases from infiltrating lobular carcinoma of the breast.
Br J Cancer 1986, 54: 631-636.

(18) Byrne J, Waldron D, Avinchey Mc, Dervant P.
The use of monoclonal antibodies for the histopathological detection of mammary axillary micrometastases.
Eur J Surg Oncol 1987, 13: 409-411.

(19) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, et al.
Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer.
Lancet 1992, 339: 1245-1248.

(20) Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR.
Conservatrice management of operable breast cancer.
Cancer 1978, 42: 2045-2053.

(21) Capony F, Garcia M, Montcourrier P, et al.
A hormone- regulated pro-cathepsin D secreted by human mammary cancer cells.
Biochem Soc Trans 1989, 17: 31-34.

(22) Capony F, Morisset M, Barret AJ, et al.
Phosphorylation, glycosylation and proteolytic activity of the 52 kDa estrogen- induced protein secreted by MCF-7 cells.
J Cell Biol 1987, 104: 253-262.

(23) Capony F, Rougeot C, Montcourrier P, Cavailles V, Salazar G, Rochefort H.
Increased secretion, altered processing, and glycosylation of pro-cathepsin D in human mammary cancer cells.
Cancer Res 1989, 49: 3904-3909.

(24) Carter LC, Allen C, Henson DE.
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases.
Cancer 1989, 63: 181-187.

(25) Cavailles V, Augereau P, Rochefort H.
Cathepsin D gene of human MCF7 cells contains estrogen-responsive sequences in its 5'proximal flanking region.
Biochem Biophys Res Commun 1991, 174: 816-824.

(26) Cavailles V, Garcia M, Rochefort H.
Regulation of Cathepsin-D and pS2 gene expression by growth factors in MCF7 human breast cancer cells.
Mol Endocrinol 1989, 3: 552-558.

(27) Chevalier B, Heintzman F, Mosseri V, et al.
Quels sont les facteurs pronostiques du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire axillaire histologique ? Résultats d'une analyse uni- et multi-factorielle.
Bull cancer 1989, 76: 51-60.

(28) Chevallier B, Longinovic D, Asselain B, Couteau C, Bastit P, Gralc Y.
Successsfull validation of prognostic score in non metastatic inflammatory breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 69.

(29) Clocca DR, Adams OJ, Edwards PP, Bjerke RJ, Mac Guire WL.
Distribution of an estrogen induced protein with a molecular weight of 24000 in normal and malignant human tissues and cells.
Cancer Res 1983, 43: 1204-1210.

(30) Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL.
Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry.
N Engl J Med 1989, 320: 627-633.

(31) Clark GM, McGuire WL.
The clinical usefulness of estrogen- receptor and other markers of tumor dependence.
Procceedinds of the Royal society of Edinburg 1989, 95B, 145-150.

(32) Clark GM, McGuire WL.
Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer.
Cancer Res 1991, 51: 944-948.

(33) Clark GM, McGuire WL, Hubay C, et al.
Progesterone receptors as a prognostic factor in stage II breast cancer.
N Engl J Med 1983, 309: 1343-1347.

(34) Clark GM, Osborne CK, Mc Guire WL.
Correlation between oestrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer.
J Clin Oncol 1984, 10: 1102-1111.

(35) Coles C, Thompson AM, Elder PA, et al.
Evidence implicating at least two genes on chromosome 17p in breast carcinogenesis.
Lancet 1990, 336: 761-763.

(36) Cooper MR.
The role of chemotherapy for node-negative breast cancer.
Cancer 1991, 67: 1744-1747.

(37) C. O. P. A. S. Fédération régionale.
Registr des cancers région Limousin 1988-1989.
1° éd, Fabrègue S. A. Ed. , 226p. Limoges, Jul 1992.

(38) Cordell JL, Falini B, Erber WN, et al.
Immumoenzymatic labelling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes).
J Histochem Cytochem 1984, 32: 219-229.

(39) Cote RJ, Rosen PP, Hakes TB, et al.
Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease.
Am J Surg Pathol 1988, 12: 333-340.

(40) Cox DR.
Regression models and life tables.
JR Stat Soc 1972, 34: 167-220.

(41) Dao TL, Sinha DK, Nemoto T, Patel J.
Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors.
Cancer Res 1982, 42: 359-362.

(42) Dickson RB, Bates SE, McManaway ME, Lippman ME.
Characterization of estrogen responsive transforming activity in human breast cancer cell lines.
Cancer Res 1986, 46: 1707-1713.

(43) Dearnaley DP, Sloane JP, Ormerod MG, et al.
Increased detection of mammary carcinoma cells in marrow smears using antisera to epithelial menbrane antigen.
Br J Cancer 1981, 44: 85-90.

(44) Duffy MJ, Brouillet JP, Reilly D, et al.
Cathepsin D concentration in breast cancer cytosols: correlation with biochemical histological, and clinical findings.
Clin Chem 1991, 37: 101-104.

(45) Durand JC, Poljicak M, Lefrance JP, Pilleron JP.
Wide excision of the tumor, axillary and post-operative radiotherapy as treatment of small breast cancer.
Cancer 1984, 53: 2439-2443.

(46) Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group.
Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer.
N Engl J Med 1988, 319: 1681-1692.

(47) Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group.
Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.
Lancet 1992, 339: 1-15, 71-85.

(48) Ellis G, Ferguson M, Yamanaka E, Livingston RB, Gown AM.
Monoclonal antibodies for detection of occult carcinoma cells in bone marrow of breast cancer patients.
Cancer 1989, 63: 2509-2514.

(49) EORTC Breast Cooperative Group.
Revision of the standards for the assessment of hormone receptors in human breast cancer.
Eur J Cancer 1980, 16: 1313-1315.

(50) Fallenius AG, Auer GU, Carstensen JM.
Prognostic significance of DNA mesurments in 409 consecutive breast cancer patients.
Cancer 1988, 62: 331-341.

(51) Fisher B, Baner M, Wiekerham L, Redmond C, Fisher ER.
Relationship of the number of positive axillary node to the prognosis of patients with primary breast cancer.
Cancer 1983, 52: 1551-1557.

(52) Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al.
Five years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmented mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.
N Engl J Med 1985, 312: 665-673.

(53) Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al.
A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor- positive tumors.
N Engl J Med 1989, 320: 479-484.

(54) Fisher B, Redmond C, Dimitrov N, et al.
A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouacil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors.
N Engl J Med 1989, 320: 473-478.

(55) Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al.
Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06.
J Clin Oncol 1988, 6: 1076-1087.

(56) Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al.
Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.
N Engl J Med 1989, 320: 822-828.

(57) Fisher B, Redmond CK, Wickerham DL, Rockette HE, Brown A.
Relation of estrogen and/or progesterone receptor for content of breast cancer to patient outcome following adjuvant chemotherapy.
Breast Cancer Res Treatment 1983, 3: 355-364.

(58) Fisher B, Redmond C, Wikckerham DL, et al.
Systemic therapy in patients with node-negative breast cancer.
Ann Int Med 1989, 111: 703-712.

(59) Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G, and contributing NSABP investigators.
Pathologic findings from national surgical adjuvant breast and bowels projects (NSABP).
Cancer 1990, 65: 2121-2128.

(60) Fischer ER, Sass R, Fisher B.
Pathological findings from the National Surical Adjuvant Project for Breast Cancer (protocol n°4). X. discriminant for tenth year treatment failure.
Cancer 1984, 53: 712-723.

(61) Fisher ER, Swamidoss S, Lee H, Rockette H, Redmond C, Fisher ER.
Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer.
Cancer 1978, 42: 2025-2031.

(62) Foekens JA, Portengen H, van Putten WJ, Peters HA, Krijnen HL, Figush JA, Klijn JG.
Prognostic value of estrogen and progeserone receptors measured by enzyme immunoassay in human breast cytosols.
Cancer Res 1989, 49: 5823-5828.

(63) Foekens JA, van Putten WL, Portengen H, et al.
Prognostic value of pS2 protein and receptors for epidermal growth factor (EGF-R), insulin-like growth factor-1 (IGF-R-1) and somatostatin (SS-R) in patients with breast and ovarian cancer.
J Sterold Biochem Mol Biol 1990, 37: 815-821.

(64) Foekens JA, Rio MC, Seguin P, et al,
Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status.
Cancer Res 1990, 50: 3832-3837.

(65) Foucre D, Bouchet C, Hacene K, et al.
Relationship between cathepsin D, urokinase, and plasminogen activator inhibitors in malignant vs benign breast tumors.
Br J Cancer 1991, 64: 926-932.

(66) Freiss G, Vignon F, Pau B, Paolucci F, Rochefort H.
A two site immuno-enzymatic assay of 52 kda pro-cathepsin D and its use in human breast diseases.
Clin Chem 1989, 35: 234-235.

(67) Freiss G, Vignon F, Rochefort H.
Characterization and properties of two monoclonal antibodies specific for the Mr 52000 precursor of cathepsin D in human breast cancer cells.
Cancer Res 1988, 48: 3709-3715.

(68) Garcia M, Capony F, Derocq D, Simon D, Pau B, Rochefort H.
Monoclonal antibodies to the estrogen-regulated Mr 52000 glycoprotein: Characterization and immunodetection in MCF7 cells.
Cancer Res 1985, 45: 462-498.

(69) Garcia M, Capony F, Derocq D, Simon D, Pau B, Rochefort H.
Characterization of monoclonal antibodies to the estrogen- regulated Mr 52000 glycoprotein and their use in MCF7 cells.
Cancer Res 1985, 45: 709-716.

(70) Garcia M, Salazar-Renata G, Pagès A, et al.
Distribution of the Mr 52000 estrogen-regulated protein in benign breast diseases and other tissues by immunohistochemistry.
Cancer Res 1986, 46: 3734-3738.

(71) Gasparini G, Gullick WJ, Bevilacqua P, et al.
Human breast cancer: Prognostic significance of the c-erbB-2 oncoprotein compared with epidermal growth factor receptor, DNA ploidy, and conventional pathologic features.
J Clin Oncol 1992, 10: 686-695.

(72) Gatter KC, Alcock C, Hervet A, Mason DY.
Clinical importance of analysing malignant tumors of uncertain origin with immunohistological techniques.
Lancet 1985, 1: 1302-1305.

(73) Goldie JH.
Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy.
Semin Oncol 1987, 14: 1-7.

(74) Goldie JH, Coldman AJ.
A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate.
Cancer Treat Rep 1979, 63: 1727-1733.

(75) Goldie JH, Coldman AJ.
The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy.
Cancer Res 1984, 44: 3643-3653.

(76) Goussard J, Lechevrel C, Roussel G, Cren H, Bera O, Sala M.
Immunoradiometric assay of pS2 protein in breast cancer cytosols.
Clin Chem 1991, 37: 1756-1762.

(77) Granata G, Coradini D, Cappelletti V, D, Fronzo G.
Prognostic relevance of cathepsin D versus oestrogen receptors in node negative breast cancers.
Eur J Cancer 1991, 27: 970-972.

(78) Grimaux M, Remvikos Y, Magdalenat H.
Récepteurs d'EGF et récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires.
Bull Cancer 1987, 74: 687.

(79) Guerin M. , Barrois M. , Gabillot M. , Riou G. .
Expression des proto-oncogenes c-myc et c-erbB-2 dans les cancers du sein: implications cliniques.
Bull Cancer 1989, 76: 175-180.

(80) Harris JR, Canellos GP, Hellman S, Fisher B.
Cancer of the breast. In: De Vita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. Vol. 2. 2nd ed.
Philadelphia: JB Lippincott, 1985: 1119-1177.

(81) Hatschek T, Fagerberg G, Stal O, Sullivan S, Carstensen J, Grîntorft O, Nordenskjîld B.
Cytometric characterisation and clinical cours of breast cancer diagnosed in a population-based screening program.
Cancer 1989, 64: 1074-1081.

(82) Henry JA, McCarty AL, Angus B, et al.
Prognostic significance of the estrogen-regulated protein, cathepsin D, in breast cancer.
Cancer 1990, 65: 265-271.

(83) Hery M, Granon C, Delahaye D, et al.
Facteurs de recidive précoce des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire (N-).
Bull Cancer 1989, 76: 181-189.

(84) Hery M, Granon C, Delahaye D, et al.
Facteurs de recidive précoce des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire (N-).
Gynecologie, 1989, 40: 197-202.

(85) Hery M.
Facteurs pronostiques des cancers du sein N-.
Communication orale, Poitiers 1990.

(86) Hilf R, Gibson S, Saviov E, et al.
The relative importance of estrogen receptor analysis as prognostic factor of recurrence or response to chemotherapy in women with breast cancer.
Cancer 1980, 45: 1993-2000.

(87) Hilsenbeck SG, Brown RW, Allred DC, et al.
Ki67 and flow cytometry provide complementary prognostic information in node- negative breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 56.

(88) Holland R, Verbeek ALM,
Prognostic assessment in node- negative breast cancer patients.
J Clin Oncol 1990, 8: 1451-1453.

(89) Host H, Lund E.
Age as prognostic factor in breast cancer.
Cancer 1986, 57: 2217-2225.

(90) Houghton J, Baum M, Nissen-Meyer.
Is there a role for perioperative adjuvant cytotoxic therapy in the treatment of early breast cancer ? in Ajuvant therapy of primary breast cancer 1989,
Springer- Verlag, Berlin: 54-61.

(91) Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW.
Significance of axillary macrometastases an micrometastases in mammary cancer.
Ann Surg 1971, 173: 44-46.

(92) Ingle JN.
Assessing the risk of recurrence in breast cancer.
N Engl J Med 1990, 322: 329-331.

(93) INSERM-SC 8. Causes médicales de décès.
Année 1987. Résulats définitifs. France. INSERM,
Paris 1989.

(94) International (Ludwig) breast cancer study group.
Importance of occult axillary lymph node micrometastase from breast cancers.
Lancet 1990, 335: 1565-1568.

(95) Isola JJ, Helin HJ, Helle MJ, Kallioment O.
Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma.
Cancer 1990, 65: 1180-1184.

(96) Jakesz.
Significant survival benefit of node negative breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: seven year result. In Ajuvant therapy of primary breast cancer 1989,
Springer- Verlag, Berlin: 181-185.

(97) Jakowlew SB, Breathnach R, Jeltsh JM, Maslakowski P, Chambon P.
Sequence of the pS2 mRNA induced by oestrogen in human breast cancer cell line MCF-7.
Nucleic acids research 1984, 12: 2861-2878.

(98) Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ.
DNA index and S-phase fraction and their combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma.
Cancer 1990, 66: 331-340.

(99) Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ.
Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer.
Int J Cancer 1991, 49: 650-655.

(100) Kaplan EL, Meier P.
Nonparametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc 1958, 53: 457-481.

(101) Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV, Farrar WB, Sickle-Santanello B, DeCenzo J, Young D.
Is DNA ploidy an independent prognostic factor in infiltrative node-negative breast adenocarcinoma?
Cancer 1990, 65: 1577-1582.

(102) Kida N, Yoshimura T, Mori K, Hayashi K.
Hormonal regulation of synthesis and secretion of pS2 protein relevant to growth of human breast cancer cells (MCF-7).
Cancer Res 1989, 49: 3494-3498.

(103) King JB.
Oestrogen-receptors: an overview of recent advances in their structure and function.
Proceedinds of the Royal society of Edinburg 1989, 95B, 133-134.

(104) Kiricuta CI, Tausch J.
A mathemical model of axillary lymph node involment based on 144 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma.
Cancer 1992, 69: 2496-2501.

(105) Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL.
Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer.
Cancer Res 1977, 37: 4669-4671.

(106) Kohali HM, Elias EG, El-Nowiem SA, et al.
A multivariate analysis of sterold hormone receptors in stages I and II breast cancer.
Ann Surg 1985, 201: 611-617.

(107) Kuhajda FP, Piandatosi S, Pasternak GR, et al.
Haptoglobin-related protein (Hpr) epitopes in breast cancer as a predictor of recurrence of the disease.
N Engl J Med 1989, 321: 636-641.

(108) Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al.
Risk factors for breast recurrence in premenauposal and postmenauposal patients with ductal cancers treated by conservation therapy.
Cancer 1990, 65: 1867-1878.

(109) Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Hacène K, Brunet M.
Les constituants nucléaires du grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) comme facteurs de pronostic indépendants: analyse multi-factorielle de 650 cancers du sein N-.
Bull Cancer 1990, 77: suppl 1: 81s-90s.

(110) Lee AK, DeLellis RA, Silverman MK, Heathley GJ, Wolfe HJ.
Prognostic significance of peritumorallymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of te breast.
J Clin Oncol 1990, 8: 1457-1465.

(111) Lewis WL.
Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in node negative breast cancer patients.
Cancer 1990, 65: 2315-2320.

(112) Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN.
Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute.
J Clin Oncol 1992, 10: 976-983.

(113) Lippman ME, Bolan G, Huff K.
The effects of estrogens and antiestrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture.
Cancer Res 1976, 36: 4595-4601.

(114) Lippman ME, Dickson RB, Bates SE, et al.
Autocrine and paracrine growth regulation of human breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1986, 1: 59-70.

(115) The Ludwig Breast Cancer Study Group.
Prolonged disease- free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer.
N Engl J Med 1989, 320: 491-496.

(116) Madden JL.
Modified radical mastectomy.
Surg Gyn Obst 1965, 121: 1221-1237.

(117) Mantel N.
Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its consideration.
Cancer chemother rep 1966, 50: 163-191.

(118) Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al.
Efficacity of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer.
N Engl J Med 1989, 320: 485-490.

(119) Mansour EG, Eudey L, Shatila AH, et al.
Adjuvant therapy in node-negative breast cancer. Is it necessary for all patients? An intergroup study.
Sixth International Conference on the adjuvant therapy of cancer. March 7-10, 1990, Tucson, Arizona. Abstr 43.

(120) de Mascarel I. , Trojani M. , Abadjian G.
Ganglions axillaires dans les cancers du sein. Comparaison des techniques d'analyse standard et en coupes macroscopiquement seriées.
Bull. Cancer 1982, 69: 451.

(121) Maslakowski P, Breathnach R, Bloch J, Gannon F, Krust A, Chambon P.
Cloning of cDNA sequences of hormones regulated genes of hormone-regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line.
Nucleid Acids Research 1982, 10: 7895-7903.

(122) Mason DY, Cordell JL, Abdulaziz Z, Naiem M, Bordenave G.
Preparation of peroxidase: antiperoxidase (PAP) complexes for immunohistological labelling of monoclonal antibodies.
J Histo-chem Cytochem 1982, 30: 11-14.

(123) Mathieu M, Vignon F, Capony F, Rochefort H.
Estradiol down-regulates the mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor-II receptor gene and induces cathepsin-D in breast cancer cells: a receptor saturation mechanism to increase the secretion of lysosomial proenzymes.
Mol Endocrinol 1991, 5: 815-822.

(124) Maudelonde T, Khalaf S, Garcia M, et al.
Immuno-enzymatic assay of 52 K Cathepsin D in 182 breast cancer cytosols: low correlation with other prognostic parameters.
Cancer Res 1988, 48: 462-466.

(125) McGuire WL.
Estrogen receptor versus nuclear grade as pronostic factors in axillary node negative breast cancer.
J Clin Oncol 1988, 6: 1071-1072.

(126) McGuire WL.
Adjuvant therapy of node-negative breast cancer.
N Eng J Med 1989, 320: 525-527.

(127) McGuire WL, De La Garza M, Chamness GC.
Evaluation of receptor assays in human breast cancer tissue.
Cancer Res 1977, 37: 637-639.

(128) McGuire WL, Clark GM, Dressler LG, et al.
Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer.
NCI Monogr 1986, 1: 19-23.

(129) McGuire WL, TandonAK, Allred C, Chamness GC, Clark GM.
How to use prognostic factors in axillary node negative breast cancer patients.
JNCI 1990, 82: 1006-1015.

(130) Merkel DE, Goldschmidt RA, Winchester DJ, Rademaker AW.
Qualitative and quantitative immunocytochemical assays for cathepsin D and outcome in node-negative breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 61.

(131) Merkel DE, McGuire WL.
Ploidy, proliferative activity and prognosis.
Cancer 1990, 65: 1944-1205.

(132) Molino A, Colombatti M, Bonetti F, et al.
A comparative analysis of three different techniques for the detection of breast cancer cells in bone marrow.
Cancer 1991, 67: 1033-1036.

(133) Moot SK, Peters GN, Cheek JH.
Tumor hormone receptor status and recurrences in premenopausal node negative breast carcinoma.
Cancer 1987, 60: 382-385.

(134) Morgan DO, Edman JC, Strandring DN, Fried VA, Smith MC, Roth RA, Rutter RJ.
Insulin like growth factor II receptor as a multifunctional binding protein.
Nature 1987, 329: 301-307.

(135) Morisset M, Capony F, Rochefort F.
The 52-kDa estrogen- induced protein secreted by MCF7 cells is a lysosomial acidic protease.
Biochem Biophys Res Commun 1986, 138: 102-109.

(136) Muss HB, Kute TE, Case LD, et al.
The relation of flow cytometry to clinical and biologic characteristics in women with node negative primary breast cancer.
Cancer 1989, 64: 1884-1900.

(137) National Cancer Institute.
Clinical alert.
Breast Cancer Treat 1988, 12: 3-5.

(138) Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al.
Management and survival of female breast cancer. Result of a national survey by the American College of Surgeons.
Cancer 1980, 45: 2917-2924.

(139) Neri C, Colomb E, Roux-Dosseto M, Martin PM.
Distinct effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and 4- hyroxytamoxifen on pS2 mRNA expression with respect to cell proliferation in MCF-7 breast cancer cells.
Anticancer Res 1991, 11: 411-415.

(140) Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, et al.
Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node- negative breast cancer.
J Clin Oncol 1992, 10: 696-705.

(141) Nicholson S, Wright C, Sainsbury JR, Halcrow P, Kelly P, Angus B, Farndon JR, Harris AL.
Epidermal growth factor receptor (EGRr) as marker for poor rognosis in node-negative breast cancer patients: neu and tamoxifen failure.
J Ster Biochem Mol Biol 1990, 37: 811-814.

(142) Noel P. , Tabone J. P. , Michot M. , Groelas M. , Hesch M. , Rifki A. M.
Détection des micrométastases dans les curages ganglionnaires régionaux des cancers mammaires.
Ann. Pathol. 1989, 9: 265-270.

(143) Nolvadex Adjuvant Trial Organization.
Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer. Analys at six years by Nolvadex Ajuvant Trial
Organization. Lancet 1985, 1: 836-840.

(144) Nunez AM, Jakowlev S, Briand JP, Gaire M, Krust A, Rio MC, Chambon P.
Characterization of the Estrogen-induced pS2 protein secreted by the human breast cancer cell line MCF-7.
Endocrinology 1987, 121: 1759-1765.

(145) O'Reilly SM, Richards MA.
Node negative breast cancer.
BMJ 1990, 300: 346-348.

(146) Osborne CK.
Pronostic factors for breast cancer: have they met their promise.
J Clin Oncol 1992, 10: 679-682.

(147) Paradisio A, Barletta A, Tommasi S, et al.
Tumor cell Activity and cytosol cathepsin D (CATH-D) breast cancer content.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 73.

(148) Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, et al.
Correlation between c-erbB-2 amplification an risk of recurrent disease in node-negative breast cancer.
Cancer Res 1991, 51: 556-567.

(149) Pickren JW.
Significance of occult métastases. A study of breast cancer.
Cancer 1961, 14: 1266-1261.

(150) Pichon MF, Pallud C, Brunet M, Milgrom E.
Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer.
Cancer Res 1980, 40: 3357-3360.

(151) Porro G, Ménard S, Tagliabue E, et al.
Monoclonal antibody detection of carcinoma cells in bone marrow biopsy specimens from breast cancer patients.
Cancer 1988, 61: 2407-2411.

(152) Predine J, Spyratos F, Prud'homme JF, et al.
Enzyme-linked immunosorbent assay of pS2 in breast cancers, benign tumors, and normal breasts tissues.
Cancer 1992, 69: 2116-2123.

(153) Pritchard KI, Current status of adjuvant endocrine therapy for resecable breast breast cancer.
Semin Oncol 1987, 14: 23-33.

(154) Prud'homme JF, Jolivet A, Pichon MF, Savouret JF, Milgrom E,
Monoclonal antibodies against native and denatured forms of estrogen-induced breast cancer protein (BCEI/pS2) obtained by expression in Escherichia coli.
Cancer Res 1990, 50: 2390-2396.

(155) Raymond WA, Leong ASY.
Immunoperoxydase staining in the detection of lymph node metastases in stage I breast cancer.
Pathology 1989, 21: 11-15.

(156) Redding WH, Coombes RC, Monaghan P, et al.
Detection of micrometastases in patient with primary breast cancer.
Lancet 1983, 1271-1274.

(157) Rempen A, Caffier H.
Kathepsin D beim primaren mammakarzinom in korrelation zu verschiedenen prognosefaktoren.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1991, 51: 272-275.

(158) Reubi JC, Torhorst J.
The relationship between somatostatin, epidermal growth factor, and steroid hormone receptors in breast cancer.
Cancer 1989, 64: 1254-1260.

(159) Rio MC, Chambon P.
The pS2 gene, mRNA, and protein: a potential marker for human breast cancer.
Cancer Cells 1990, 2: 269-274.

(160) Rio MC, Bellocq JP, Foekens J, Chenard MP, Koehl C, Gairard B, Renaud R, Chambon P.
Expression de la protéine pS2 dans les cancers d sein hormono-dépendants.
Bull Cancer 1990, 77: suppl 1: 135s-139s.

(161) Rio MC, Bellocq JP, Daniel JT, et al.
Breast cancer- associated with pS2 protein: synthesis and secretion by normal stomach mucosa.
Science 1988, 241:.705-708.

(162) Rio MC, Bellocq JP, Gairard B, et al.
Specific expression of in subclasses of breast cancer in comparison with expression of estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERBB2.
Proc Natl Acad Sci USA 1987, 61: 9243-9247.

(163) Rio MC, Lepage P, Diemunsch P, Roitsh C, Chambon P.
Structure primaire de la protéine humaine pS2.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1988, 307: 825-831.

(164) Ro JS, el-Naggar A, Ro JY, et al.
c-erbB-2 amplification in node negative human breast cancer.
Cancer Res 1989, 49: 6941-6944.

(165) Rochefort H.
Biological and clinical significance of cathepsin D in breast cancer.
Semin Cancer Biol 1990, 1: 153-160.

(166) Rochefort H, Augereau P, Briozzo P, et al.
Structure, function, regulation and clinical significance of the 52K pro- cathepsin D secreted by breast cancer cells.
Biochimie 1988, 70: 943-949.

(167) Rochefort H, Augereau P, Briozzo P, et al.
Oestrogen- induced pro-cathepsin D in breast cancer from biology to clinical applications.
Proceedings of the Royal Society of Edinburgh 1989, 85B, 107-118.

(168) Rochefort H, Brouillet JP, Maudelonde T, Garcia M.
La cathepsine D dans les cancers du sein. Un nouveau marqueur pronostique de métastases.
Bull Cancer 1990, 77: suppl 1: 141s-146s.

(169) Rochefort H, Capony F, Garcia M.
Cathepsin D: a protease involved in breast cancer metatasis.
Cancer metastasis Rev 1990, 9: 321-331.

(170) Rochefort H, Capony F, Garcia M.
Cathepsin D in breast cancer: from molecular and cellular biology to clinical applications.
Cancer Cells 1990, 2: 383-388.

(171) Rochefort H, Cavailles V, Augereau P, Capony F, Maudelonde T, Touitou I, Garcia M.
Overexpression ad hormonal regulation of pro-cathepsin D in mammary and endometrial cancer.
J Steroid Biochem 1989, 34: 177-182.

(172) Rogler H, Freiss G, Besse MG, et al.
Two-site immunoenzymetric assay for the 52-kDa cathepsin D in cytosols of breast cancer tissues.
Clin Chem 1989, 35: 81-85.

(173) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW.
Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow up study.
J Clin Oncol 1991, 9: 1650-1661.

(174) Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Fracchia AA, Kinne DW.
Axillary micro- and macrometastases in breast cancer.
Ann Surg 1981, 194: 585-591.

(175) Rosner D, Lane WW.
Node-Negative minimal invasive breast cancer are not candidates for routine systemic adjuvant therapy.
Cancer 1990, 66: 199-205.

(176) Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A.
Estrogen an progesterone receptors in breast cancer patients.
Cancer 1989, 64: 196-202.

(177) Sahin AA, Ro J, Ro JY, et al.
Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma.
Cancer 1991, 68: 549-557.

(178) Sainsbury JCR, Farndon JR, Needham GK, Malcom AJ, Harris AL.
Epidermal growth factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer.
Lancet 1987, 1: 1398-1402.
(179) Saphir O, Amromin GD.
Obscure axillary lymph-node metastasis in carcinoma of the breast.
Cancer 1948, 1: 238-241.

(180) Scarff RW, Torloni H:
Histological typing of breast tumors.
WHO 1968, Geneva: 510-513.

(181) Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, et al.
pS2 expression and response to hormonal therapy in patients with advanced breast cancer.
Cancer Res 1991, 51: 624-628.

(182) Sedmak DD, Melneke TA, Knechtges DS, Anderson J.
Prognostic significance of cytokeratin-positive breast cancer metastases.
Mod Pathol 1989, 2: 516-520.

(183) Sharma S, Mishra MC, Kapur BM, Verma K, Nath I.
The prognostic signiflance of ploidy analysis in operable breast cancer.
Cancer 1991, 68: 2612-2616.

(184) Sigurson H, Baldetorp B, Borg A, Alberg M, Fernî M, Killander D, Olsson H.
Indicators of prognosis in node-negative breast cancer.
N Engl J Med 1990, 322: 1053-1059.

(185) Silvestrini R, Daidone MG, Di Fronzo G, et al.
Prognostic implication of labeling index versus estrogen receptors and tumor size in node-negative breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1986, 7: 161-169.

(186) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene.
Science 1987, 235: 177-182.

(187) Sporn MB, Todaro GJ.
Autocrine secretion and malignant transformation of cells.
N Engl J Med 1980, 303: 878-880.

(188) Spyratos F, Brunet M, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Pallud C, Rouesse J.
Analyse séquentielle multivariable de la valeur pronostique des recepteurs de l'estradiol et de la progesterone chez 1262 patientes porteuses de cancer du sein: role des chimiothéraples adjuvantes.
Bull Cancer 1989, 76: 197-206.

(189) Spyratos F, Delarue JC, Andrieu C, Lidereau R, Champeme MH, Hacene K, Brunet M.
Epidermal growth factor receptors and prognosis in primary breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1990, 17: 83-89.

(190) Spyratos F, Maudelonde T, Brouillet JP, et al.
Cathepsin D: an independent prognostic factor for metastasis of breast cancer.
Lancet 1989, 2: 1115-1118.

(191) Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA.
Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer.
Cancer 1989, 64: 2217-2225.

(192) Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Chirgwin JM, McGuire WL.
Cathepsin D and prognosis in breast cancer.
N Engl J Med 1990, 322: 297-302.

(193) Thorpe SM, Rochefort H, Garcia M, et al.
Association between high concentrations of Mr 52000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer.
Cancer Res 1989, 49: 6008-6014.

(194) Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, et al.
Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer.
Cancer Res 1987, 47: 6126-6133.

(195) Toi M, Nakamura T, Mukaida H, et al.
Relationship between epidermal growth factor receptor status and various pronostic factors in human breast cancer.
Cancer 1990, 65: 1980-1984.

(196) Touitou I, Cavailles V, Garcia M, Defrenne A, Rochefort H.
Differential regulation of cathepsin D by sex steroids in mammary cancer and uterie cells.
Moll Cell Endocrinol 1989, 66: 231-238.

(197) Touitou I, Vignon F, Cavailles V, Rochefort H.
Hormonal regulation of the estrogen or progesterone receptor into three sex steroid hormone resistant cancer cell.
J Ster Biochem Mol Biol 1991, 40: 231-237.

(198) Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G.
Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast: detection by immunohistochemistry and pronostic significance.
Br J Cancer 1987, 55: 305-306.

(199) Trojani M, de Mascarel I, Coindre JM, Bonichon F.
Micrometastases to axillary lymph nodes from invasive lobular carcinoma of the breast: detection by immunohistochemistry and pronostic significance.
Br J Cancer 1987, 56: 838-839.

(200) Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al.
Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c- erbB-2 gene in breast carcinoma.
Cancer 1990, 65: 1794-1800.

(201) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al.
Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial.
Eur J Cancer 1990, 26: 668-670.

(202) Viac J, Reano A, Brochier J, Staquet MJ, Thivolet J.
Reactivity pattern of a monoclonal antikeratin antibody (KL1).
J Invest Dermatol 1983, 81: 351-354.

(203) Vignon F, Brlozzo P, Capony F, Garcia M, Freiss G, Morisset M, Rochefort H.
Estrogen-induced mitogen in breast cancer annd their pronostic value.
Recent Results Cancer Res 1989, 113: 29-31.

(204) Vignon F, Capony F, Chambon M, Freiss G, Garcia M, Rochefort H.
Autocrine growth stimulation of the MCF-7 breast cancer cells by the estrogen-regulated 52K proteins.
Endocrinology 1986, 118: 1537-1545.

(205) Vilcoq JR, Fourquet A, Campana E, et al.
Cancer du sein: traitement conservateur de l'Institut Curie. Dans Le traitement conservateur du cancer du sein.
Ed. CEDEM 1988, Langres: 149-148.

(206) DeVita VT.
Breast cancer therapy: exercising all our options.
N Engl J Med 1989, 320: 527-529.

(207) Wells CA, Heryet A, Brochler J, Gatter KC, Mason DY.
The immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. Br J
Cancer 1984, 50: 193-197.

(208) Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, et al.
DNA ploidy, S- phase fration, and steroid receptors in more than 100, 000 breast cancer patients.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 76.

(209) Westley BR.
Oestrogen regulates cathepsin D mRNA levels in oestrogen responsive human breast cancer cells.
Nucleic Acids Res 1987, 15: 3773-3786.

(210) Westley B, Rochefort H.
A secreted glycoprotein induced by estrogen in human breast cancer cell line.
Cell 1980, 20: 352-362.

(211) Winchester DP.
Adjuvant therapy for node-negative breast cancer. The use of pronostic factors in selecting patients.
Cancer 1991, 67: 1741-1743.

(212) Wysocki SJ, Hahnel E, Master A, Smith V, McCartney AJ, Hahnel R.
Detection of pS2 messenger RNA in gynecological cancers.
Cancer Res 1990, 50: 1800-1802.

(213) Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G.
Eight-years results with adjuvant intravelnous CMF in node negative (N-) and estrogen receptor negative (ER-) breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1992, 11: 61.

(214) Ziegler LD, Buzdar AU.
Current status of adjuvant therapy of early breast cancer.
Am J Clin Oncol 1991, 14: 101-110.

Annexe

Cancers du sein N- caractéristiques des sujets

sujet	age	taille	histo	SBR	ngg	KI1	RE	RP	CD	pS2	Chir	RT	HT	rech	lieu	DFS	état	évol	FU
LG	42	1	c	1	8	n	0	0	53	0	m	n	n	n		50	v	50	50
FA	36	1,5	a		10	n	0	0	68	0	m	n	o	n		50	v	50	50
SGD	41	1	c	1	10	p	60	213	24	19	m	n	o	o	lr	24	v	50	50
MM	56	3	c	2	18	n	250	12	40	48	m	n	o	n		49	v	49	49
BM	67	2,5	c	2	14	n	250	42			m	n	o	n		49	v	49	49
PM	38	2,5	c	2	10	n	15	32	24	0	c	n	n	o	lr	13	d	24	49
MD	55	1,5	c	2	20	n	73	500	31	0	c	o	n	n		48	v	48	48
MMC	53	1,5	c	2	6	p	21	14			m	n	n	n		47	v	47	47
BJ	36	1,5	c	2	10	n	31	20	114	0	m	n	n	n		46	v	46	46
MME	53	1,5	I		12	p	404	291	48		c	o	n	n		46	v	46	46
LG	55	1,5	c	2	8	n	0	23	119	0	m	n	o	n		44	v	44	44
MML	76	2	c	2	7	n	0	0	57	0	m	n	n	o	lr	13	d	17	43
NN	37	2	c	3	10	n	0	22	40	0	c	o	n	o	g	14	d	34	43
MA	44	2	c	2	11	p	342	700	56	74	m	n	n	n		42	v	42	42
GY	49	1,5	c	1	10	n	217	217	75	11	c	o	n	n		42	v	42	42
RF	62	2	c	2	8	p	305	90	38	39	c	n	o	n		42	v	42	42
PN	49	2	c	2	11	n	0	15	27	0	c	o	n	n		42	v	42	42
PJ	56	1,5	c	2	11	n	40	0	422	252	m	n	o	n		41	v	42	42
SF	57	2,5	c	2	8	n	64	17	66	48	m	o	n	n		41	v	41	41
TMH	61	3	c	3	11	n	0	0	65	0	m	o	n	n		40	v	40	40
AT	42	3	c	2	12	p	48	81	59	4	c	o	n	n		40	v	40	40
PMT	70	1	c	2	12	n	0	0	34	0	m	o	n	n		39	v	39	39
MR	70	2,5	c	2	7	p	54	89	30	0	m	o	n	n		39	v	39	39
BI	71	1,5	c	2	12	n	751	220	66	7	c	o	n	n		38	v	38	38
GR	77	2,2	c	2	14	p	362	22	158	3	m	n	n	n		38	v	38	38
FJ	53	1,5	c	2	9	n	211	213	47	35	m	n	o	n		37	v	37	37
PJ	65	2,5	c	2	7	n	0	0	72	0	m	n	o	n		37	v	37	37
SO	49	2,5	a		13	n	0	0	15	14	m	o	n	n		37	v	37	37
BS	68	12	I		12	n	833	24	33	0	m	n	o	n		37	v	37	37
AJ	63	1,5	a		5	n	250	20	42	0	m	n	n	n		36	v	36	36
LA	69	2	a		9	n	18	10	31	0	m	n	o	n		36	v	36	36
GR	67	2,5	c	2	13	n	0	0	55	0	c	o	n	n		35	v	35	35
AC	69	3,5	c	2	9	n	650	267	175	0	m	o	n	n		35	v	35	35
LMG	68	2,8	I		8	n	353	14	32	0	m	n	n	n		34	v	34	34
GS	51	2,5	a		9	p	0	31	24	62	m	n	o	n		34	v	34	34
PG	64	1,5	c	1	11	p	484	356	43	68	m	n	o	n		34	v	34	34
AF	61	2,5	c	2	8	n	0	0	67	0	m	o	n	n		33	v	33	33
JY	54	2	I		6	n	895	500	329	24	m	n	n	n		33	v	33	33
LM	36	0,5	a		12	n	0	20	17	5	m	n	n	n		33	v	33	33
VN	42	1,5	c	1	11	p	41	170			c	o	n	n		32	v	32	32
AJ	55	2	c	1	14	p	220	54			c	o	o	n		32	v	32	32
DG	57	4,5	c	2	6		400	111			m	n	o	n		31	v	31	31
SS	67	3	I		12	p	198	96	17	6	m	o	n	n		31	v	31	31
BG	76	1,5	c	1	7	n	35	24	21	11	c	o	n	n		31	v	31	31
VC	61	1,8	c	2	5	n	118	861	101	26	c	o	n	n		30	v	30	30
CB	36	2,2	c	2	7	n	33	0	61	0	m	n	n	o	lr	15	v	30	30
BR	80	1,8	c	2	11	n	294	55	50	16	c	o	o	n		27	v	27	27

Caractéristiques des sujets (suite)

sujet	age	taille	histo	SBR	ngg	KI1	RE	RP	CD	pS2	Chir	RT	HT	rech	lieu	DFS	état	évol	FU
PS	41	1,5	c	1	10	n	33	263	23		c	o	n	n		26	v	26	26
MS	64	1	c	2	4	n	227	227	81	16	m	n	o	n		26	v	26	26
SJ	78	1	l		10	n	83	0	34	150	m	n	n	n		25	v	25	25
TJ	60	1,5	c	1	21	n	292	1000	94	33	m	n	o	n		24	v	24	24
BA	64	2	c	2	10	n	565	294	50	4	m	n	o	n		24	v	24	24
CJ	53	2	c	2	14	p	46	144	44	0	c	o	n	n		24	v	24	24
TN	58	1,5	c	2	9	n	235	330			m	n	o	n		41	v	41	41
LY	59	0,8	c	2	10	n	17	23	22	0	m	n	o	n		40	v	40	40
QJ	56	1,5	l		8	n	70	0			c	o	n	n		31	v	31	31
LJ	44	3	a		8	n	14	80	20	727	c	o	n	n		31	v	31	31
MM	73	2,5	c	2	4	n	90	62	43	0	c	n	o	n		30	v	30	30
PP	70	3	c	1	11		339	447	46	245	m	n	n	n		29	v	29	29
RT	59	3	c	1	8	n	201	234	74	31	m	n	o	n		31	v	31	31
BA	62	2	c	1	6	n	408	64	51	0	c	o	n	o	g	19	v	29	29
LMM	47	1,8	c	2	10	n	0	19	51	0	c	o	n	n		28	v	28	28
VM	73	2,5	c		9	n	51	26	50	31	m	n	n	o	g	16	d	22	31
GG	62	1,5	l		10						c	o	n	n		34	v	34	34
CJ	41	2,5	c	2	8	n	11	253			c	n	n	n		38	v	38	38
HJ	41	3	c	2	5	p	0	0	50	0	m	o	n	o	g	10	d	29	37
LF	41	3	a		13	p	0	0	18	13	m	o	o	n		47	v	47	47
RML	68	4	a		2	p	34	28	139	0	m	o	o	n		29	v	29	29
BN	76	8	c	2	8	p	250	102	124		m	o	o	n		31	v	31	31
LN	45	1,3	c	1	6	n	61	110	27	7	c	o	o	n		32	v	32	32
DM	74	1,8	c	3	11	n	357	0	92	0	m	o	n	n		41	v	41	41
CM	82	2	c	2	8	p	250	500	65	64	m	o	n	n		47	v	47	47
JH	74	2	a		11	n	478	209	183	150	m	o	n	n		20	d	20	25
GM	52	2,5	l		6	n	61	1000	40	0	c	o	n	o	l	38	v	45	45
MJ	82	4	c	3	21		0	0	52	0	m	n	o	o	g	8	d	14	45
RV	53	1,7	c	2	16		0	18	30	0	c	o	n	o	g	12	d	21	41
JMT	50	3,5	a		18		0	0	5	0	m	o	n	o	g	14	v	52	52
CG	82	1,5	c	2			17	14	32	0	c	n	o	o	l	14	v	34	34

Legende

sujet: initiales de l'identité
age: (ans)
taille: taille tumorale (cm).
histo: histologie tumorale, c=canalaire infiltrant
l= lobulaire infiltrant
a=autre histologie
SBR: grade histologique
ngg: nombre de ganglions axillaires prélevés
RE: taux des récepteurs oestrogéniques (fMol/mg)
RP: récepteurs progestéroniques (fMol/mg)
CD: cathepsine D (pMol/mg)
pS2: (ng/mg)
Chir: c=chirurgie conservatrice, m= mastectomie
RT: radiothérapie post opératoire, o=oui n=non
HT: hormonothérapie adjuvante: o=oui n=non
rech: rechute o=oui n=non
lieu: de rechute lr=locorégionale g=générale
DFS: durée de survie sans récidive (mois)
état: v=vivant, d=décèdé
évol: survie en mois
FU: suivi en mois

patientes ayant rechuté: "encadré gras"

TABLE DES MATIERES

PLAN

I - INTRODUCTION 16

II - PATIENTS ET METHODES 22
A - patients 23
B - methodes 29

III - RESULTATS 35
A - Resultats de l'analyse monofactorielle 36
B - Corrélation des covariables 48
C - Résultats de l'analyse multi-factorielle 51

IV - DISCUSSION 52

V - CONCLUSION 77

VI - REFERENCES 79

ANNEXE: caractéristiques des patientes 96

MICRO-PHOTOGRAPHIES .....

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de ma vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes.

Si je le viole, et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 43

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Dans l'avenir plus de 50% des patientes avec un cancer du sein, n'auront pas d'envahissement ganglionnaire axillaire au moment du diagnostic.

Dans ce groupe considéré à bon pronostic il est maintenant primordial d'identifier la fraction des patientes (30%) à haut risque de récidive afin, de pouvoir chez ces patientes déterminer le bénéfice d'un traitement adjuvant.

Cette étude rétrospective unicentrique analyse la valeur des facteurs pronostic classiques (taille tumorale, grade histologique, récepteurs hormonaux) en regard des nouveaux facteurs: recherche de micrométastases axillaires, dosage de la cathepsine D et, de la protéine pS2.

Entre avril 1988 et septembre 1990 ont été operées au C. H. U. consécutivement, 78 patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire.

L'analyse monofactorielle avec un recul médian de 37 mois, montre une influence statistiquement significative de l'âge et du taux de la protéine pS2 sur la survie sans récidive ($p<0,05$).

En analyse multi-factorielle par modèle de Cox: la survie sans récidive est liée à la taille tumorale, aux récepteurs progestéroniques, à la cathepsine D. La survie globale est lié à la taille tumorale, aux récepteurs estrogéniques, à la cathepsine D.

En conclusion: cette étude confirme la valeur pronostique de la cathepsine D et de la protéine pS2 dans les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire.

MOTS CLES: sein, ganglion, cancer, pronostic, anticytokératine, récepteurs hormonaux, cathepsine D, pS2.

SUMMARY

NODE-NEGATIVE BREAST CANCER. PROGNOSTIC FACTORS. UNI- AND MULTIVARIATES ANALYSIS.

In the future, more than half of women with newly diagnosed breast cancer will have node-negative disease. 70% of node- negative breast cancer patients can be cured by local therapy, 30% will relapse. Identification of this patient subgroup to determine wether it may benefit from adjuvant therapy poses a major challenge.

The value of established prognostic factors (size of the primary tumor, histologic grade, hormone receptor status) and new prognostic factors (micrometastases in axillary lymph node, cathepsin D and pS2 levels) has been evaluated in a retrospective study. Between april 1988 and september 1990 in our institution 78 consecutive patients had surgical resection.

Unifactorial analysis with median follow up of 37 months, show significant relation between age, pS2 levels and disease free survival.

Multivariate analysis with Cox model revealed that disease free survival was significantly related to tumor size, progesterone receptors and cathepsin D. Overal survival was significantly related to tumor size, estrogen and cathepsin D levels.

In conclusion cathepsin D and pS2 provides prognosis informations in node-negative breast carcinoma.